

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Saleh Bounider Constantine 03

Faculté de médecine
Département de pharmacie



Mémoire de Fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de docteur en Pharmacie

Thème

*Etude de la prise en charge des Drépanocytaires en
Pédiatrie au CHU de Constantine*

Présenté par :

- DAOUDI Ferrah Meriem
- DEHIMECHE Salima
- HALKOUM Hayam

Encadré par :

- Dr HOUAR

Membres de jury:

- Dr .BOUHSANE
- PR. LAOUAR

Année Universitaire : 2020/2021

Table des matières :

Liste des abréviations	i
Liste des annexes	ii
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	vi
Introduction	1
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA DREPANOCYTOSE	
I.Définition	3
II.Historique	4
III.Epidémiologie	7
IV.Physiopathologie de la drépanocytose.....	8
IV.1. Mécanisme de la polymérisation des molécules d'Hb drépanocytaire	10
IV.2. Conséquences de la polymérisation de l'hémoglobine S.....	11
IV.2.1. Déformation du globule rouge drépanocytaire	11
IV.2.2. Altérations du globule rouge drépanocytaire.....	12
IV.2.3. Anomalies rhéologiques de la microcirculation	12
IV.2.3.1. Phénomènes d'adhérence des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium vasculaire.....	12
IV.2.3.2. Anomalies des plaquettes et des neutrophiles	13
IV.2.4. Anomalies du tonus vasculaire	14
V.Génétique	15
V.1. Les gènes du locus β	15
V.2. Transmission génétique	16
V.2.1. La maladie drépanocytaire SS	17
V.2.2. La maladie drépanocytaire SC	18
V.2.3. La maladie drépanocytaire S β -thalassémique.....	19

V.3. Anomalie génétique	19
V.3.1. Notion de polymorphisme et haplotypes	20
V.3.2. Génotypes courants de la drépanocytose	21
V.3.2.1. HbS/S (β Glu6Val/ β Glu6Val)	21
V.3.2.2. HbS/C (β Glu6Val/ β Glu6Lys).....	21
V.3.2.3. HbS/ β^0 thalassémie (β Glu6Val/ β^0 thalassémie)	22
V.3.2.4. HbS/ β^+ thalassémie (β Glu6Val/ β^+ thalassémie)	22
V.3.2.5. HbS/E (β Glu6Val/ β Glu26Lys).....	22
V.3.2.6. HbS/HPFH.....	22
V.3.3. Génotypes plus rares de la drépanocytose	22
V.3.3.1. HbS/O Arab (β Glu6Val/ β Glu121Lys)	22
V.3.3.2. HbS/D Punjab (β Glu6Val/ β Glu121Gln)	22
V.3.3.3. HbS/C Harlem (β Glu6Val/ β Glu6Val, β Asp73Asn)	22
V.3.3.4. HbS Antilles/C (β Glu6Val, β Val23Ile/ β Glu6Lys)	23
V.3.3.5. HbS/Québec-CHORI (β Glu6Val/Ile, β Thr87Ile).....	23
V.3.3.6. HbS/Hb Lepore (β Glu6Val/Hb Lepore) (Hb de fusion)	23
V.3.4. Modificateurs génétiques de la sévérité.....	23
VI. Formes associées	24
VI.1. L'hémoglobinoses S / β thalassémie.....	24
VI.1.1. S / β^0 thalassémie	24
VI.1.2. S/ β^+ thalassémie	24
VI.2. L'hémoglobinoses S/ α thalassémie	24
VI.3. L'hémoglobinoses S / l'hémoglobinoses C	25
VI.4. Hb S et persistance héréditaire de l'Hb fœtal	26
CHAPITRE 2 : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	
I. Circonstances de découverte	28
I.4. Forme hétérozygote	28

