

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⴰⵔ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴻⵜ

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B.BENZERDJEB – TLEMCEM



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. بن زرجب – تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Thème :

**Drépanocytose et Covid-19 : Prise en charge d'un  
STA au cours d'une infection à Sars-Cov2  
chez un drépanocytaire**

Présenté par :

LALLAM Fatima Zohra Sarra  
LAFENDI Ghizlane  
TALEB BENDIAB Imane

Encadré par :

DR AF BENDAHMANE Maître de conférences 'A' en hématologie

Année universitaire 2022 - 2023

# *Remerciements*

*Tout d'abord nous remercions le bon Dieu de nous avoir aidé et donné la force pour mener à terme ce travail qui pour nous est la clôture de nos sept ans d'études en sciences médicales.*

*Nous souhaitons également adresser toute notre gratitude à notre Encadreur, monsieur **BENDAHMANE Fouad**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, pour toutes les informations qu'il nous a transmis et qui ont contribué à alimenter notre réflexion et à bien mener notre travail.*

*Nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance aux personnes qui nous ont généreusement apporté leurs aides et leurs soutiens moral et intellectuel tout au long de notre démarche, nous citons en particulier Amel qui nous a énormément aidé à réaliser notre mémoire.*

*Nous désirons aussi remercier toute l'équipe du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen pour nous avoir aidé à accéder aux données qui nous ont permis de concrétiser notre idée.*

*Enfin nous voudrions remercier nos chers maitres de l'université de médecine TLEMCEM qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques nous ont aidé à réussir nos études universitaires.*

# *Dédicace*

*Je dédie de modeste travail à tous les êtres qui me sont les plus chères.*

*A mes parents qui m'ont soutenue et encourager durant ces années d'études qui n'ont pas du tout été une partie de plaisir, je leurs témoigne ma profonde reconnaissance et ma considération pour tous les sacrifices qui ont consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*A ma sœur qui a crus en moi tout au long de mon parcours et continue jusqu'à présent à m'encourager d'aller de l'avant.*

*A mon frère qui malgré son jeune âge m'a apporter beaucoup d'aide moral.*

*A ma famille que j'espère avoir rendu fière de moi.*

*A mes amis et à tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail.*

**- Imene Taleb Bendiab -**

*Ce travail, qui est le fruit de mes efforts, je le dédie aux personnes les plus chères à mon cœur.*

*A mes chers parents, les piliers de ma vie, qui sont toujours présents pour moi, m'encouragent, me soutiennent et me tirent vers leur haut.*

*A mon frère qui croit en moi et m'encourage.*

*A toute ma famille, mes grands parents, mes oncles et tantes.*

*A mes adorés cousins et cousines.*

*A mes amis, mes collègues et à tous ceux qui m'apportent espoir et positivité chaque jour.*

*A tous ceux que j'aime !*

**- Ghizlane Lafendi -**

*En tout premier lieu , je tiens a remercier le bon Dieu , le tout puissant , de m'avoir  
donner la force et le courage et m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

*À maman et papa , merci pour vos sacrifices, c'est avec vos conseils et soutiens  
inconditionnels que j'arrive enfin a ce jour, avec un coeur comblé de bonheur et de fierté,  
quoi que je fasse ou que je dise , je ne saurai point vous remercier comme il se doit  
A ma sœur, ma jumelle , ma confidente , merci pour tout ce que tu as fait pour moi, Ma  
réussite te reviens. On a commencé ensemble dans cette aventure , et notre chemin n'a  
pas été recouvert d'un tapis rouge , mais hamdollah on n' y est arrivé.*

*A mon cher mari , merci pour la patience et le soutien dont tu as fait preuve pendant  
toute la durée de ce travail, et a qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude.*

*A ma belle famille , ma deuxième famille. Merci pour vos encouragements, pour les  
petites attentions a mon égard, et pour votre soutien qui m' a été sans faille.*

*A mes chers trinôme Ghizlane, Imene, ensemble dès le départ jusqu'à la fin, malgré les  
difficultés rencontrées, nous avons partagé le meilleur et le pire durant des années,  
ensemble on a pu mener ce travail à terme.*

*A tout ce qui me sont chers..*

**- Fatima Zohra Sarra Lallam -**

# Table des matières

<b>Introduction générale</b>	<b>9</b>
<b>1 Les hémoglobines</b>	<b>12</b>
1.1 Définition . . . . .	12
1.2 Les érythrocytes . . . . .	12
1.2.1 Production érythrocytes . . . . .	12
1.2.2 Structure . . . . .	14
1.2.3 Composition . . . . .	14
1.3 Embryologie . . . . .	15
1.4 Structure de l'hémoglobine . . . . .	16
1.4.1 Hème . . . . .	18
1.4.2 Sous-unités d'hémoglobine . . . . .	18
1.5 Génétique de l'hémoglobine . . . . .	18
1.6 Fonction de l'hémoglobine . . . . .	20
1.6.1 Fonction oxyphorique de l'hémoglobine . . . . .	20
1.6.2 Sang et transport d'oxygène . . . . .	21
1.6.3 Carboxyhémoglobine . . . . .	21
1.7 Hémoglobinopathies . . . . .	21
<b>2 La drépanocytose</b>	<b>23</b>
2.1 Définition . . . . .	23
2.2 Histoire . . . . .	24

## Table des matières

---

2.3	Epidémiologie . . . . .	25
2.4	Physiopathologie . . . . .	26
2.4.1	Mécanisme de l'hémolyse et des crises vaso occlusives au cours de la drépanocytose = Polymérisation de l'Hb drépanocytaire . . . . .	26
2.4.2	Facteurs modulateurs de la polymérisation . . . . .	29
2.5	Diagnostic . . . . .	31
2.5.1	Clinique . . . . .	31
2.5.2	Biologie . . . . .	36
2.6	Complications . . . . .	38
2.6.1	Chez l'enfant . . . . .	38
2.6.2	Chez l'adulte . . . . .	40
<b>3</b>	<b>Prise en charge de la drépanocytose</b>	<b>45</b>
3.1	Traitement de fond . . . . .	45
3.1.1	Transfusion sanguine . . . . .	45
3.1.2	Hydroxycarbamide . . . . .	48
3.2	Traitement des complications . . . . .	48
3.2.1	Traitement du STA chez la drépanocytaire . . . . .	48
3.2.2	Traitement des crises vaso-occlusives . . . . .	49
3.3	Autre traitements . . . . .	50
3.3.1	Oxygénothérapie . . . . .	50
3.3.2	Correction d'une anémie . . . . .	51
3.3.3	Les antibiotiques . . . . .	52
3.3.4	L'acide folique . . . . .	53
3.3.5	La vaccination . . . . .	53
3.3.6	La greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon . . . . .	53
3.3.7	Éducation thérapeutique . . . . .	54
3.3.8	Prise en charge psychologique . . . . .	54

## Table des matières

---

<b>4</b>	<b>Infection virale à SARS-COV2</b>	<b>55</b>
4.1	Définition . . . . .	55
4.2	Clinique . . . . .	55
4.3	Complications . . . . .	56
4.4	Prise en charge . . . . .	56
<b>5</b>	<b>Étude d'un cas</b>	<b>58</b>
5.1	Introduction . . . . .	58
	Description du cas . . . . .	59
	Motifs . . . . .	61
	Examen clinique . . . . .	61
	Hémogramme . . . . .	62
	Bilan biologique . . . . .	64
	Radiographie du thorax . . . . .	65
	TDM thoracique . . . . .	66
	Le test PCR COVID 19 . . . . .	67
	Diagnostic . . . . .	68
	Décision thérapeutique . . . . .	68
	Evolution . . . . .	69
	<b>Discussion et conclusion</b>	<b>70</b>

# Table des figures

1.1	Formation des différentes chaînes d'hémoglobine au cours de la grossesse . . . . .	16
1.2	Structure de l'hémoglobine . . . . .	17
1.3	Organisation des gènes de globine sur les chromosomes 11 et 16. . . . .	19
2.1	La répartition mondiale de la fréquence de l'allèle Hbs de la drépanocytose	25
2.2	Polymérisation de la désoxyHbs . . . . .	26
2.3	Physiopathologie de la drépanocytose . . . . .	27
2.4	Mécanisme d'adhésion cellulaire . . . . .	29
2.5	Physiopathologie de la drépanocytose et facteurs intervenant dans la polymérisation. . . . .	31
2.6	Drépanocytes. . . . .	37
2.7	Profil électrophorétique de drépanocytose homozygote. . . . .	37
2.8	Physiopathologie du syndrome thoracique aigu. . . . .	41
2.9	Aspect radio-scanographique des lésions de pneumonies. . . . .	43
5.1	Électrophorèse de l'HB du patient. . . . .	60
5.2	Hémogramme du 05/11/2020. . . . .	63
5.3	Radiographie du thorax de face du patient. . . . .	65
5.4	Images scannographiques du patient. . . . .	66
5.5	Compte rendu d'analyses. . . . .	67



# Liste des tableaux

1.1	Evolution ontogénique des hémoglobines humaines . . . . .	20
2.1	Etiologie principales des syndromes thoraciques aigus chez les patients drépanocytaires adultes. . . . .	42

# Introduction Générale

La drépanocytose est un problème de santé qu'on observe de plus en plus au niveau mondial à cause de l'immigration des populations atteintes venant d'Afrique, du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et de l'Inde vers d'autres régions du monde. C'est une maladie génétique de l'hémoglobine due à une mutation ponctuelle du 6e codon (6 GLU  $\rightarrow$  VAL) de la chaîne  $\beta$ -globine, dont le gène est situé sur le chromosome 11. Cette mutation à l'état homozygote entraîne des modifications de propriétés physico-chimiques de l'hémoglobine, appelée alors hémoglobine S (HbS) qui acquiert la capacité de polymériser, contrairement à l'hémoglobine normale A (HbA). La drépanocytose est transmise selon le mode récessif autosomique. Les sujets hétérozygotes AS sont transmetteurs sains et le risque de transmettre la maladie est donc de 25% à chaque grossesse.

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) regroupent les sujets homozygotes (SS) pour la mutation, mais également les sujets hétérozygotes composites associant la mutation S avec une autre mutation qualitative de la chaîne  $\beta$ -globine ( C, OArab, D-Punjab, E, ...) ou quantitative, c'est à dire un trait  $\beta$ -thalassémique. La quantité résiduelle de production de  $\beta$ -globine définit alors la gravité : S/ $\beta^o$  ou S/ $\beta^+$  et S/ $\beta$ -thalassémique. . Cependant, il existe une mutation exceptionnelle appelée S-Antilles responsable de manifestations cliniques à l'état hétérozygote. Cliniquement, les sujets SS et S/ $\beta^o$ thalassémiques ont une maladie de sévérité comparable, les patients SC et S/ $\beta^+$ thalassémiques ont en règle générale des formes plus modérées [1].

Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1910 chez un étudiant noire Jamaïcain. Selon l'OMS, environ 100 millions d'individus portent le trait drépanocytaire

## Introduction générale

---

hétérozygote AS et il naît chaque année 100.000 enfants drépanocytaires homozygotes SS dans le monde. En Afrique, les porteurs du trait drépanocytaire ont une prévalence qui varie jusqu'à 30%, voire plus de la population de certaines régions. En revanche, les sujets ayant le gène de la drépanocytose en double (homozygotes SS) ou associé à une autre hémoglobinopathie (doubles hétérozygotes A/S, S/ $\beta$ -thalassémiques), souffrent de complications de la maladie [2].

En condition de stress physiologique (froid, déshydratation, fièvre, hypoxie, acidose), les molécules d'HbS, en situation désoxygénée, ont la propriété de polymériser pour former des cristaux intra-érythrocytaires conférant au globule rouge sa forme caractéristique en faucille (le drépanocyte) [3].

L'association des cristaux forme des chapelets de tétramères d'hémoglobine grâce à une seule des deux valines mutée. La présence d'hémoglobine F perturbe cette polymérisation et donc diminue la taille et le nombre de polymères [4] La membrane du globule rouge perd ses propriétés élastiques, devient rigide et fragile perturbant notamment le fonctionnement des canaux ioniques transmembranaires. Le globule rouge est déshydraté (déshydratation intra-érythrocytaire) ce qui entraîne une augmentation de la viscosité sanguine. Ces modifications structurelles et dynamiques vont être à l'origine d'une occlusion microcirculatoire (vaso occlusion) et d'une hémolyse intra-vasculaire à l'origine d'une anémie hémolytique.

---

# PARTIE I

Synthèse bibliographique

---

# Chapitre 1

## Les hémoglobines

### 1.1 Définition

Hémoglobine (Hb) est le pigment coloré qui confère la couleur rouge aux hématies. C'est le principal constituant du globule rouge, elle est le transporteur d'oxygène du sang, c'est une macromolécule d'un poids moléculaire de 64500 Da constituée de 4 chaînes polypeptidiques de globine, identiques deux à deux, liées chacune à une molécule d'hème ; l'ensemble formant une structure cyclique organique complexe [5].

### 1.2 Les érythrocytes

#### 1.2.1 Production érythrocytes

L'érythropoïèse est une branche spécifique de l'arbre hématopoïétique. Elle permet la formation d'érythrocytes énucléés (réticulocytes puis globules rouges ou hématies) à partir de la CSH sous l'influence de l'hormone érythropoïétine [6].

Les étapes de différenciation qui vont de la CSH à l'érythroblaste acidophile se déroulent dans la moelle osseuse. Une fois que l'érythroblaste a perdu son noyau, il passe dans la circulation sanguine, permettant ainsi l'apport d'oxygène à tous les organes. L'érythropoïèse est régulée par des facteurs environnementaux, des facteurs de croissance, hormones ou

cytokines, permettant ainsi la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs.

- La différenciation érythroïde

C'est au niveau de la moelle osseuse, au sein de l'îlot érythroblastique que se déroulent la maturation et la différenciation des érythroblastes.

1. Les progéniteurs érythroïdes

Les progéniteurs de type CFU-GEMM (pour Colony Forming Unit GranulocyteErythrocyte-Macrophage-Megakaryocyte), BFU-E (pour Burst Forming Unit-Erythroid) et CFU-E (pour Colony Forming Unit Erythroid), ont une définition fonctionnelle basée sur leur capacité à donner des colonies en culture semi-solide [6].

2. Les précurseurs érythroïdes

C'est à partir du stade pro-érythroblaste et jusqu'à l'érythroblaste acidophile que les cellules érythroïdes sont appelées « précurseurs ». Au sein de l'îlot érythroblastique, les pro-érythroblastes vont donner naissance à des érythroblastes basophiles de type I, puis de type II. Ceux-ci vont se différencier en érythroblastes polychromatophiles puis en érythroblastes acidophiles. Ces derniers vont perdre leurs noyaux, et ainsi devenir réticulocytes. Une fois que le réticulocyte passe dans la circulation sanguine, il est appelé hématie ou globule rouge. Au fur et à mesure de leur différenciation, les cellules diminuent de taille, leur chromatine se condense, le noyau devient pycnotique et est expulsé par bourgeonnement de la membrane plasmique. L'étude morphologique de la différenciation par coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG), permet de visualiser l'atténuation de la basophilie au profit de l'apparition d'une acidophilie cytoplasmique, liée à la production d'hémoglobine dans le cytoplasme [6].

- L'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine de 165 acides aminés [7], d'une masse moléculaire de 18kDa, puis de 38kDa lorsqu'elle est glycosylée, donc active.

Pendant la vie embryonnaire, la synthèse d'EPO se fait dans le foie fœtal. Chez

l'adulte l'EPO est d'origine rénale, principalement synthétisée par les cellules interstitielles péri-tubulaires. Il existe aussi une faible production d'EPO soutenue par les hépatocytes. L'expression et la synthèse d'EPO est finement régulée. Elle est sous le contrôle de facteurs de transcription, eux-mêmes sous le contrôle de conditions environnementales. L'hypoxie, due à une anémie, à l'insuffisance cardiaque ou encore à l'altitude, est un des régulateurs majeurs de la production d'EPO. En effet, celle-ci stimule la synthèse d'EPO, et donc l'érythropoïèse.

### 1.2.2 Structure

Une fois que la différenciation érythroïde a permis la formation d'un réticulocyte, ce dernier va encore subir quelques modifications avant de passer dans la circulation sanguine. Dans un premier temps, il va perdre tous ces organelles, dont ses mitochondries et ses ribosomes.

Après cette étape, le réticulocyte va perdre sa forme irrégulière et sa rigidité, pour prendre une forme discoïde biconcave, devenir plus souple et diminuer de taille, son diamètre est de 7 à 8  $\mu\text{m}$ , afin de mieux se faufiler dans les vaisseaux sanguins et les capillaires les plus fins. Ces changements morphologiques sont dus à un réarrangement du cytosquelette associé à la membrane plasmique, ainsi qu'à l'expression différentielle de protéines membranaires.

### 1.2.3 Composition

L'érythrocyte ou hématie, est une cellule qui présente la particularité de ne pas avoir de noyau ni d'organites cellulaires, elle est constituée d'eau, d'ions et d'hémoglobine, protéine lui donnant sa couleur rouge; chaque hématie peut renfermer 280 millions de molécules d'hémoglobine.

La membrane de l'hématie est faite de lipides, de protéines et d'une couche externe de mucopolysaccharides, qui comprend les antigènes définissant des groupes sanguins.

### 1.3 Embryologie

L'hématopoïèse représente la formation et le développement des cellules sanguines. Il est admis aujourd'hui que toutes les cellules du système hématopoïétique dérivent d'une seule lignée de cellules souches.

Les premières lignées de cellules souches se forment vers le 19<sup>ème</sup> jours dans le mésoblaste (mésoderme extraembryonnaire) de la vésicule vitelline [8].

C'est la phase extraembryonnaire de la formation du sang et des vaisseaux). Elle est suivie d'une phase intraembryonnaire qui peut être divisée en phase hépatosplénique et phase myéloïde. Initialement il se forme dans l'embryon des vaisseaux et des cellules souches pluripotentes. Ces dernières émigrent depuis la région de l'aorte dorsale à la hauteur du cordon ombilical et colonisent essentiellement le foie (phase hépatique). Une petite partie de l'érythropoïèse a également lieu dès la 12<sup>e</sup> semaine au niveau de la rate (phase splénique). Au cours de la phase myéloïde, des cellules filles de ces cellules souches migrent via le système vasculaire dans la moelle osseuse et assurent progressivement la formation du sang. Ces cellules souches sont capables de renouvellement et de différenciation durant toute la vie. Ces dernière se trouvent dans la moelle osseuse durant toute la vie et peuvent se différencier en cas de nécessité en tous types de précurseurs lymphoïdes et myéloïdes.

Au cours des différentes phases de l'érythropoïèse prénatale la composition de l'hémoglobine varie. Alors que les îlots vasculaires de la vésicule vitelline synthétisent exclusivement de l'hémoglobine du type Hb Gower 1 ( $\zeta_2\epsilon_2$ ) avec des chaînes zeta et epsilon, l'érythrocyte mûr de la phase hépatique contient essentiellement de l'hémoglobine de type foetale HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ), dont la globine contient des chaînes alpha et gamma et qui représente la globine foetale prédominante [8].

Après la naissance, l'hémoglobine foetale HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) est remplacée progressivement par l'hémoglobine adulte HbA1 ( $\alpha_2\beta_2$ ). Cette dernière est composée de chaînes alpha et beta et représente l'hémoglobine adulte la plus répandue. Il existe en outre encore une petite fraction de HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ), qui au lieu de deux chaînes beta, présente deux chaînes



delta.

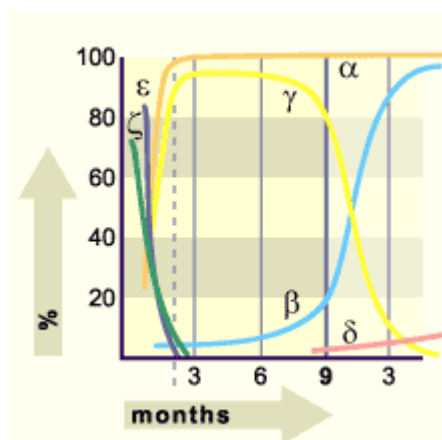


FIGURE 1.1 – Formation des différentes chaînes d’hémoglobine au cours de la grossesse. Synthèse des chaînes de globine au cours de la grossesse. Au cours de la période embryonnaire se sont les chaînes  $\epsilon$  et  $\zeta$  qui prédominent. Elles sont toutefois relayées rapidement par les chaînes  $\alpha$  et  $\gamma$ . Les chaînes de l’hémoglobine foetale seront remplacées à la fin de la grossesse par les chaînes  $\beta$  (hémoglobine adulte) [8].

### 1.4 Structure de l’hémoglobine

L’hémoglobine est un tétramère qui possède une structure quaternaire caractéristique de nombreuses protéines à sous-unités globulaires. La plupart de ses résidus d’acides aminés sont engagés dans des hélices reliées entre elles par des segments non hélicoïdaux. Les sections hélicoïdales sont stabilisées par des liaisons hydrogène qui confèrent à la protéine sa structure tridimensionnelle caractéristique, appelée repliement globine, car on le retrouve également dans d’autres globines à groupe prosthétique hémique telles que la myoglobine. Ce repliement caractéristique présente une cavité dans laquelle est étroitement insérée une molécule d’hème constituant le groupe prosthétique de la protéine. L’hémoglobine contient donc une molécule d’hème par sous-unité. Chez l’homme adulte, le type d’hémoglobine le plus courant est l’hémoglobine A, constitué de deux sous-unités  $\alpha$  et deux sous-unités  $\beta$ , formées chacune de 141 et 146 résidus d’acides aminés respectivement. Cette structure est

## Chapitre 1. Les hémoglobines

---

symbolisée par  $\alpha_2\beta_2$ . Chacune a une masse moléculaire d'environ 16 k Da, soit 64 k Da ( $64\ 458\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) pour la protéine complète. Chez l'enfant, l'hémoglobine principale est dite hémoglobine F (foetale), de formule  $\alpha_2\gamma_2$ , les chaînes étant progressivement remplacée par des chaînes  $\beta$  au cours de la croissance.

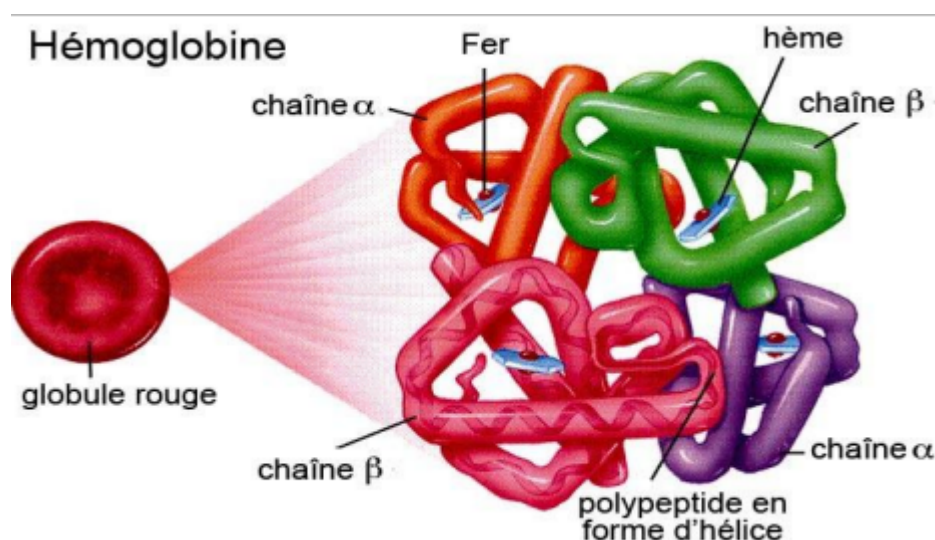


FIGURE 1.2 – Structure de l'hémoglobine.

Félix Haurowitz a découvert en 1938 que la désoxyhémoglobine et l'oxyhémoglobine cristallisaient différemment, comme si elles étaient chimiquement différentes, ce qui implique que l'hémoglobine n'est pas un bidon d'oxygène mais un poumon moléculaire dont la structure change selon qu'il capte l'oxygène ou qu'il s'en décharge.

En 1965, JACQUES MONOD et J.-P. Changeux, ainsi que Jeffries Wyman ont expliqué cette particularité par la notion d'*allostérie*. Selon celle-ci, les deux structures se distinguent par l'arrangement des sous-unités et par le nombre et la force de leurs liaisons mutuelles. L'une peut développer pleinement son affinité avec l'oxygène à cause de la faiblesse et de la rareté de ces liaisons. C'est la structure R, ou «relaxée». L'autre, à basse affinité, du fait des liaisons plus nombreuses et plus fortes entre les sous-unités, est dite structure T, ce qui signifie «tensive». Dans chacune de ces structures l'affinité pour l'oxygène des diverses sous-unités d'une même molécule devrait rester invariable [9].

### 1.4.1 Hème

L'hème est une hématine, constitué de fer contenu dans le centre d'un grand organique hétérocyclique appelé porphyrine. Le groupe hème est un groupement prosthétique qui fait partie de plusieurs, parmi lesquelles l'. Cette d'hème doit son importance au fait qu'elle peut lier à la fois sous forme moléculaire et dans d'autres composés de CO<sub>2</sub> de carbone CO, H<sub>2</sub>O, etc. Grâce à l'atome de fer.

### 1.4.2 Sous-unités d'hémoglobine

L'hémoglobine est constituée de 4 protomères presque identiques. Ces derniers sont formés d'une seule sous-unité chacun, mais ces sous unités sont exprimées a partir de neuf gènes différents, aboutissant à des formes différentes du tétramère.

- Chez l'embryon l'hémoglobine est formée de deux fois deux chaînes associées : Gower 1 ( $\zeta_2\epsilon_2$ ), Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ) ou Gower 2 ( $\alpha_2\epsilon_2$ ).
- Durant la vie fœtale l'hémoglobine F est formée de deux chaînes avec deux chaînes  $\gamma$  ( $\gamma$  Ala ou  $\gamma$  Gly). Selon les individus, le gène  $\gamma$  Gly est exprimé avec une Ile ou une Thr en position 75.6.
- Chez l'adulte plus de 95% de l'hémoglobine est de type A1 ( $\alpha_2\beta_2$ ). L'hémoglobine A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) ne dépasse pas 3%.

## 1.5 Génétique de l'hémoglobine

Dans l'espèce humaine, plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie et, à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Deux types de chaînes alpha et bêta sont présentes lors de la vie embryonnaire :

- La chaîne zeta (la première à apparaître).
- La chaîne alpha proprement dite).
- La chaîne epsilon (spécifique à la vie embryonnaire).

## Chapitre 1. Les hémoglobines

---

- Des chaînes gamma qui deviendront majoritaires chez le fœtus [10].

Les gènes de la famille alpha sont situés dans la région distale du chromosome 16 et ceux de la famille bêta sur le chromosome 11. La famille alpha comporte trois gènes fonctionnels. La famille bêta en compte cinq : un gène embryonnaire (epsilon), deux gènes foetaux (gamma) et deux gènes adultes (bêta et delta).

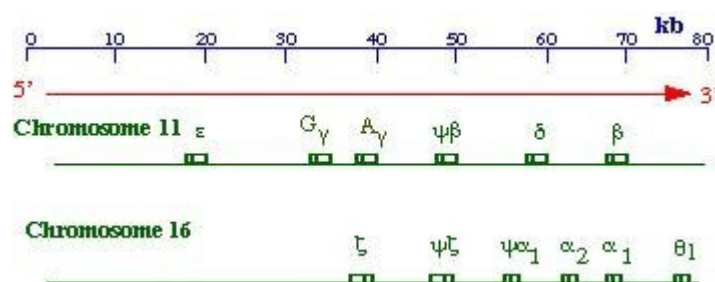


FIGURE 1.3 – Organisation des gènes de globine sur les chromosomes 11 et 16.

Au cours de l'évolution ontogénique, le profil des Hb change suite à des commutations (ou «Switch») qui s'effectuent par ordre d'expression selon leur position topographique. Au niveau du locus  $\alpha$ , le gène  $\zeta$  est le premier exprimé durant l'embryogenèse. Les gènes  $\alpha_2$  et 1 sont exprimés dès la vie fœtale et continueront à fonctionner durant la vie adulte.

Pour ce qui est du locus  $\beta$ , le gène  $\epsilon$  est le premier à être exprimé, durant la vie embryonnaire mais il se restreint à ce stade. Les gènes  $\gamma$  sont très actifs pendant la période fœtale puis leur expression s'affaiblit à partir de la naissance.

L'expression du gène  $\beta$  commence vers la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et atteindra son plateau d'expression quelques mois après la naissance. Enfin, le gène  $\delta$ , dont l'expression débute seulement après la naissance, est faiblement transcrit. Il n'intervient que pour 2 à 3% des tétramères (HbA2 :  $\alpha_2\gamma_2$ ). La proportion des différentes Hb évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie [11].

TABLE 1.1 – Evolution ontogénique des hémoglobines humaines [11].

	Chez l'embryon	Chez le fœtus	Chez l'adulte
<b>Lieu d'érythro-poïèse</b>	sac vitellin	foie et de la rate	moelle osseuse
<b>Type de l'Hb</b>	L'Hb Gower 1 : $\zeta_2 \epsilon_2$ L'Hb Gower 2 : $\alpha_2 \epsilon_2$ L'Hb Portland : $\zeta_2 \gamma_2$	HbF : $\alpha_2 \gamma_2$	HbA = plus de 97 % de l'Hb, HbA2 : $\alpha_2 \delta_2 = 2,2$ à $3,2$ % de l'Hb.
<b>Age d'acquisition</b>	Stade embryonnaire	A partir de 37e jour de la vie fœtale	6 mois après naissance

Six mois après la naissance le profil hémoglobinique de l'adulte est atteints : l'Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ) représente alors plus de 95 % de la totalité des hémoglobines. Il existe un constituant mineur, l'Hb A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ), exprimé à un taux d'environ 2,5 % dont la synthèse débute dans la période néonatale. L'HbF quant à elle, n'existe plus qu'à l'état de traces inférieures à 1 % [10].

## 1.6 Fonction de l'hémoglobine

### 1.6.1 Fonction oxyphorique de l'hémoglobine

La capacité du sang à transporter de l'oxygène, encore appelée pouvoir oxyphorique du sang, est considérablement augmentée par la présence d'hémoglobine (Hb) [12].

Les globules rouges, constitués pour 33 % de leur poids par l'hémoglobine, sont à l'origine du pouvoir oxyphorique du sang. Ainsi chez l'homme, avec un taux normal de 14 à 15 g/dl d'hémoglobine, la capacité de transport d'un décilitre de sang est d'environ 20 ml d'oxygène [13].

### 1.6.2 Sang et transport d'oxygène

Le transport de l'O<sub>2</sub> des poumons aux tissus est assuré lors du passage des GR dans les capillaires pulmonaires [11]. Leur forme sigmoïde indique que l'oxygène se fixe mieux sur un globule rouge déjà bien oxygéné que sur un globule largement désoxygéné. Inversement, il s'en libère d'autant plus facilement que le globule est peu oxygéné. Ce phénomène témoigne d'une fixation coopérative : l'oxygénation d'une sous-unité du tétramère a pour conséquence d'augmenter l'affinité pour l'oxygène des autres sous-unités encore désoxygénées, indiquant une interaction entre les quatre molécules d'hème [13].