I.5.	Forme homozygote	28
I.5.1.	Des complications aiguës	28
I.5.2.	Des complications chroniques	28
II.	Diagnostic positif	29
II.1.	Bilan d'orientation	29
II.1.1.	Interrogatoire	29
II.1.2.	NFS	29
II.1.2.1.	Forme hétérozygote.	29
II.1.2.2.	Forme homozygote	29
II.1.3.	Frottis sanguin	30
II.1.3.1.	Forme hétérozygote	30
II.1.3.2.	Forme homozygote	30
II.1.4.	Test de solubilité = test d'ITANO = test de précipitation.....	30
II.1.5.	Test de falciformatio	32
II.1.6.	Taux de réticulocytes	33
II.1.7.	Bilan d'hémolyse	33
II.1.7.1.	Forme hétérozygote	33
II.1.7.2.	Forme homozygote	33
II.1.8.	Coombs direct	34
II.2.	Diagnostic de certitude.....	34
II.2.1.	L'électrophorèse de zone	34
II.2.1.1.	L'électrophorèse sur acétate de cellulose	34
II.2.1.2.	L'électrophorèse sur gel d'agarose à pH acide(pH=6)	36
II.2.2.	L'iso-électrofocalisation	38
II.2.3.	L'électrophorèse capillaire	39
II.2.3.1.	Isotachophorèse capillaire (CITP).....	40
II.2.3.2.	L'électrophorèse capillaire de zone.....	40

II.2.3.3.	La focalisation isoélectrique capillaire	42
II.2.3.4.	La Chromatographie Electrocinétique micellaire (MEKC).....	44
II.2.3.5.	Électrophorèse capillaire sur gel	44
II.2.4.	Chromatographie liquide à haute pression échangeuse d'ions : HPLC....	45
II.2.5.	Dosage de certaines fractions d'hémoglobine	46
II.2.5.1.	Résistance à la dénaturation alcaline de l'HB F	46
II.2.5.2.	Dosage des hémoglobines A2 par micro-chromatographie	46
III.	Résultats de l'étude phénotypique	46
III.1.	Forme hétérozygote.....	46
III.2.	Forme homozygote.....	47
IV.	Enquête familiale	47
IV.1.	Etude génotypique	47
IV.1.1.	Indications	47
IV.1.2.	Technique	47
1.	Extraction de l'ADN.....	47
2.	Amplification de l'ADN par PCR	48
CHAPITRE 3 : LA PRISE EN CHARGE DE LA DREPANOCYTOSE		
I.	Traitement	50
I.1.	Traitement de fond	50
I.1.1.	Les transfusions sanguines.....	50
I.1.1.1.	Transfusions sanguines chez l'enfant drépanocytaire	51
I.1.1.2.	Modalités de la transfusion sanguine	53
I.1.1.3.	Indications de la transfusion sanguine	53
I.1.1.4.	Allo-immunisation et syndrome d'hyperhémolyse post-transfusionnelle	
	53	
I.1.2.	Hydroxyurée	54
I.1.3.	Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	56

I.1.4.	LA THÉRAPIE GÉNIQUE	57
I.1.5.	Anticorps monoclonal humanise dirigé contre la P-sélective	58
I.1.6.	Administration orale de glutamine	58
I.1.7.	Voxelotor	58
I.1.8.	Administration d'arginine	59
I.2.	La pratique du traitement	59
I.2.1.	CVO (syndrome pied-main, os, articulations, abdomen, thorax)	59
I.2.2.	Infections	60
I.2.3.	Anémies aiguës	60
I.2.4.	Syndrome thoracique aigu	60
I.2.5.	Ostéomyélite	61
I.2.6.	Ostéonécrose de la tête fémorale ou de la tête humérale	61
I.2.7.	Accident vasculaire cérébral	61
I.2.8.	Priapisme	61
I.2.9.	Lithiase biliaire	61
I.2.10.	Rétinopathie	61
I.2.11.	Ulcères de jambe.....	62
I.2.12.	Complications rénales	62
I.2.13.	Complications cardiaques	62
I.2.14.	Hémochromatose post transfusionnelle	62
II.	Surveillance biologique du drépanocytaire	64
II.1.	Un bilan hématologique	64
II.1.1.	L'hémogramme ou Numération formule sanguine	64
II.1.2.	Groupage et phénotypage sanguins	64
II.1.3.	Taux de prothrombine	65
II.1.4.	Temps de céphaline activée	65
II.1.5.	Dosage de l'Hb S	65