### 1.6.3 Carboxyhémoglobine

Il est classique de dire que l'affinité de l'Hb pour le CO est 250 fois plus forte que pour l'O<sub>2</sub>. En réalité, ce gaz se fixe moins rapidement sur l'hémoglobine que ne le fait l'oxygène, et lorsqu'il est en très faible quantité la compétition est largement en faveur de l'O<sub>2</sub>. C'est le cas pour le CO produit physiologiquement par le métabolisme. En revanche, une fois fixé, le CO se libère très difficilement de l'hémoglobine, sa constante de dissociation est 1500 fois plus faible que celle de l'O<sub>2</sub> [13].

## 1.7 Hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies correspondent aux anomalies qui touchent la partie protéique de l'hémoglobine (Hb).

Affections héréditaires, ce sont les maladies monogéniques les plus répandues dans le monde. On estime à 7 % de la population mondiale le nombre de sujets porteurs hétérozygotes. Ces pathologies, endémiques dans certaines populations, sont de plus en plus fréquemment observées en Europe du Nord du fait des mouvements de population. Les sujets hétérozygotes sont généralement asymptomatiques, mais les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites sont exposés à des complications sévères, voire mortelles. La prévention des hémoglobinopathies passe par le dépistage des porteurs asymptomatiques

[14].

Les hémoglobinopathies sont des anomalies hémoglobiniques héréditaires liées à une modification structurale des chaînes polypeptidiques de la globine. Elles sont constitutionnelles et dues à des gènes anormaux. Elles sont très nombreuses et relèvent des mécanismes variés. Elles peuvent être classées en fonction de ces mécanismes ou en fonction des conséquences phénotypiques[15].

### a. Anomalies qualitatives

Constituant les variants structuraux de l'hémoglobine. Il existe :

- L'hémoglobine C : diffère de l'hémoglobine normale par le 6ème acide aminé de la chaîne  $\beta$  (une lysine remplace un acide glutamique).
- L'hémoglobine E : diffère de l'hémoglobine normale par le 26ème acide aminé de sa chaîne  $\beta$  (une lysine remplace un acide glutamique).
- L'hémoglobine D-punjab.
- L'hémoglobine O-Arab.
- L'hémoglobine la plus connue et la plus importante est l'hémoglobine S responsable de la drépanocytose [16].

### b. Anomalies quantitatives

Quand la synthèse d'un type de globines est totalement ou partiellement supprimée c'est le cas de thalassémie, on aura donc logiquement des  $\alpha$  ; des  $\beta$  ; des  $\delta$  ; des thalassémies, la chaîne nommée étant la chaîne absente ou insuffisante. Les globines normalement complémentaire non touchées par le défaut, produits en quantité normale ne trouveront pas leurs partenaires pour faire les tétramères souhaités et se retrouvent en excès dans le GR ; cet excès pour être néfaste, en particulier l'excès de monomère  $\beta$  ; la maladie de Cooley en est l'exemple le plus évident [15].

# Chapitre 2

## La drépanocytose

### 2.1 Définition

La drépanocytose, aussi appelée **anémie falciforme**, est une maladie génétique héréditaire touchant les globules rouges (ou hématies), due à une mutation sur le chromosome 11 du gène de la  $\beta$ -globine. Elle est caractérisée par une **anomalie de l'hémoglobine**, principale protéine du globule rouge.

Cette variation autosomique récessive est à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (Hb S). Cette dernière présente des caractéristiques rhéologiques particulières aboutissant, dans certaines conditions, à la falciformation et à la vaso-occlusion, responsable de complications à court, à moyen et à long terme.

Cette pathologie hémolytique chronique est associée à un fond permanent de vaso-occlusion dont les poussées exposent les patients à des lésions ischémiques tissulaires potentiellement graves avec parfois mise en jeu du pronostic vital. Si les sujets les plus gravement atteints sont les homozygotes S/S, l'expression de la maladie présente de grandes variations interindividuelles dans l'évolution de la pathologie [17, 18].



### 2.2 Histoire

En 1904, *James HERRICK*, médecin de Chicago, fait la première description médicale de la drépanocytose [19]. Il examine alors un jeune étudiant noir de 20 ans, originaire de l'île de Grenade. Celui-ci était hospitalisé pour de la toux et de la fièvre. Le sujet est faible, a des vertiges et souffre de maux de tête. De puis un an, il ressent des palpitations et un essoufflement comme certains membres de sa famille. L'examen du sang montre que le malade est très anémique, le nombre de ses hématies n'atteignant que la moitié de la valeur normale. L'observation d'un frottis sanguin montre des hématies inhabituelles en forme de croissant, de faucille d'acanthé. On découvre alors rapidement deux états cliniques différents :

- Les sujets présentant les différents symptômes extérieurs de l'anémie falciforme et des hématies en forme de faucille.
- Les sujets ne présentant pas ou peu de symptômes externes mais qui possèdent tout de même un certain nombre de globules rouges en forme de faucille. Par exemple, les parents des malades, même s'ils ne présentent pas de signes extérieurs, possèdent toujours des hématies falciformes.

En 1917 *Emmel* démontra qu'en situation d'hypoxie les hématies du sujet drépanocytaire se transforment en faucille. Plus tard il a été démontré que la falciformation n'apparaissait que lorsque la pression partielle en oxygène était inférieure à 45mm Hg dans le sang. La drépanocytose fut décrite pour la première fois en Afrique au Cameroun en 1943.

La différence du tracé électrophorétique entre l'hémoglobine drépanocytaire (S) et l'hémoglobine A de l'adulte normal fut mise en évidence en 1949. En 1957 Ingram identifia la mutation génétique de l'hémoglobine drépanocytaire. Le dépistage néonatal a été rendu possible à partir de 1980.

Le diagnostic prénatal de la drépanocytose à partir de la PCR (Polymérase Chain Réaction) fut possible au début des années 1990, de même que les premiers essais de thérapie génique [20] .

### 2.3 Epidémiologie

La drépanocytose est une maladie génétique très répandue : elle concerne environ : **300000 naissances par an dans le monde** [21]. Apparue en Afrique et en Inde, elle est depuis devenue très présente en Amérique, tout particulièrement aux Antilles et au Brésil, ainsi qu'en Europe de l'Ouest du fait des mouvements de populations.

Les derniers chiffres disponibles indiquent que 466 enfants drépanocytaires ont vu le jour en France en 2015, soit une prévalence d'un enfant atteint pour 1 736 naissances. Ce chiffre en fait la maladie génétique la plus fréquente en France. Toutefois cette prévalence est beaucoup plus importante dans les départements d'outre-mer (1/499) et en région parisienne (1/765) où se concentrent les populations à risque.

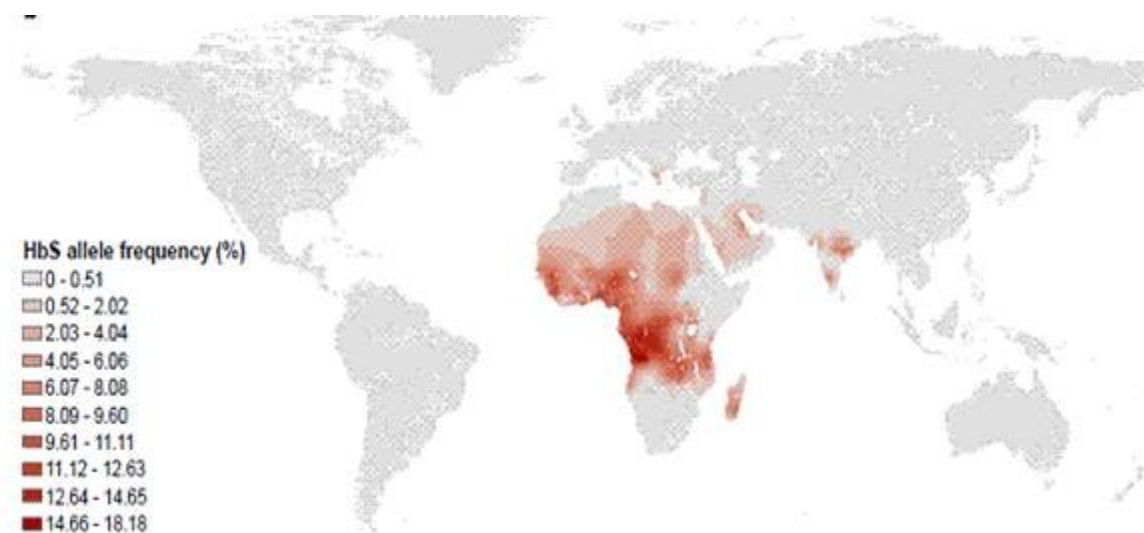


FIGURE 2.1 – La répartition mondiale de la fréquence de l'allèle Hbs de la drépanocytose

### 2.4 Physiopathologie

#### 2.4.1 Mécanisme de l'hémolyse et des crises vaso occlusives au cours de la drépanocytose = Polymérisation de l'Hb drépanocytaire

Pourquoi le remplacement GLU 6 VAL au niveau de la globine B provoque t'il une polymérisation de l'hbs ?

##### 2.4.1.1 A l'échelle moléculaire

Au cours de la désoxygénation qui suit le passage dans la microcirculation la molécule d'HbS subit un changement de conformation. Le remplacement de l'acide glutamique  $\beta 6$  hydrophile par une valine hydrophobe fait que cette dernière établit des liaisons hydrophobes avec d'autres résidus hydrophobes sur la chaîne  $\beta$  d'une autre molécule de désoxy-HbS . Un polymère se forme et s'allonge en fibres hélicoïdales qui se regroupent, se rigidifient [22, 23].

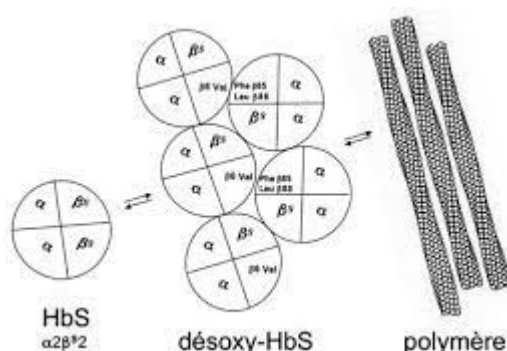


FIGURE 2.2 – polymérisation de la désoxyHbs

La formation de ces grandes fibres de polymères entraîne une cascade d'autres anomalies cellulaires. D'une part , Une dérégulation de l'homéostasie des cations, avec activation des canaux ioniques, cotransport K-Cl et canal potassique dépendant du calcium (canal Gar-

dos), entraîne la perte de potassium et une déshydratation cellulaire qui, en augmentant la concentration intracellulaire en Hb, favorise la polymérisation de la désoxy-HbS. D'autre part une autre anomalie membranaire qui est la dénaturation de l'hb et des hémichromes qui vont s'agglomérer à la face interne de la membrane avec les protéines du cytosquelette, en particulier la protéine bande 3. Ce processus s'accompagne de la perte d'hème et de la libération de  $Fe^{3+}$  qui favorise l'existence d'un microenvironnement oxydant. L'asymétrie normale des phospholipides membranaires est perturbée avec exposition à la surface cellulaire de phosphatidylsérines anioniques. Des IgG anti-bande 3 s'accumulent en surface au niveau des agglomérats de protéine bande 3, exacerbant l'érythrophagocytose par les macrophages[24]. Ce qui explique l'anémie hémolytique qui accompagne le drépanocytaire

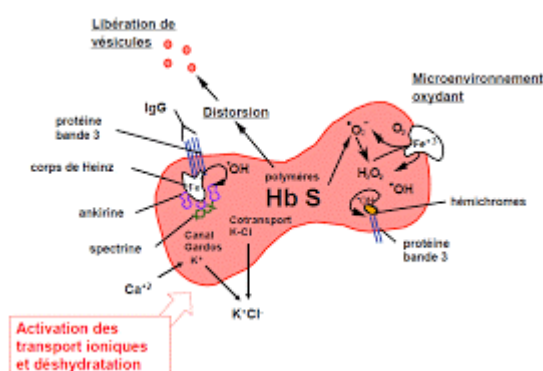


FIGURE 2.3 – physiopathologie de la drépanocytose [3]

### 2.4.1.2 A l'échelle cellulaire

Cette polymérisation aboutit à la formation de fibres hélicoïdales, à l'origine d'une déformation, d'une rigidification et d'une fragilisation cellulaire [22, 25], et donc de la falciformation et de la fragmentation des globules rouges. Elle entraîne également une déshydratation intraérythrocytaire contemporaine d'une augmentation de la perméabilité par anomalie du transport ionique membranaire. Cette déshydratation, générée par la polymérisation, va elle-même augmenter la concentration intraérythrocytaire en HbS et donc l'insolubilité, générant l'installation d'un cercle vicieux. Simultanément, la polymérisation

modifie l'architecture phospholipidique membranaire du globule rouge. Cette instabilité est favorisée par la présence d'un microenvironnement oxydant secondaire à la libération de fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) par dénaturation de l'HbS [25]. De plus, la surface des globules rouges hyperfixe des immunoglobulines de type IgG, responsable d'une érythrophagocytose par les macrophages.

Le schéma physiopathologique classique est insuffisant pour expliquer la crise vaso-occlusive car le délai de la polymérisation de la désoxyHbS est supérieur au temps de passage du GR dans la microcirculation.

Cependant plusieurs phénomènes concomitant à la polymérisation sont à l'origine des crises vaso-occlusives à savoir :

**a. l'adhérence accrue des GR drépanocytaire à l'endothélium vasculaire**

Les acteurs principaux de ce phénomène sont des globules rouges jeunes, dit « réticulocytes de stress », qui, prématurément sortis de la moelle osseuse, expriment à leur surface des protéines d'adhérence dont le rôle normal est précisément de les maintenir dans la moelle. En effet, Les premiers couples récepteurs-ligands mis en évidence : VLA-4 (intégrine  $\alpha_4\beta_1$ ) sur le réticulocyte de stress interagit avec la protéine VCAM-1 sur la surface de la cellule endothéliale. A l'état de base, il n'y a pas de VCAM-1 sur l'endothélium. VCAM-1 est induit par les cytokines proinflammatoires. aussi entre 2 molécules de CD36, exprimées sur le réticulocyte de stress ainsi que sur la c endothéliale, un pontage se fait par la thrombospondine qui est libérée à partir des plaquettes activées. Le couple Lu/BCAM est aussi impliqué dans l'adhérence lors de l'activation des GR par les hormones de stress.

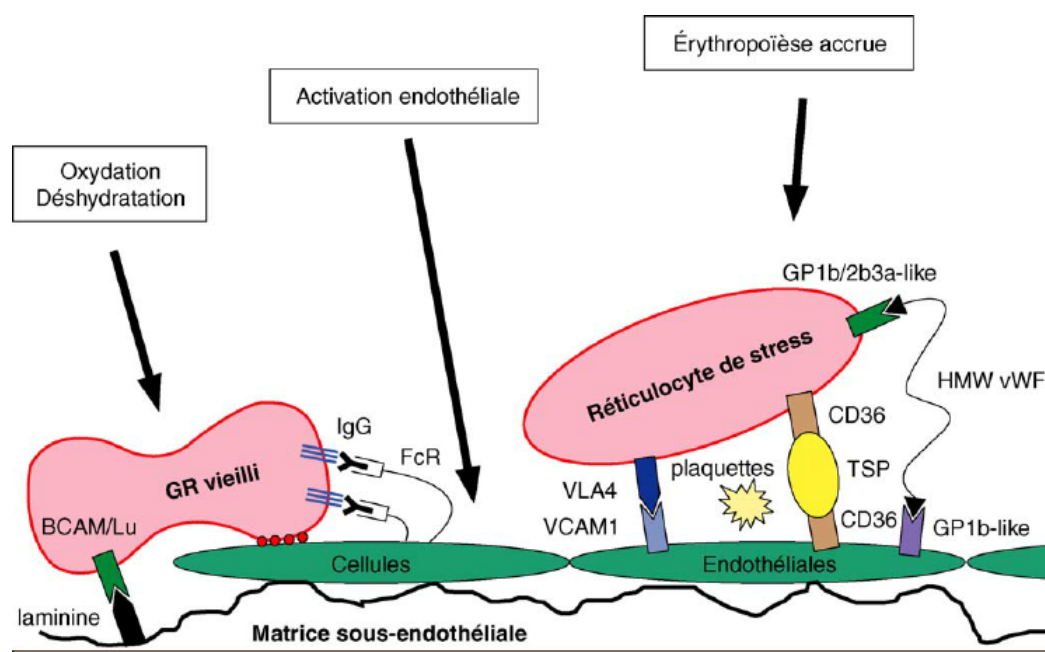


FIGURE 2.4 – Mécanisme d'adhésion cellulaire

### b. les anomalies du tonus vasculaire

Deux médiateurs sont produits par l'endothélium et sont augmentés chez les sujets drépanocytaires :

↑ Endothéline-1 : vasoconstricteur

↑ NO : vasodilatateur

Mais l'augmentation de NO est « futile » car l'Hb libre va détruire du NO par hémolyse = plus de vasodilatateur = stimulus de vasoconstriction

Ces notions ont permis de mieux appréhender l'équilibre précaire dans lequel se trouve le patient drépanocytaire à l'état basal et comment celui-ci peut basculer vers le déclenchement d'une CVO lors d'une infection par exemple qui majore l'inflammation, ou lors d'un stress qui active des protéines d'adhésion sur le globule rouge.

### 2.4.2 Facteurs modulateurs de la polymérisation

- **La concentration en HbS** : plus la concentration de l'HbS est élevée moins le

## Chapitre 2. La drépanocytose

---

polymère est soluble et plus la vitesse de polymérisation est accrue cette dernière augmente en cas d'acidose, déshydratation et de déplétion en magnésium.

- **L'augmentation de la température :** Une température élevée diminue l'affinité de l'O<sub>2</sub> pour l'Hb.
- **Un taux élevé en 2-3 diphosphoglycérate :** L'hypoxie, quelle que soit son origine, stimule la glycolyse, ce qui entraîne une augmentation de la production de 2,3-DPG. Or, le 2,3-DPG diminue l'affinité de l'oxygène pour l'Hbs et entraîne une acidification du milieu et contribue à l'augmentation des polymères d'HbS.
- **La diminution de pH ou acidose :** diminue l'affinité de l'O<sub>2</sub> pour l'Hb.
- **Une Pa O<sub>2</sub> basse :** < 45 mm Hg.
- **Facteurs génétique :** Chez l'hétérozygote AS, à l'intérieur du globule rouge, la présence d'HbA à côté de l'HbS inhibe la polymérisation de celle-ci et ces patients sont tout à fait asymptomatiques dans les conditions standards de vie et ont une espérance de vie normale. Seules des conditions extrêmes d'exercice et d'hypoxie sont susceptibles de déclencher des crises. Les patients SC et S/ $\beta$ + $\alpha$ -thal. sont moins anémiques que les patients SS et n'ont pas de risque de vasculopathie cérébrale des gros vaisseaux, mais ont un risque accru de rétinopathie et d'ostéonécroses. L'Hb Foetale (HbF), lorsque sa concentration dépasse 20% environ, a le pouvoir d'inhiber la polymérisation de l'HbS. Ceci explique que les nourrissons soient asymptomatiques en principe dans les premiers mois de vie et que certaines formes avec Persistance Héritaire de l'HbF soient très peu symptomatiques.

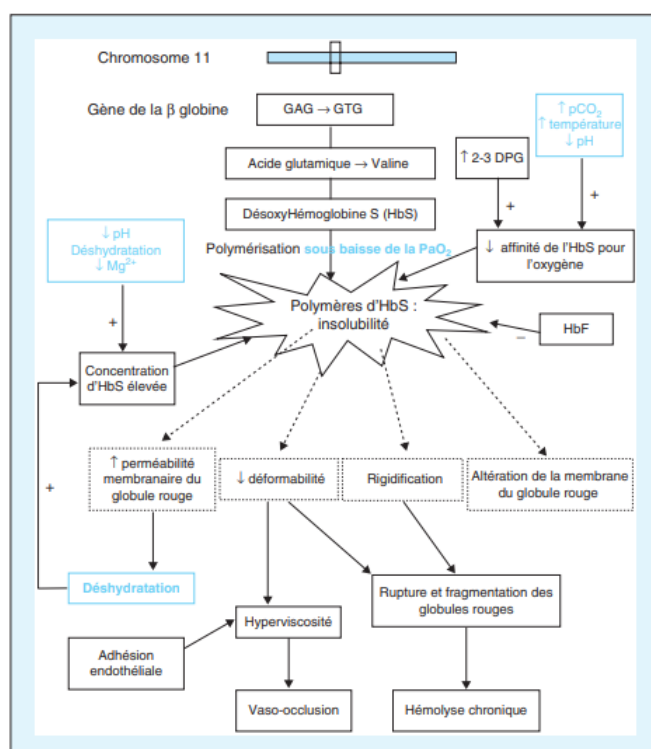


FIGURE 2.5 – Physiopathologie de la drépanocytose et facteurs intervenant dans la polymérisation.

## 2.5 Diagnostic

### 2.5.1 Clinique

#### 2.5.1.1 Manifestations cliniques de la drépanocytose homozygote

Les manifestations cliniques de la drépanocytose revêtent une grande richesse symptomatologique. Les signes varient en fonction de l'âge de l'enfant.

Plusieurs symptômes cliniques apparaissent dès le deuxième ou troisième trimestre de vie, car c'est à partir de l'âge de 6 mois que l'hémoglobine foétale HbF est progressivement remplacée par l'hémoglobine HbS qui devient prédominante.

##### a. Tableau clinique de l'anémie hémolytique chronique

Les hématies déformées, rigides, présentent des lésions membranaires. La diminution



de la plasticité des hématies, leur rétention dans les très petits vaisseaux, tout cela va accélérer leur destruction par les cellules réticulaires macrophages.

Cette destruction accélérée s'effectue surtout dans la rate et le foie, avec libération d'un excès d'hémoglobine dans le plasma. Les manifestations cliniques sont :

- une pâleur conjonctivale et palmaire modérée.
- subictère.
- la splénomégalie (chez le jeune enfant) et son volume est souvent modéré. A cause des infarctus spléniques répétés, la rate tend à s'atrophier progressivement, et la splénomégalie disparaît quand l'enfant grandit.
- l'hépatomégalie (surtout retrouvée chez le nourrisson et le jeune enfant).
- le retard staturo-pondéral est souvent modéré.

### **b. Les crises vasoocclusives ou crises algiques**

Elles s'observent chez tous les drépanocytaires, mais elles sont très variables dans leur durée, leur intensité, leur localisation et la périodicité entre les crises.

Les hématies falciformées et agglutinées provoquent, dans les petits vaisseaux, une vasoocclusion, avec une stase et l'ischémie. Les facteurs déclenchant les crises vasoocclusives, sont les facteurs qui provoquent l'une des quatre perturbations physiologiques suivantes :

- l'hypoxémie.
- Acidose.
- Hyperthermie.
- La déshydratation.
- Le froid : provoquerait la falciformation par le biais d'une hypoxémie, elle même secondaire à la vasoconstriction. Le froid humide (saison de pluies) est plus concerné que le froid sec de l'hiver
- L'effort physique intense et prolongé, entraîne une acidose lactique.

- La haute altitude, à cause de l'hypoxie, est un sérieux facteur déclenchant de la crise drépanocytaire.
- Les facteurs iatrogènes, essentiellement les anesthésiques généraux, à cause de l'hypoxémie d'origine centrale qu'ils induisent. Ce sont de puissants agents falcémnants.

- **Le syndrome pieds-mains ou syndrome des extrémités ou « hand-foot syndrome »**

est parfois le premier symptôme trouvé chez le nourrisson et le jeune enfant entre 6 et 18 mois.

On observe ainsi :

- une tuméfaction très douloureuse et chaude du dos des pieds et des mains, pouvant atteindre la première phalange.
- l'impotence fonctionnelle à cause des douleurs très vives, à la simple pression. L'enfant refuse de marcher ou de saisir un objet.

La crise dure de 5 à 7 jours, puis diminue progressivement. Les récurrences sont fréquentes. Il n'y a pas de déglobulisation, le taux d'hémoglobine reste stable.

- **Les crises ostéo-articulaires de l'enfant**

Les douleurs concernent surtout la métaphyse des os longs, plus rarement l'épiphyse des petits os des extrémités. La douleur est constante, la fièvre habituelle, la tuméfaction est rare.

La surinfection bactérienne est fréquente chez les nourrissons et les jeunes enfants provoquant essentiellement les ostéomyélites. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les staphylocoques, les pneumocoques, les salmonelles surtout leur diagnostic est évoqué sur les constatations suivantes :

- La persistance de la douleur au-delà de 7 jours.
- Fièvre élevée.

- Tuméfaction chaude, douloureuse, d'aspect inflammatoire avec impotence fonctionnelle passive et active.
- L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (plus rarement tibiale), se rencontre surtout chez le grand enfant. Au début, elle se manifeste par une douleur très vive avec impotence fonctionnelle. Elle a pour séquelle une boiterie.

- **Les douleurs articulaires pures**

Sont l'apanage de l'enfant et l'adulte. Elles touchent une ou plusieurs articulations (les grosses articulations telles les coudes, les genoux et les chevilles).

L'enfant présente une tuméfaction chaude et douloureuse et la mobilisation est difficile.

- **Les crises douloureuses abdominales**

Elles sont causées par les micro-thromboses viscérales mésentériques, hépatiques, spléniques. Elles sont relativement fréquentes, d'intensité variable, isolées ou associées aux crises douloureuses ostéo-articulaires.

Les vomissements sont fréquents, ainsi que l'ileus paralytique. Les douleurs s'estompent et disparaissent en quelques jours, spontanément.

Une extension des micro-thromboses vers des vaisseaux de gros calibre peut provoquer un infarctus viscéral massif.

La splénomégalie est modérée chez le nourrisson, avec un risque de crise de séquestration parfois mortelle. La rate diminue de taille à mesure que l'enfant grandit. Elle est à peine palpable chez le jeune enfant, avec un risque d'infarctissement et de surinfection. Chez l'adolescent, l'atrophie et la fibrose sont dues aux microthromboses répétées, avec une asplénie fonctionnelle.

- **Syndrome thoracique aigu**

Les micro-thromboses siègent souvent sur les côtes, les vertèbres, provoquant des douleurs précordiales ou thoraciques très vives. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez les adolescents.

le syndrome thoracique aigu est la première cause de mortalité chez les drépanocytaires après l'âge de 2 ans et est la principale cause de morbidité et mortalité à toute âge.

### c. Sensibilité aux infections

Les infections exacerbent les autres manifestations de la drépanocytose comme l'anémie et les occlusions vasculaires. D'autre part, elles représentent toujours un risque de mortalité (septicémie foudroyante), tout particulièrement chez les enfants aux mécanismes de défense affaiblis.

### d. Priapisme

C'est une complication vaso-occlusive fréquente : jusqu'à 6% des enfants et 42% des adultes sont atteints. Il se manifeste selon deux modes :

- Le priapisme intermittent, bref (10 à 30 minutes) et n'excédant jamais 3 heures, spontanément résolutif.
- Le priapisme aigu d'une durée supérieure à 3 heures et pouvant même aller jusqu'à plusieurs jours dont l'évolution non traitée entraîne une impuissance quasi constante [26].

#### 2.5.1.2 Manifestation clinique de la drépanocytose hétérozygote

Lorsque l'enfant ne présente qu'un seul chromosome (une seule copie) porteur de la mutation, qu'il soit transmis par le père ou par la mère, la maladie est dite hétérozygote. Il présente alors une copie du gène muté "S", et une copie du gène sain "A".

L'enfant est alors un "porteur sain" (S/A) : c'est-à-dire qu'il n'est pas malade mais seulement porteur de la mutation, qu'il peut donc transmettre à son tour.

La grande majorité des patients drépanocytaires hétérozygotes se porte bien et ne font pas d'hémolyse ou de crises douloureuses. Cependant on peut observer chez eux des infarctus spléniques au cours de situations d'hypoxémie sévère et un risque accru de d'embolie pulmonaire , en outre, une et une mort subite peuvent survenir pendant un exercice physique intense et prolongé. La diminution de la capacité de concentration des urines

(hyposthénurie) est fréquente. Une hématurie unilatérale (de mécanisme inconnu et habituellement du rein gauche) peut survenir, mais est spontanément résolutive. Des nécroses papillaires rénales caractéristiques peuvent apparaître, mais sont plus fréquentes chez les homozygotes et il existe une association avec l'extrêmement rare carcinome médullaire du rein [27].

### 2.5.2 Biologie

#### 2.5.2.1 Hémogramme

Chez les drépanocytaires on observe une anémie hémolytique due à la destruction des drépanocytes.

L'hémogramme précise l'importance de cette anémie qui est variable avec un taux d'hémoglobine qui varie entre 6 et 10 d/dl.

L'anémie est habituellement normochrome, normocytaire, régénérative [28].

#### 2.5.2.2 Frottis sanguin périphérique

Le frottis sanguin nous permet de détecter les anomalies morphologiques du globule rouge qui devient de forme allongée, aux extrémités pointues.

Ces hématies sont appelées « faucilles » ou « drépanocytes » et sont caractéristiques de la maladie.

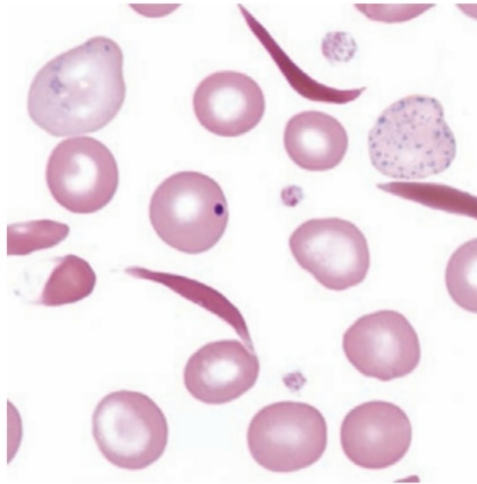


FIGURE 2.6 – Drépanocytes.

### 2.5.2.3 L'électrophorèse de l'hémoglobine

C'est la migration des différents types d'Hb dans un champ électrique sur un support approprié, en fonction de leur charge électrique et de leur Chapitre 1 : Analyse Bibliographique 14 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.

Il existe plusieurs types d'électrophorèses ; à pH alcalin ; à pH acide ; l'électrophorèse des chaînes de globine ; et l'Iso électrofocalisation ; ainsi que l'électrophorèse capillaire [29, 30].

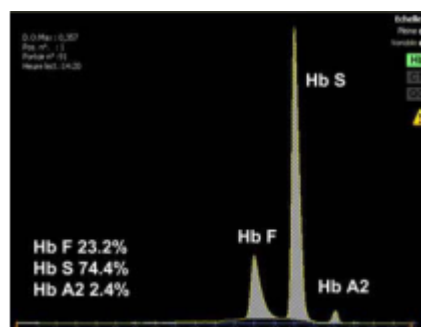


FIGURE 2.7 – Profil électrophorétique de drépanocytose homozygote.

### 2.5.2.4 Test d'ITANO ou test de solubilité

C'est un test de précipitation de l'hémoglobine S d'un hémolysat en présence d'hydro-sulfite 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 [29].

### 2.5.2.5 Le test d'EMMEL ou test de falciformation

C'est un test de laboratoire simple et rapide utilisé pour diagnostiquer la drépanocytose, qui a pour but de rechercher la présence d'hématies falciformes dans le cas où le frottis sanguin est négatif.

Le principe de ce test consiste à mélanger une petite quantité de sang avec une solution de bisulfite de sodium à 2%, entre lame et lamelle, qui sera lu au microscope optique, on notera la présence de drépanocytes [29, 31].

## 2.6 Complications

### 2.6.1 Chez l'enfant

#### 2.6.1.1 Le syndrome main pied

Autrefois considéré comme le mode de révélation le plus fréquent de la drépanocytose chez l'enfant retrouvés dans 50% des cas entre 6 mois et 02 ans, avant cet âge les crises vaso-occlusives sont exceptionnelles le nourrisson étant protégé par son taux élevé d'hémoglobine fœtale.

Cliniquement il se caractérise par une tuméfaction douloureuse du dos de la main et/ou du pied associée parfois à une fièvre. La radiographie est initialement normale puis apparaissent des appositions périoste pour remplacer l'os nécrosé, il ne laisse pas de séquelle cependant sa survenue avant l'âge de 1 an représente un critère de gravité.

### 2.6.1.2 Les crises aiguës d'érythroblastopénie

Lié à l'infection par le parvovirus B19 c'est une complication grave qui se manifeste par une anémie progressive et profonde  $Hb < 7$  g/dl associée à une érythroblastopénie médullaire au myélogramme cette dernière est transitoire chez le sujet immunocompétent [32].

### 2.6.1.3 La séquestration splénique

La brusque augmentation de volume de la rate est une des complications fréquentes observées chez le nourrisson et chez le jeune enfant (< 5 ans). C'est un accident imprévisible et qui tue rapidement si elle n'est pas reconnue vite et si le sang n'est pas immédiatement disponible pour la transfusion [33], cliniquement, l'enfant présente un état de choc avec une très grosse rate. C'est une situation d'extrême urgence.

### 2.6.1.4 Les complications hépatobiliaires

- **Les crises douloureuses abdominales**

C'est l'une des manifestations les plus fréquentes de la drépanocytose chez l'enfant elle s'accompagne d'un iléus réflexe entraînant un arrêt du transit pendant 2-3 jours, cependant elle pose un problème de diagnostic différentiel avec :

- Une constipation.
- Une crise de séquestration splénique.
- Appendicite, infection urinaire ...etc.

- **Lithiase biliaire**

Sa fréquence augmente avec l'âge en Jamaïque, la prévalence est estimée à 12 % dans le groupe d'enfants de 5-7 ans et de 23% dans le groupe âgé de 11-13 ans [33], elle peut entraîner d'autres complications à savoir : cholécystite aiguë, cholangite et pancréatite aiguë et surtout une septicémie à point de départ biliaire [34].

- **Les complications neurologiques**



Dans l'enfance, le risque est principalement celui de lésions ischémiques (infarctus artériel cérébral, infarctus jonctionnel, infarctus dit « silencieux » car souvent découvert sur l'imagerie sans signe clinique d'appel), et ce très majoritairement avant l'âge de 10 ans.

- **Les complications ostéo-articulaires**

Dominés par l'ostéonécrose de la hanche, toute boiterie, toute douleur de hanche chez un enfant drépanocytaire impose de réaliser un examen clinique des hanches, à la recherche d'une limitation de la mobilité surtout présente en abduction et en rotation interne. Dans un premier temps, une radiographie du bassin de face et un profil des deux hanches est demandé. Cette complication est due aux crises vaso-occlusives répétées au niveau de zones fragiles tels que la tête fémorale où la vascularisation est de type terminale.

### 2.6.2 Chez l'adulte

#### 2.6.2.1 Le syndrome thoracique aigu

C'est la complication redoutée par excellence de la crise vaso-occlusive, le STA est plus fréquent chez les patients homozygotes, il peut survenir chez les patients hétérozygotes composites (SC, S $\beta$ thal) et être une complication inaugurale de la maladie drépanocytaire.

##### a- Epidémiologie

Il est estimé que la moitié des patients drépanocytaires présentent au moins un STA dans leur vie. L'étude coopérative américaine a retrouvé une incidence de 12,8/100 patients/année pour les sujets SS et d'environ 10/100 patients/année chez les sujets hétérozygotes composites [33]. La mortalité du STA est de 4% dans la plupart des séries de patients adultes et peut aller jusqu'à 8% dans les séries de patients admis en réanimation [34].

##### b- Physiopathologie

Le syndrome thoracique résulte de plusieurs mécanismes physiopathologiques : in-

## Chapitre 2. La drépanocytose

farctus pulmonaire in situ lié à l'augmentation de l'adhésion des érythrocytes à l'endothélium (par augmentation de l'expression de VCAM-1 par l'endothélium et des intégrines  $\alpha 4\beta 1$  sur les érythrocytes drépanocytaires), infarctus pulmonaires liés aux embolies graisseuses d'origine osseuse et à la sécrétion de phospholipase A2, infections pulmonaires et hypoventilation. La survenue du syndrome thoracique aigu entraîne une hypoxémie aggravant encore plus la falciformation et entraînant un cercle vicieux.

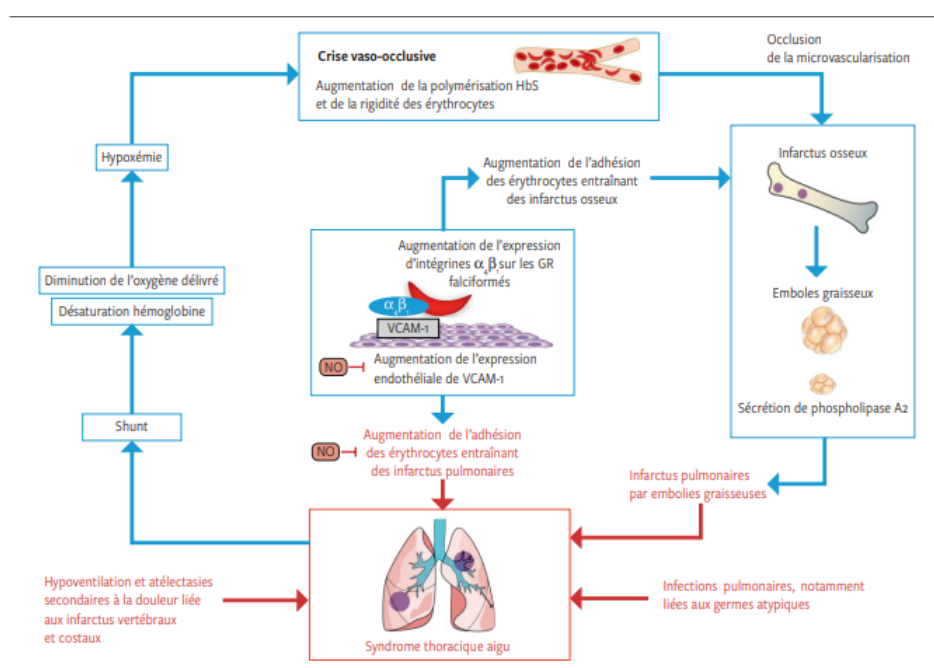


FIGURE 2.8 – Physiopathologie du syndrome thoracique aigu [35].

Cette agression pulmonaire aiguë, qui peut évoluer vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë, est rarement isolée : elle est déclenchée par un certain nombre de causes ou facteurs, dont les principaux sont listés dans le tableau (2.1).

TABLE 2.1 – Etiologie principales des syndromes thoraciques aigus chez les patients drépanocytaires adultes.

Infections	Streptococcus, <b>Chlamydiae pneumoniae</b> , Mycoplasme pneumoniae, Virus.
Hypoventilation alvéolaire	Infarctus osseux thoracique, <b>Chirurgie abdominale</b> , <b>Affection hépatobiliaire</b> , Morphiniques, Grossesse.
Occlusion vasculaire	<b>Embolie grassieuse</b> , Embolie crurorique, Thrombose in situ.
Les étiologies les plus fréquentes sont en caractère gras.	

### c- Présentation clinique

Les symptômes principaux sont la douleur thoracique et la fièvre évoquant un tableau de pneumopathie infectieuse. Une fièvre supérieure à 38°C est présente dans 80 % des cas chez l'adulte, mais elle dépasse rarement 39°C. La dyspnée sous forme de polypnée superficielle d'intensité variable est présente dans près d'un cas sur deux. À l'examen clinique, des râles crépitants, un souffle tubaire ou une diminution du murmure vésiculaire sont perçus dans un cas sur deux et doivent être recherchés systématiquement chez tout patient hospitalisé pour crise vaso-occlusive. Le STA s'accompagne en effet chez 80 % des patients adultes d'une crise vaso-occlusive qui le précède dans près de 50 % des cas. Cette évolution en deux temps de la symptomatologie, souvent observée chez l'adulte, nécessite donc une surveillance clinique régulière des patients hospitalisés pour crise vaso-occlusive osseuse sans signe d'appel pulmonaire au départ. La rapidité d'évolution du STA est également une caractéristique importante, ce qui souligne la nécessité d'un examen clinique régulier chez ces patients, car les dégradations respiratoire et hémodynamique peuvent être très rapides [36].

L'expression radiologique qui peut faire défaut dans les premières 24 heures est plutôt multi lobaire et prédomine nettement dans les lobes inférieurs (Fig2.9). Cette atteinte parenchymateuse est quelquefois associée à une atteinte pleurale dans les formes sévères, mais l'épanchement est rarement de grande abondance. Une étude effectuée à l'aide du scanner thoracique [37], a permis de préciser les lésions parenchymateuses : rarement, un aspect en verre dépoli qui peut être relativement diffus, plus typiquement des lésions de consolidation qui prédominent nettement dans les zones déclives et peuvent parfois donner des aspects d'hépatisation du parenchyme pulmonaire [37]. Les atélectasies sont rares (< 3 %) et sont plutôt vues dans les formes sévères. L'absence d'atteinte des lobes inférieurs doit faire remettre en question le diagnostic de STA.

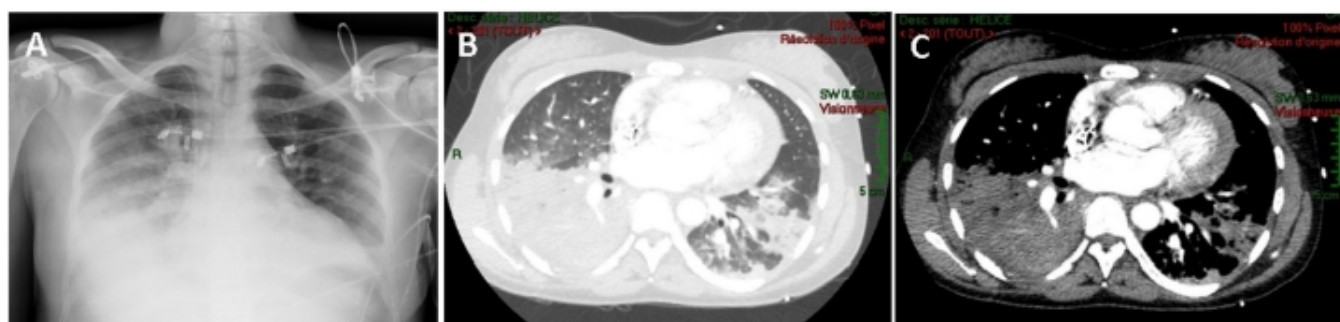


FIGURE 2.9 – Aspect radio-scanographique des lésions de pneumonies.

(A) : Opacités homogènes bi-basales prédominantes à droite sur la radiographie

(B) : Images alvéolaires des deux lobes inférieurs associées à du verre dépoli

(C) : Noter l'aspect de condensation du lobe inférieur droit avec « hépatisation » du poumon

### d- Biologie

Au cours du STA comme dans les crises vaso-occlusives :

- Le taux d'hémoglobine reste stable ou diminue légèrement, alors qu'il existe souvent une hyperleucocytose marquée.
- L'augmentation de la CRP est quasi constante.

- Un taux de plaquettes abaissé a été retrouvé dans différentes études comme un signe de gravité. L'hypoxémie est souvent profonde avec une PaO<sub>2</sub> inférieure à 60 mmHg. La capnie est variable.
- L'élévation de la concentration de LDH sérique est assez bien corrélée avec la sévérité de la crise vaso-occlusive et pourrait servir de marqueur évolutif [38].

### e- Prévention du STA

L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide a montré son efficacité pour diminuer le nombre de crises vaso-occlusives et de STA [39]. Il est donc prescrit comme traitement de fond chez les patients très symptomatiques.

la spirométrie incitative est également indispensable dès lors qu'un patient est hospitalisé pour une crise osseuse vaso-occlusive. Il a été démontré que cette technique simple, peu coûteuse et non invasive limite de manière significative le risque de survenue de STA [40].

# Chapitre 3

## Prise en charge de la drépanocytose

### 3.1 Traitement de fond

#### 3.1.1 Transfusion sanguine

##### a- Les indications de la transfusion au cours de la drépanocytose

Un geste transfusionnel, transfusion simple ou échange transfusionnelle, a pour but d'une part de corriger l'anémie par une hémoglobine fonctionnelle qui va permettre l'oxygénation des tissus et la régression de l'asthénie, d'autre part, la diminution du pourcentage de l'hémoglobine anormale qui diminue le risque de crises vaso-occlusives et de l'hyper-adhésivité.

Les indications respectives de chaque geste dépendent donc :

- Du taux plasmatique d'hémoglobine.
- De la situation clinique.

Le geste transfusionnel se fait avec des culots phénotypés, déleucocytés, compatibles, sauf urgence absolue.

La transfusion sanguine simple ou ponctuelle est recommandée :

- En cas d'anémie aiguë, définie par une diminution de 20 % du taux plasmatique d'hémoglobine de base, surtout quand l'anémie est mal tolérée, en particulier

### Chapitre 3. Prise en charge de la drépanocytose

---

en cas de séquestration splénique aiguë ou d'érythroblastopénie aiguë

- En cas de syndrome thoracique aigu avec un taux plasmatique d'hémoglobine  $< 9$  g/dl et s'il n'existe pas de défaillance viscérale associée (la transfusion doit être lente, par exemple 2 à 3 ml/kg/h).

L'échange transfusionnel est recommandé en cas :

- D'accident vasculaire cérébral, pour obtenir un taux d'HbS  $< 30\%$ .
- De syndrome thoracique aigu avec un taux plasmatique d'hémoglobine  $> 9$  g/dl et/ou s'il existe une défaillance viscérale associée.
- De crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine.
- De préparation à une anesthésie générale prolongée pour obtenir un taux d'HbS  $\leq 40\%$  (un geste transfusionnel n'est donc pas recommandé avant une pose d'aérateurs transtympaniques, une adénoïdectomie, une cure de hernie, une circoncision).
- De priapisme résistant au drainage et à l'injection d'étiléfrine [41].

#### b- Les examens immuno-hématologiques

Dès que le diagnostic est posé, il est nécessaire de faire les examens suivants :

- Un groupage ABO valide, reposant sur une double détermination réalisée sur deux prélèvements différents.
- Un groupage RH :1 doit toujours être associé au groupage ABO recherchant la présence de l'Ag RH :1/D détectable par un réactif « anti-D » monoclonal.
- Un phénotypage RH/KEL :1 qui consiste à rechercher les 4 autres Ag principaux du système RH et l'antigène KEL :1 du système KEL à l'aide d'Ac monoclonaux.
- La RAI : réalisée à l'aide d'une technique indirecte à l'antiglobuline (test de Coombs indirect).

Chez les patients ayant une immunisation connue ou les polytransfusés itératifs on ajoutera :

- Un phénotypage étendu [FY, JK, MNS] qui consiste à rechercher, en routine, 6 Ag (FY :1, FY :2, JK :1, JK :2, MNS :3 et MNS :4) à l'aide des Ac correspondants.
- Une épreuve de compatibilité au laboratoire avant transfusion, qui consiste à tester les hématies sélectionnées vis-à-vis du sérum ou du plasma du patient [42].

### c- Les complications immuno-hématologiques

- L'allo-immunisation :

L'allo immunisation transfusionnelle est la conséquence du polymorphisme allotypique de notre [43].

C'est une complication fréquente et particulièrement redoutée chez ces patients. Elle entraîne des impasses transfusionnelles, l'apparition d'auto anticorps et un accident qui peut être gravissime, l'hémolyse retardée post-transfusionnelle.

- L'auto-immunité :

Elle est fréquente au cours de la drépanocytose et souvent associée à l'allo-immunisation.

Elle peut de plus être responsable d'authentique anémie hémolytique auto-immune post-transfusionnelle [44].

- L'accident hémolytique retardé :

Cette hémolyse survient dans un délai variable (04 à 15 jours) après la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) compatibles. Elle associe une destruction des globules rouges transfusés mais aussi une hémolyse des propres hématies du patient entraînant une anémie extrêmement profonde, encore aggravée par la présence quasi-constante d'une réticulopénie.

Une nouvelle transfusion de CGR dont on a pourtant élargi le phénotype peut exacerber l'hémolyse, mettant en jeu le pronostic vital [44].

La mortalité associée à cet accident représente près de 4% des causes de décès au cours de la drépanocytose [45].



### 3.1.2 Hydroxycarbamide

L'induction pharmacologique de l'HbF constitue, un objectif logique et rationnel du traitement des formes sévères de la drépanocytose . Parmi les inducteurs de l'hémoglobine fœtale chez les patients drépanocytaires, **l'hydroxyurée** est la seule molécule ayant prouvé son efficacité à diminuer la fréquence des crises douloureuses, des syndromes thoraciques aigus et des besoins transfusionnels chez les patients drépanocytaires atteints d'une forme sévère. son profil de tolérance est acceptable et son efficacité clinique avérée dans la prévention des événements douloureux aigus [46]. Au cours des dix dernières années, plusieurs essais ont démontré l'efficacité de l'hydroxyurée chez l'adulte. Cependant dans le groupe d'âge pédiatrique, très peu d'études contrôlées du traitement par hydroxyurée ont été faites, de sorte que ni l'efficacité ni la tolérance n'ont été clairement validées dans cette population de patients.

— Mise en route du traitement et surveillance :

C'est un traitement au long cours dont l'effet se manifestera au bout de 8 semaines à 6 mois. Il est donc nécessaire de bien préparer le patient et sa famille aux contraintes de suivi, en particulier des consultations cliniques et des contrôles de NFS. Le traitement est initié à la dose de 10 mg/kg /j; son efficacité et sa tolérance seront évaluées au bout de 6 semaines et si l'effet thérapeutique n'est pas obtenu, une augmentation des doses est possible tous les 3 mois, par paliers de 5 mg/kg/j , en ayant contrôlé l'absence de cytopénie par une NFS à la consultation.

## 3.2 Traitement des complications

### 3.2.1 Traitement du STA chez la drépanocytaire

Le clinicien doit impérativement garder à l'esprit qu'il s'agit d'une pathologie grave l'hospitalisation est donc systématique et que la surveillance clinique de ces patients sera particulièrement attentive. La prise en charge comporte un volet symptomatique représenté

par :

- L'oxygénothérapie qui est systématique dans ce contexte pour obtenir une saturation transcutanée supérieure à 98 %.
- L'hydratation par voie intraveineuse permet de diminuer les facteurs de déshydratation.
- Le traitement antalgique est un élément majeur de la prise en charge thérapeutique.
- Une antibiothérapie.
- Physiothérapie sous la forme de spirométrie incitative (permettant de diminuer l'apparition d'atélectasies favorisées lors de douleurs thoraciques et de surinfection pulmonaire).

Dans les cas graves, la transfusion ou l'échange transfusionnel partiel restent le traitement le plus efficace pour diminuer la falciformation et améliorer les symptômes des patients le volume transfusionnel et d'échange se fait donc en fonction du taux d'hémoglobine, en fixant comme objectif un retour au taux d'hémoglobine de base.

### 3.2.2 Traitement des crises vaso-occlusives

- Traitement antalgique :

Les crises douloureuses constituent la première cause de consultation ou d'hospitalisation et sont la manifestation la plus pénible de la maladie.

Lorsqu'une crise commence, on peut d'abord prendre à domicile des médicaments anti-douleurs (antalgiques) recommandés par le médecin. Il peut s'agir par exemple d'aspirine, de paracétamol ou d'ibuprofène (ce dernier est évité en cas de douleurs abdominales). Ces médicaments permettent également de faire baisser la fièvre.

Si le malade a toujours mal après ces premières mesures, il peut être nécessaire de se rendre à l'hôpital pour une prise en charge plus adaptée. Les médecins administreront alors des anti-douleurs plus forts. Chez certains adultes, on évite l'utilisation des anti-inflammatoires (contre-indiqués en cas de grossesse, et de certaines infections pouvant

retentir sur les reins). Généralement, les douleurs sont telles que l'on a recours à la morphine ou à des médicaments dérivés de la morphine (appelés opioïdes, comme la nabalphine) pour soulager le malade. Dans certains cas, ces médicaments ne suffisent pas à calmer les douleurs.

Parallèlement au traitement médicamenteux, des mesures simples doivent être prises pour apaiser le malade en cas de crise :

- Repos au chaud.
- Boire beaucoup pour bien s'hydrater.
- Calme (l'entourage familial doit essayer autant que possible de maintenir une atmosphère calme autour du malade).

### 3.3 Autre traitements

#### 3.3.1 Oxygénothérapie

Les indications d'oxygénothérapie chez les patients drépanocytaires adultes sont les suivantes :

- CVO ou autres complications aiguës. Le débit est de 2 à 3 litres/mn, à adapter selon la saturation afin d'obtenir une  $Spa O_2 \geq 98 \%$ .
- Persistance d'une hypoxie avec  $PO_2 < 80$  mmHg à la sortie d'une hospitalisation. La prescription est de courte durée (1 mois), à réévaluer lors de la consultation de contrôle.
- CVO de déclenchement nocturne ou priapisme. Une oxygénothérapie nocturne doit être discutée et une obstruction des voies aériennes supérieures recherchée.
- Dernier trimestre de grossesse au cours duquel peut survenir une hypoventilation pouvant relever d'une oxygénothérapie à domicile. Les modalités pratiques de prescription ne comportent aucune spécificité pour les patients drépanocytaires [31].

### 3.3.2 Correction d'une anémie

La plupart du temps les personnes supportent bien l'anémie. Ils se fatiguent plus vite que les autres mais n'ont pas besoin de traitement particulier. Cependant, il arrive que l'anémie s'aggrave, en raison par exemple d'un épisode de séquestration splénique (emprionnement des globules rouges dans la rate) ou d'une infection. Dans ce cas, l'enfant a des difficultés à respirer, est extrêmement faible, et une transfusion peut être nécessaire. La transfusion consiste à injecter au malade des globules rouges prélevés sur un donneur tout à fait compatible pour maintenir un niveau acceptable de globules rouges dans le sang.

- Erythropoïétines (EPO)

Les agents stimulant l'érythropoïèse ou EPO sont utilisés sur avis des centres de référence et de compétence dans les situations suivantes :

- Anémie aiguë sans possibilité de recours à une transfusion, par exemple hémolyses posttransfusionnelles (hors AMM, prescription sur avis du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose).
- Insuffisance rénale.
- Aggravation d'anémie chronique sans installation d'une insuffisance rénale évidente (hors AMM, non validé par l'Affasaps).
- Anémies chroniques, en association avec l'hydroxycarbamide (hors AMM, non validé par l'Affsaps).

#### 3.3.2.1 La prise en charges des douleurs

Les crises douloureuses constituent la première cause de consultation ou d'hospitalisation et sont la manifestation la plus pénible de la maladie.

Lorsqu'une crise commence, on peut d'abord prendre à domicile des médicaments anti-douleurs (antalgiques) recommandés par le médecin. Il peut s'agir par exemple d'aspirine, de paracétamol ou d'ibuprofène (ce dernier est évité en cas de douleurs abdominales). Ces médicaments permettent également de faire baisser la fièvre.

## Chapitre 3. Prise en charge de la drépanocytose

---

Si le malade a toujours mal après ces premières mesures, il peut être nécessaire de se rendre à l'hôpital pour une prise en charge plus adaptée. Les médecins administreront alors des anti-douleurs plus forts. Chez certains adultes, on évite l'utilisation des anti-inflammatoires (contre-indiqués en cas de grossesse, et de certaines infections pouvant retentir sur les reins). Généralement, les douleurs sont telles que l'on a recours à la morphine ou à des médicaments dérivés de la morphine (appelés opioïdes, comme la nabalphine) pour soulager le malade. Dans certains cas, ces médicaments ne suffisent pas à calmer les douleurs.

Parallèlement au traitement médicamenteux, des mesures simples doivent être prises pour apaiser le malade en cas de crise :

- Repos au chaud.
- Boire beaucoup pour bien s'hydrater.
- Calme (l'entourage familial doit essayer autant que possible de maintenir une atmosphère calme autour du malade).

### 3.3.3 Les antibiotiques

Les antibiotiques sont prescrits très tôt dans l'enfance aux personnes touchées par la drépanocytose. En effet, les drépanocytaires ont un système immunitaire plus faible qui ne leur permet pas de lutter convenablement contre les infections les plus banales. Les infections affaiblissent également l'organisme et cet affaiblissement peut se traduire par de graves complications chez les drépanocytaires. Le traitement par antibiotique est quotidien et permet de prévenir les infections. Ce traitement peut être interrompu après l'adolescence ou à l'âge adulte, sur décision du médecin spécialiste, lorsqu'il estime que l'organisme du patient est assez fort pour lutter seul. Un traitement par antibiotique peut être également prescrit de manière ponctuelle, lors de la survenue de certaines infections. Certaines complications de la drépanocytose peuvent être évitées grâce à un traitement préventif. Il est donc important que le patient drépanocytaire soit pris en charge par une équipe spécialisée.

En cas d'infection, des antibiotiques adaptés seront alors donnés à plus forte dose

### 3.3.4 L'acide folique

Ou vitamine B9 Dans la drépanocytose, les globules rouges se renouvellent beaucoup plus rapidement que chez des personnes non malades. L'acide folique encore appelée vitamine B9 joue un rôle essentiel dans le renouvellement cellulaire et notamment des globules rouges. Afin de faciliter ce renouvellement cellulaire.

### 3.3.5 La vaccination

De plus, les enfants doivent bénéficier de vaccinations supplémentaires, notamment contre le pneumocoque (responsable de pneumonies, de septicémies et de méningites), le méningocoque (responsable de méningites), le virus de la grippe et l'hépatite B, en plus des vaccins habituels. Il est important de faire les rappels réguliers, aux dates prévues, pour que la protection vaccinale soit efficace.

### 3.3.6 La greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon

La greffe permet actuellement d'obtenir la guérison dans 95% des cas, lorsqu'elle est réalisée, à partir d'un frère ou d'une sœur compatible. La greffe est réalisée après une chimiothérapie forte, et expose à des complications parfois sévères, mais rares. Il est important de la proposer tôt, avant que la maladie ne soit avancée. Lorsqu'un nouveauné est attendu dans la famille d'un enfant drépanocytaire, on propose de prélever à la naissance le sang de cordon. Ce sang est riche en « cellules souches hématopoïétiques », cellules qui peuvent être utilisées, tout comme la moelle osseuse pour une greffe, si le nouveau-né est HLA (Human Leucocyte Antigen) identique c'est à dire compatible avec le patient et non malade.

### 3.3.7 Éducation thérapeutique

Une éducation thérapeutique est à proposer chez l'adulte. Elle a pour but de lui permettre de se familiariser avec la prise en charge de sa maladie. Elle est à adapter à l'âge et aux caractéristiques cliniques du syndrome drépanocytaire majeur.

- Avoir sur soi sa carte de groupe sanguin et un compte rendu de son état de santé.
- Ne pas changer d'identité : risque d'erreur dans le dossier transfusionnel.
- Toujours boire abondamment. Apport hydrique journalier de 2 à 3 litres d'eau plate et  $\frac{1}{2}$  litre d'eau de Vichy. Augmenter les quantités en cas d'effort, de forte chaleur, de fièvre, de diarrhée ou de vomissements.
- Pratiquer une activité physique modérée et adaptée.
- Éviter les expositions au froid et au vent.
- Ne pas faire d'effort violent, de plongée en apnée, de séjours en altitude, de voyages en avion non pressurisé (au dessus de 1 500 m).
- Prévenir le médecin dès le début de grossesse pour la mise en place d'un suivi.
- Consulter dès l'apparition d'une douleur thoracique. Une hospitalisation pour surveillance peut être nécessaire.
- Maintenir à jour ses vaccinations notamment antipneumococcique et anticoquelucheux (vaccin acellulaire). La vaccination antigrippale annuelle est recommandée.
- Avoir un suivi dentaire systématique (au moins une fois par an) [47].

### 3.3.8 Prise en charge psychologique

Le retentissement psychologique, individuel et familial, de la drépanocytose est à prendre en compte par l'ensemble des intervenants dans la prise en charge de l'enfant drépanocytaire. Les réseaux de soins psychologiques et psychiatriques habituels (psychologues ou psychiatres des services de pédiatrie ou d'hématologie, services de pédopsychiatrie, etc.) sont à solliciter si besoin [41].

# Chapitre 4

## Infection virale à SARS-COV2

### 4.1 Définition

Covid-19 fait référence à « Coronavirus Disease 2019 », c'est une zoonose dont l'origine est encore débattue provoquée par un virus de la famille des Coronaviridae, le SARS-CoV-2. Il s'agit d'une infection respiratoire dont les symptômes sont sévères chez les personnes âgées et les personnes rendues vulnérables par certaines maladies chroniques ou des traitements notamment les drépanocytaires. Elle se transmet par l'intermédiaire des gouttelettes de salive ou de sécrétions nasales contenant le virus et qui sont émises par une personne infectée quand elle tousse, éternue, parle, chante ou respire. Il est donc important d'appliquer les règles d'hygiène respiratoire.

### 4.2 Clinique

Les formes cliniques de l'infection vont des formes asymptomatiques aux formes graves justifiant une prise en charge en réanimation. L'incubation dans la majorité des cas est de quatre à cinq jours,(2) la plupart des cas de Covid-19 se présentent sous la forme de pneumopathies, avec leur cortège de symptômes aspécifiques : toux, fièvre, dyspnée, rhinorrhée, pharyngite et douleurs thoraciques. Certains signes satellites de nombreux états



fébriles ont aussi été rapportés : céphalées, myalgies, frissons et sueurs. Associés parfois à des troubles digestifs à type de nausée, vomissement et surtout diarrhée en particulier chez les sujets âgés.

### 4.3 Complications

Les deux complications principales de la maladie sont d'une part la détresse respiratoire par aggravation de la pneumonie, qui survient le plus souvent après sept à dix jours d'évolution dans le cadre d'un orage cytokinique, et la maladie thromboembolique d'autre part. Le taux de létalité est de l'ordre de 2%.

### 4.4 Prise en charge

La prise en charge des patients suspects/infectés par le SARS-CoV 2, nécessite certaines mesures de protection tel que l'isolement, le port de masque FFP-2, la friction hydro-alcoolique (SHA) des mains ...etc. il est recommandé de recourir à une thromboprophylaxie de type médicamenteuse ainsi qu'une vitaminothérapie à fin de renforcer le système immunitaire et éviter le risque thrombotique lié à l'infection par le SARS COV 2. Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité. Cela renforce l'importance à accorder aux traitements symptomatiques et aux soins de support.

---

# PARTIE II

A propos d'un cas

---

# Chapitre 5

## Étude d'un cas

### 5.1 Introduction

La drépanocytose, cette anémie falciforme qui est à l'origine d'une grande sensibilité aux infections chez les sujets qu'elle atteint, en particulier aux infections sanguines et respiratoires notamment la COVID 19 qui est une forme de pneumonie virale causé par le SARS COV2 et qui semble représenté une menace pour les sujets drépanocytaire, une population déjà vulnérable.

Selon une étude française récente parue dans le LANCET Hématologie en 2020, l'infection COVID 19 a été associé à une crise vaso-occlusive dans 54% des cas et à un syndrome thoracique aigu dans 28% des cas, cependant le risque de mortalité est faible estimé à 20% seulement.

L'objectif de notre étude sur ce cas est : la prise en charge d'un syndrome thoracique aigu chez le drépanocytaire atteint d'une infection COVID 19.

## Description du cas

**Nom et Prénom :** CHERIF Abderrahmane.

**Age :** 1999.

**Origine ethnique :** Beni Saf, wilaya d'Ain Témouchnet, Algérie.

**Issue d'un mariage :** non consanguin.

**Groupage sanguin :** A (-) Négatif.

**Antécédents :**

• Familiaux :

Père : Drépanocytose hétérozygote A/S, hépatite viral C.

Mère : Drépanocytose hétérozygote A/S.

Fratrie : Drépanocytose hétérozygote A/S.

• Personnels :

chirurgicaux :

- Splénectomie le 04/01/2006 dont l'indication était un hypersplénisme qui augmentait la fréquence des transfusions chez ce patient.
- Appendicectomie le 28/11/2014 : non documenté.
- Amygdalectomie en 19/03/2017 : non documenté.
- cholécystectomie en 2018 dont l'indication était une vésicule multi lithiasique à l'échographie abdominale.

Médicaux :

**Drépanocytose homozygote s/s**

- Diagnostiqué par une électrophorèse de l'hémoglobine faite le 02/12/2006 revenant en faveur d'une drépanocytose homozygote avec un taux d'hémoglobine S à 87.20% et d'hémoglobine Adulte 1 à 0%.

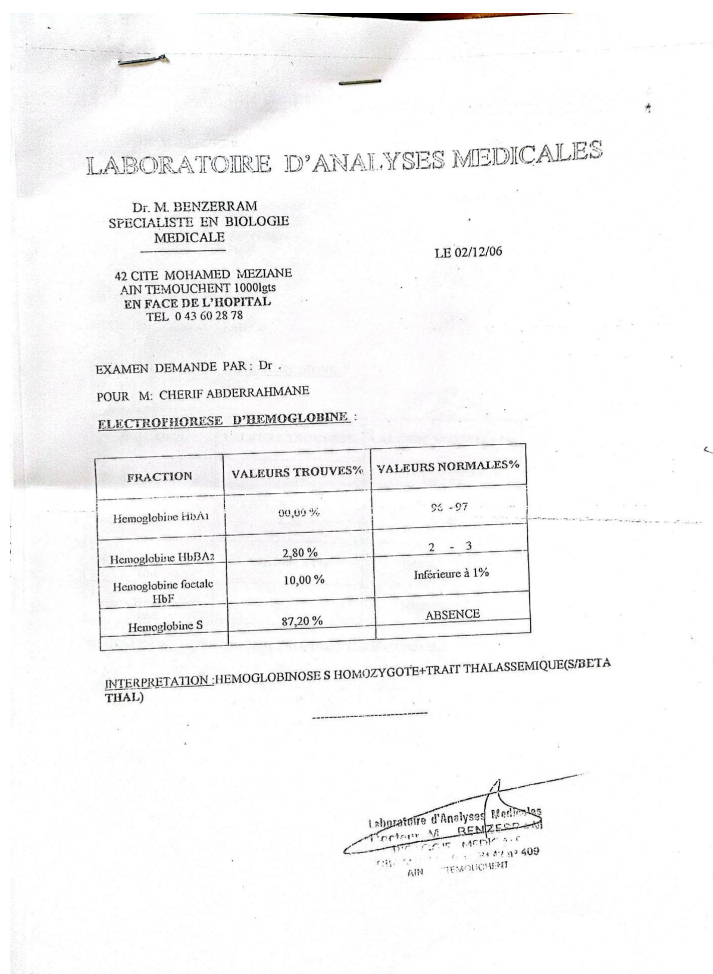


FIGURE 5.1 – Électrophorèse de l'HB du patient.

- Suit régulier au niveau du centre hospitalier d'Ain Témouchnet, puis transférer au niveau du centre hospitalo-universitaire de TLEMCEN par le biais d'une évacuation pour prise en charge d'une crise vaso-occlusive en octobre 2017. Depuis le patient est suivi régulièrement au service d'hématologie clinique de TLEMCEN.
- Traitement en cours :
  - ❖ Support transfusionnel en cas d'anémie ou de thrombopénie.
  - ❖ Chélation de fer : EXjade 360mg 01cp/jour.
  - ❖ Supplémentation vitaminique en acide folique : zanitra 05mg 01cp/jour.

## Chapitre 5. Étude d'un cas

---

- ❖ Extenciline 2,4 MUI solv susp inj IM Fl+Amp/8ml : 01inj/21jours.
- Vaccination :
  - ❖ Anti pneumococcique le 25/10/2011 puis le 15/11/2014.
  - ❖ Anti hépatite B : en 2017.
  - ❖ Anti Haemophilus.

**Observation** Le 14/11/2020 : Le patient se présente pour une symptomatologie d'apparition brutale.

### Motifs

- Douleur osseuse du bassin résistante au traitement antalgique habituel.
- Une dyspnée de repos type polypnée.
- Un syndrome grippal fait de céphalée, toux et rhinorrhée.

### Examen clinique

- Patient conscient coopérant.
- TA : PAS : 13 mmHg PAD : 08 mmHg.
- Poids : 66kg
- T° : 39c°.
- Dyspnée avec une SaO<sub>2</sub> à 90% à l'air ambiant.
- Un syndrome anémique fait d'une pâleur cutanéomuqueuse, un ictère conjonctival.
- Un syndrome infectieux fait d'une douleur thoracique avec une fièvre à 39c°.
- Pas de syndrome hémorragique cliniquement décelable.

## Chapitre 5. Étude d'un cas

---

- Une auscultation cardiaque : normale.
- Une auscultation pulmonaire :
  - Une diminution des murmures vésiculaire au niveau de la base des deux champs pulmonaire.
  - Des crépitements.
- Un abdomen souple à la palpation avec présence de cicatrice de splénectomie et d'appendicectomie.
- pas de trouble du transit.

Devant ce tableau clinique certains examens complémentaires ont été demandés :

### Hémogramme

GB : $22,35 \cdot 10^3/\mu\text{L}$	GR : $2,07 \cdot 10^3/\mu\text{L}$	plaq : $725 \cdot 10^3/\mu\text{L}$
Neutrophile : $17,30 \cdot 10^3/\mu\text{L}$	HB : 7,5 g/dl	
Lymphocyte : $3,04 \cdot 10^3/\mu\text{L}$	VGM : 89,1 fl	
Monocyte : $1,65 \cdot 10^3/\mu\text{L}$	CCMH : 40,7 g/dl	
Basophile : $0,20 \cdot 10^3/\mu\text{L}$		
Eosinophile : $0,16 \cdot 10^3/\mu\text{L}$		

## Chapitre 5. Étude d'un cas

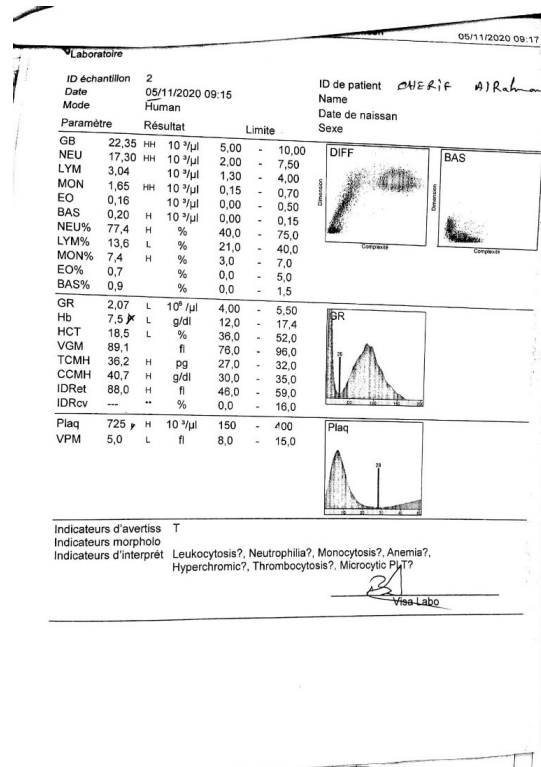


FIGURE 5.2 – Hémogramme du 05/11/2020.

### Conclusion :

Le patient présente une hyperleucocytose à 22350élé/ $mm^3$  faites de polynucléaire neutrophile à 17300élé/ $mm^3$  associé à une anémie normochrome normocytaire à 7.5 g/dl d'hémoglobine et une thrombocytose avec un taux de plaquette à 725000élé/ $mm^3$ .



## Bilan biologique

- *Bilan inflammatoire* : CRP : 143mg/l VS : accélérer à la première heure.
- *Bilan d'hémostase* : TP : 69.1% TCA : 32.9sec  
Fibrinogène : 2.1
- *Bilan rénale* : urée : 0.2g/l créatininémie : 4.43g/l
- *Ionogramme sanguin* : Na<sup>+</sup> : 144.8még/l K<sup>+</sup> : 4.5még/l
- *Bilan Hépatique* : TGO : 50UI/l TGP : 35UI/l  
bilirubine totale : 09mg/l  
bilirubine directe : 1.5mmol/l  
GGT : 18UI/l PA : 59.7UI/l  
LDH : 1495UI/l TG : 1.89g/l
- Cholestérol : 1.39g/l
- Glycémie à jeun : 0.92g/l
- Calcémie : 1.9mmol/l
- Albuminémie : 44g/l
- Ferritinémie : sup à 1200g/ml
- D-dimères : 329 µg/l

### Conclusion :

le patient présente un syndrome inflammatoire fait d'une CRP positive et d'une VS accélérée. Une ferritinémie élevée. Le reste du bilan biologique est sans particularité.

Devant ce tableau clinique certains examens complémentaires ont été demandés :

## Radiographie du thorax



FIGURE 5.3 – Radiographie du thorax de face du patient.

**Interprétation :**

Radiographie du thorax de face sans particularités.

Devant cette discordance entre la clinique évocatrice d'une pneumonie infectieuse et la radiographie thoracique normale, un scanner thoracique a été demandé en urgence :

## TDM thoracique

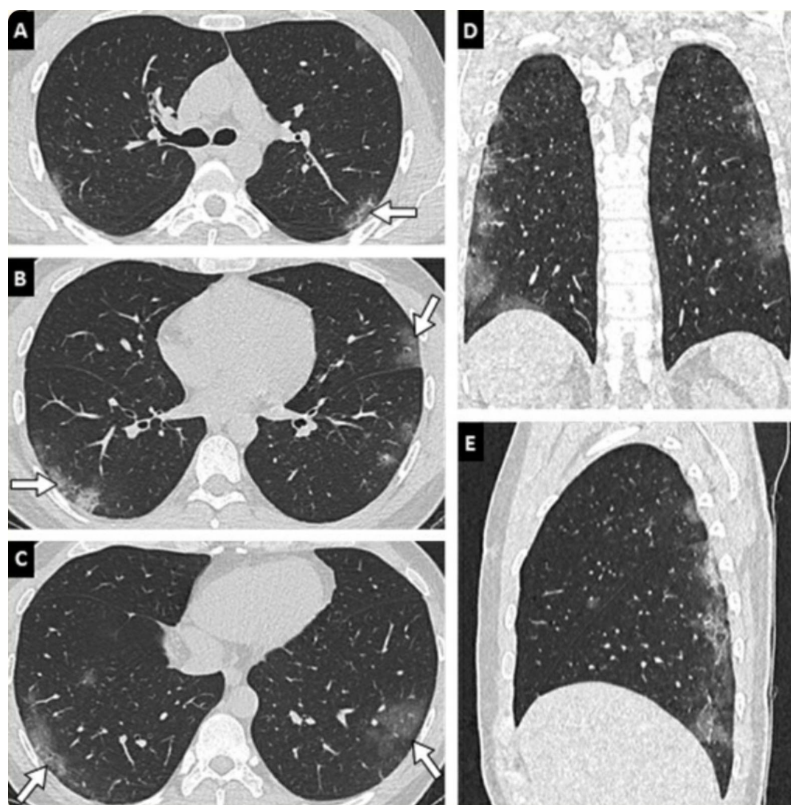


FIGURE 5.4 – Images scannographiques du patient.

### **Interprétation :**

Scanner thoracique sans injection en coupe axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E), présentant des plages de verre dépoli (flèches) bilatérale, sous pleurales, prédominant dans les régions postérieures.

### **Conclusion 2 :**

Le patient présente un aspect typique de pneumopathie COVID 19 faite d'un syndrome interstitiel sous forme d'images en verre dépoli, bilatérales, sous pleurales, prédominant dans les régions postérieurs.

## Le test PCR COVID 19

### Compte Rendu d'Analyses (Dépistage)

Virologie				
Examens demandés	Résultats	Unité	Valeurs usuelles	Antériorité
Détection de l'ARN du virus SARS Cov 2 par RT-qPCR (Real-TM® PCR fluorescence probing/MOLgen®)				
Gène N	Positif			
Gène E	Positif			
Gène RdRP	Positif			

**Conclusion :** Présence d'infection à SARS-CoV-2

  
Dr. DOUAIH Omer  
Maître Assistant en  
Microbiologie Médicale

N'est soumis à ce résultat que le prélèvement reçu au niveau du laboratoire

1/1

FIGURE 5.5 – Compte rendu d'analyses.

#### Conclusion :

Résultat positif indique que l'ARN du SARS-COV-19 a été détecté et que le patient est considéré comme infecter par la COVID 19 et présumé contagieux.

### Diagnostic

Il s'agit du patient CHERIF Abderrahmane âgé de 18 ans, porteur d'une drépanocytose homozygote S/S admis au niveau du service d'hématologie clinique du CHU TLEMCEM pour la prise en charge d'une crise vaso occlusive compliquée d'un syndrome thoracique aigu dont l'examen clinique et para cliniques sont en faveur d'une infection viral par le SARS- COV-2. Confirmée par un test PCR SARS-COV-2.

### Décision thérapeutique

- Hospitalisation.
- Isolement du patient.
- Mise en condition du patient : mise en place d'une voie d'abord veineuse périphérique, monitoring (tension artérielle, température, fréquence cardiaque et respiratoire, ECG, SaO<sub>2</sub>).
- Oxygénothérapie par lunettes avec un débit de 04L/min avec masque chirurgical par-dessus.
- Hydratation 03l/24h par voie orale, à défaut envisager une hydratation par voie intra veineuse.
- Antalgique : PERFALGAN (paracétamol) 01g/06h en intra veineuse lente.
- Antibiothérapie : CLAFORAN (céfotaxime) 01g /08h en intra veineuse lente.
- Thrombo prophylaxie : LOVENOX (Enoxaparine) 0.4ui /j en sous-cutanée. Avec surveillance du taux de plaquettes 2fois/semaine.
- - Décision d'introduire l'HYDREA 500mg gel 30mg/kg/j Indication : plus de deux crises vaso occlusives /année.

## Chapitre 5. Étude d'un cas

---

Mesures adjuvants :

- Prévention du syndrome d'immobilisation par le levé précoce.
- Prévention des troubles ventilatoires par kinésithérapie respiratoire.
- Contrôle des troubles digestifs (constipation, fécalome, diarrhées).
- - Surveillance des paramètres cliniques (dyspnée, fièvre, douleur...) et biologiques (FNS, CRP...).

Le maintien du traitement en cours :

- Zanitra 5mg 1cp/jour.
- EXjade 360mg 1cp/jour.

### Evolution

- A cours terme : L'infection pulmonaire a été bien prise en charge, le patient a évolué favorablement au traitement et s'est rétabli au bout de quelques jours.
- Après 2ans de l'introduction de l'hydréa : Le patient n'a présenté aucune crise vaso-occlusive. Suite à cette bonne évolution, une décision d'arrêt du traitement a été prise par son médecin traitant.
- Actuellement : Le patient ne présente plus de complications.

# Discussion et conclusion

Nous avons mené une étude analytique qualitative sur la prise en charge d'un syndrome thoracique aigue chez un drépanocytaire atteint d'une infection SARS COV-2 au niveau du CHU Tlemcen.

Lors de la réalisation de cette étude, nous avons été confrontés à de diverses contraintes :

- Les données analysées ont été recrutées rétrospectivement à partir des fiches et des dossiers médicaux ce qui nous a posé des difficultés lors de leur exploration.
- On a exclu certaines fiches médicales du fait qu'elles soient incomplètes et qui ne fournissent pas assez d'informations concernant la prise en charge.
- L'absence d'informations complètes dans les fiches médicales du patient et l'inexistence de certaines fiches du fait du transfert du patient vers l'unité spécialisée COVID19 dont on n'a pas accès aux données.
- Les résultats de l'électrophorèse d'Hb du patient et surtout les taux d'HbS après un échange transfusionnel ne figuraient pas toujours dans le dossier.

Notre étude a été portée sur un patient de sexe masculin, âgé de 18 ans, de groupage A-(négatif).

Notre patient s'est présenté aux urgences pour la prise en charge d'une crise vaso-occlusive, en effet selon GUITTON Corinne dans son article « La drépanocytose de l'adolescence à l'âge adulte » publié en 2014, c'est le principal motif de consultation aux urgences et la première cause d'hospitalisation chez les patients âgés entre 5 et 15-20ans.

Le patient se plaignait de douleurs osseuses résistantes au traitement antalgique habituel, selon la théorie les douleurs très intenses sont le principal signe de la crise vaso-

## Discussion et conclusion

---

occlusive.

Sa symptomatologie était également faite de dyspnée type polypnée et d'un syndrome grippal avec fièvre à 39°, toux et rhinorrhée, ce qui a orienté vers un syndrome thoracique aigu, selon l'article « Crise vaso-occlusive chez le drépanocytaire » publié par M.Khellaf en 2015, une crise vaso-occlusive se complique de syndrome thoracique aigu dans environ 20% des cas.

Les examens paracliniques, en plus du tableau clinique du patient, sont en faveur d'une pneumonie virale à sars-cov2, Arlet et Al ont décrit l'association d'une infection à Covid19 à une crise vaso-occlusive dans 54% des cas et à un syndrome thoracique aigu dans 28% des patients drépanocytaires de leur étude Lancet Haematology en 2020.

La pneumonie à SARS-COV2 a bien été gérée chez notre patient, malgré qu'il soit considéré comme vulnérable aux infections, notamment les infections potentiellement sévères comme la Covid-19, par ailleurs, l'étude Lancet Haematology a démontré qu'il y aurait un risque plus faible d'admission en soins intensifs chez les jeunes adultes atteints de drépanocytose et testés positifs à la Covid-19 que chez les patients Covid-19 du même âge, non atteints de drépanocytose.

Le patient a été mis sous hydréa (hydroxycarbamide) qui a prouvé son efficacité à réduire la fréquence des crises douloureuses apporté par l'essai randomisé contre placebo mené par Charache « Effect of Hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia », en effet, après l'introduction de l'hydroxyurée dans le traitement de fond, notre patient n'a plus présenté de crises vaso-occlusives.

De toutes les hémoglobinoses, l'hémoglobine S est l'une des plus fréquentes et la plus grave par ses conséquences sur la santé publique. Cette hémoglobine anormale est à la base, d'une clinique marquée par des crises vaso-occlusives très douloureuses et/ou par un syndrome anémique, et/ou par un syndrome infectieux .

Il est ressorti de notre étude, que l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients drépanocytaires nécessiterait un suivi attentif de leur état évolutif, ainsi que des complications, notamment la survenue de crises vaso-occlusives qui peuvent être compliquées de syndrome thoracique aigu et/ou d'infections.



## **Discussion et conclusion**

---

L'introduction de l'hydrée dans le traitement de fond du patient drépanocytaire permettrait de prévenir et/ou d'atténuer les CVO et STA, ce qui a été constaté chez le patient de notre étude.

# Bibliographie

- [1] Haute autorité de santé. *Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent*. l'obtention d'une nouvelle AMM pour la spécialité siklos. Janvier 2010.
- [2] Serjant BE Serjeant GR. sickle cell disease. *New York : Oxford, University Press*, 2001.
- [3] Edelstein SJ et al. Structure of fibers of sickle cell haemoglobin'. *Proc Nath Acad Sci USA*, 70 :1104–7, 1973.
- [4] Wishner BC et al. Crystal structure of sickle cell deoxyhemoglobin at 5 Å resolution. *J Mol Bio*, 98 :17994, 1975.
- [5] D Lena-Russo and C Badens. Globules rouges et hémoglobine. *Hématologie clinique et biologique. Arnette*, 23 :29–34, 2000.
- [6] Diane d' Allard. *Erythropoïèse normale et pathologique, internalisation de c-Kit et morphologie du nucléole*. PhD thesis, Paris 5, 2013.
- [7] Guillaume Cartron. *Anémie en cancérologie*. John Libbey Eurotext, 2012.
- [8] Herbert Tuchmann-Duplessis and Pierre Haegel. *Organogenesis : Volume II*, volume 2. Springer, 2013.
- [9] Bruno Baudin. Les hémoglobines normales et pathologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(481) :27–34, 2016.
- [10] claire casnin. Génétique de l'hémoglobine. 2019.

## Bibliographie

---

- [11] Nassima HAMICHE and Khadidja ZEGAI. Prise en charge des complications vaso-occlusives des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adultes au niveau du chu de tizi ouzou : à propos de 53 cas. 2016.
- [12] Philippe Baele and Philippe van der Linden. Transport de l'oxygène par le sang : notions de transport du co2 et des ions hydrogène. 2001.
- [13] Henry Wajcman. Hémoglobines : structure et fonction. *EMC-Hématologie*, 2(3) :145–157, 2005.
- [14] Barbara J Bain. Sickle cell haemoglobin and its interactions with other variant haemoglobins and with thalassaemias. *Haemoglobinopathy diagnosis*, 2, 2006.
- [15] Oribi C Hamani F. La prévalence de la bêta thalassémie au niveau de ceph ain tadless. 2018.
- [16] M Zandecki. Drépanocytose et principales autres hémoglobinopathies. *Faculté de médecine Angers*.
- [17] Renaud B Santin, A. *Drépanocytose et complications aiguës*. 2013.
- [18] Laouali soheib. Etude épidémiologique de la drépanocytose dans la région de constantine. *Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*, 2016.
- [19] Robert Girot. *La drépanocytose*. 2003.
- [20] Khemissa BOUTEHOULA et al. Etude épidémiologique sur la drépanocytose dans L'Est Algérien. 2019.
- [21] Howes RE Nyangiri OA Gething PW Dewi M et al Piel FB, Patil AP. *Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates : a contemporary geostatistical model-based map and population estimates*. 2013.
- [22] H Franklin Bunn, Bernard G Forget, et al. *hemoglobin : Molecular, Genetic and Clinical Aspects*. WB Saunders Co.
- [23] Stuart J Edelstein, John N Telford, and Richard H Crepeau. Structure of fibers of sickle cell hemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(4), 1973.

## Bibliographie

---

- [24] Marie J Stuart and Ronald L Nagel. Sickle-cell disease. *The Lancet*, 364 :1343–1360, 2004.
- [25] D Labie and J Elion. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *EMC-Hématologie*, 2 :220–239, 2005.
- [26] M Beyeme-Owono and A Chiabi. Physiopathologie et clinique de la drepanocytose chez l'enfant. *Clinics in Mother and Child Health*, 1(1) :37–42, 2004.
- [27] DEKKICHE Fatima Zohra and BOUMEDIENE Fatima Zohra. Drépanocytose chez l'enfant : Etude de 4 cas au niveau de l'établissement publique hospitalier de ain tedles (mostaganem). *Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*, 2021.
- [28] Pr Robert Girot Dr Françoise Balédent. Génétique et biologie de la drépanocytose. 2016.
- [29] Leila Rouabah et al. *Approche descriptive de la drépanocytose chez les enfants scolarisés à Sidi Amar (Annaba)*. PhD thesis, Université Frères Mentouri-Constantine 1, 2017.
- [30] H Wajcman et al. Aspects actuels de la biologie de la drépanocytose. 1981.
- [31] Arnaud SB ZOSSOU, Honoré BANKOLE, Victorien DOUGNON, Maximin SENOU, and MA AHOUEYA. Importance du test d'emmél dans le diagnostic de l'hémoglobi-nopathie. Technical report, EPAC/CAP/UAC, 2019.
- [32] Coralie Pallie, Marianne Leruez-Ville, Agnès Cecille, Isabelle Vassias, Janine Le Jun-ter, and Frédéric Morinet. Le parvovirus b19 et l'hématopoïèse. *Hématologie*, 1(6) :461–8, 1995.
- [33] Oswaldo Castro, Donald J Brambilla, Bruce Thorington, Carl A Reindorf, Roland B Scott, Peter Gillette, Juan C Vera, and Paul S Levy. The acute chest syndrome in sickle cell disease : incidence and risk factors. the cooperative study of sickle cell disease. 1994.
- [34] Elliott P Vichinsky, Lynne D Neumayr, Ann N Earles, Roger Williams, Evelyne T Lennette, Deborah Dean, Bruce Nickerson, Eugene Orringer, Virgil McKie, Rita Bel-

## Bibliographie

---

- levue, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 342(25) :1855–1865, 2000.
- [35] Mark T Gladwin and Elliott Vichinsky. Pulmonary complications of sickle cell disease. *New England journal of medicine*, 359 :2254–2265, 2008.
- [36] Bertrand Godeau, Annette Schaeffer, Dora Bachir, Jocelyne Fleury-Feith, Frederic Galacteros, Fernando Verra, Estelle Escudier, Jean-Nicolas Vaillant, Christian Brun-Buisson, Alain Rahmouni, et al. Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome : value for diagnostic assessment of fat embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153 :1691–1696, 1996.
- [37] Armand Mekontso Dessap, Jean-François Deux, Anoosha Habibi, Nour Abidi, Bertrand Godeau, Serge Adnot, Christian Brun-Buisson, Alain Rahmouni, Frederic Galacteros, and Bernard Maitre. Lung imaging during acute chest syndrome in sickle cell disease : computed tomography patterns and diagnostic accuracy of bedside chest radiograph. *Thorax*, 69 :144–151, 2014.
- [38] Vincent Audard, Sébastien Homs, Anoosha Habibi, Frederic Galacteros, Pablo Bartolucci, Bertrand Godeau, Bertrand Renaud, Yves Levy, Philippe Grimbert, Philippe Lang, et al. Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25 :2524–2529, 2010.
- [39] Barbara P Yawn, George R Buchanan, Araba N Afenyi-Annan, Samir K Ballas, Kathryn L Hassell, Andra H James, Lanetta Jordan, Sophie M Lanzkron, Richard Lottenberg, William J Savage, et al. Management of sickle cell disease : summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *Jama*, 312(10) :1033–1048, 2014.
- [40] Paul S Bellet, Karen A Kalinyak, Rakesh Shukla, Michael J Gelfand, and Donald L Rucknagel. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *New England Journal of Medicine*, 333(11) :699–703, 1995.

## Bibliographie

---

- [41] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. *Paris : HAS*, 2005.
- [42] Jean-Yves Muller, Jacques Chiaroni, and Olivier Garraud. Sécurité immunologique des transfusions. *La Presse Médicale*, 44(2) :200–213, 2015.
- [43] Katia CHEMALA and Kenza DJEMAI Kenza. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients polytransfusés atteints de bêta-thalassémie homozygote aux deux chu de tizi-ouzou et de bejaïa en 2017. 2017.
- [44] C Boulat. La transfusion du drépanocytaire. *Transfusion clinique et biologique*, 20(2) :68–71, 2013.
- [45] France PIRENNE. Complications transfusionnelles de la drépanocytose : le risque immuno-hémolytique.
- [46] Russell E Ware. How i use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115 :5300–5311, 2010.
- [47] Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. *Paris : HAS*, 2010.

## **Résumé**

La drépanocytose, aussi appelée anémie falciforme. Maladie génétique héréditaire, se transmet sur le mode autosomique récessif touchant le globule rouge.

Caractérisée par la synthèse d'hémoglobine anormale S. Quand la concentration d'oxygène dans le sang est faible (hypoxie), cette dernière forme des polymères donnant de grandes fibres qui déforment l'hématie lui donnant cette forme caractéristique en faucille.

Cette pathologie est marquée par de nombreuses complications telle que le syndrome thoracique aigu et les crises vaso-occlusives altérant la qualité de vie du malade.

Notre étude a été réalisée au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen « CHU », service d'hématologie.

Nous avons fait une étude analytique quantitative rétrospective sur la prise en charge d'un syndrome thoracique aigu chez un drépanocytaire atteint d'une infection SARS COV-2 les résultats de cette dernière ont montré que l'introduction de l'hydréa dans le traitement de fond chez notre patient a permis un meilleur contrôle de la fréquence des crises notamment les crises vaso-occlusives et le syndrome thoracique aigu.

Mots clés : Hémoglobinopathie, drépanocytose, complications, hydréa.

## **Abstract**

Sickle cell disease, also known as sickle cell anemia. Hereditary genetic disease, transmitted on the autosomal recessive mode affecting the red blood cell.

Characterized by the synthesis of abnormal hemoglobin S. When the concentration of oxygen in the blood is low (hypoxia), the latter forms polymers giving large fibers that deform the hematia giving it this characteristic sickle shape.

This pathology is marked by many complications such as acute thoracic syndrome and vaso-occlusive seizures affecting the patient's quality of life.

Our study was carried out at the Tlemcen University Hospital Center «CHU», department of hematology.

We conducted a retrospective quantitative analytical study on the management of acute thoracic syndrome in sickle cell disease with SARS COV-2 the results of the latter have shown that the introduction of hydraea in the background treatment in our patient has allowed a better control of the frequency of seizures in particular vaso-occlusive crises and acute thoracic syndrome.

Keywords: Hemoglobinopathy, sickle cell disease, complication, hydraea.

## ملخص

مرض فقر الدم المنجلي، المعروف أيضًا بداء الخلية المنجلي. مرض وراثي، ينتقل على الوضع الجسيمي المتنحي الذي يؤثر على خلايا الدم الحمراء. يتميز بتركيب الهيموجلوبين S غير الطبيعي. عندما يكون تركيز الأوكسجين في الدم منخفضًا (نقص الأوكسجة)، فإن الأخير يشكل بوليمرات تعطي أليافًا كبيرة تشوه الهيماتيا مما يعطيها هذا الشكل المنجلي المميز. يتميز هذا المرض بالعديد من المضاعفات مثل متلازمة الصدر الحادة ونوبات انسداد الأوعية الدموية التي تؤثر على نوعية حياة المريض.

أجريت دراستنا في مركز مستشفى جامعة تلمسان «CHU»، قسم أمراض الدم. أجرينا دراسة تحليلية كمية بأثر رجعي حول إدارة متلازمة الصدر الحادة في مرض فقر الدم المنجلي المصاب بالسارس COV-2 أظهرت نتائج هذا الأخير أن إدخال الهيدريا في علاج الخلفية لدى مريضنا قد سمح بتحكم أفضل في تواتر النوبات في أزمات انسداد الأوعية الدموية ومتلازمة الصدر الحادة.

الكلمات المفتاحية: اعتلال الهيموغلوبين، داء الكريات المنجلية، مضاعفات، هيدريا.