II.2. Bilan biochimique	65
II.3. Examens microbiologiques	65
II.4. Une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)	66
II.4.1. Définition	66
II.4.2. Principe de la RAI	66
II.4.3. Indication de la RAI	67
II.4.4. Les modalités pratiques	67
II.4.4.1. les différents procédés	67
II.4.4.2. la réalisation de la RAI	67
II.5. Des sérologiesVIH et VHC.....	69
II.6. Des examens complémentaires selon l'âge de l'enfant	69
III.Pronostic de la drépanocytose.....	70
IV.Prévention des crises vaso-occlusives et complications	71
IV.1. Crizanlizumab et prévention des CVO	72
CHAPITRE 4 : PREVENTION	
V.Prévention	73
V.1. Conseils génétiques	73
V.2. Diagnostic prénatal	73
V.3. Diagnostic préimplantatoire	74
V.4. Diagnostic néonatal	74
LA PARTIE PRATIQUE	
MATERIELS ET METHODES	
I.Site de l'étude	76
II.Type de l'étude	76
III.Considérations éthiques	76

IV. Population étudiée	76
V. Matériels	78
V.1. Registres des patients contenant toutes les informations citées ci-dessus.	79
V.2. Matériels techniques	79
V.2.1. Matériels et consommables pour le prélèvement des patients et conservation de leurs sérums	79
V.2.2. Matériels et consommables pour le lancement de la RAI	79
V.2.3. Matériels et consommables pour le lancement de l'EPH de l'Hb	80
V.3. Matériels biologiques	81
VI. Méthodes	82
VI.1. Recueil et traitement des informations	82
VI.2. Méthode de prélèvement des patients	82
VI.3. Méthode de la RAI	83
VI.3.1. Réalisation.....	83
VI.3.2. Interprétation de la RAI	83
VI.4. Méthode de l'électrophorèse d'Hb	85
VI.4.1. La phase pré-analytique	85
VI.4.2. La phase analytique	85

RESULTATS

I.1. La répartition des drépanocytaires selon l'âge	86
I.2. La répartition des drépanocytaires selon le sexe	87
I.3. La répartition des drépanocytaires selon l'origine géographique	88
I.4. La répartition des drépanocytaires selon la nature de la pathologie	89
I.5. La répartition des drépanocytaires selon le groupe sanguin	90
I.6. La répartition des drépanocytaires le rhésus	91
I.7. La répartition des drépanocytaires selon le résultat du phénotype érythrocytaire	92
I.8. La répartition des drépanocytaires selon l'Ag Kell	93

I.9.	La répartition des drépanocytaires selon la vaccination.....	94
II.	Etude des cas.....	95
II.1.	1 ^{er} cas.....	95
II.1.1.	Les variations du taux d'Hb post transfusionnels	96
II.1.2.	les variations du taux d'Hb pré et post	97
	Transfusionnels.....	97
II.1.3.	Variations du taux de ferritine	98
II.1.4.	Variations du taux de globules blancs	99
II.1.5.	Variations du taux de plaquettes	101
II.1.6.	Variations du taux d'Hb S	102
II.2.	2 ^{ème} cas	104
II.2.1.	Variation du taux d'Hb pré-transfusionnel	104
II.2.2.	Variation du taux de ferritine.....	104
II.2.3.	Variation du taux de globules blancs	105
II.2.4.	Variation du taux de plaquettes	106
II.3.	3 ^{ème} cas	108
II.3.1.	Variation du taux d'Hb pré-transfusionnel	108
II.3.2.	Variation du taux de ferritine	109
II.3.3.	Variation du taux de globules blancs	110
II.3.4.	Variation du taux de plaquettes	111

DISCUSSION DES RESULTATS

DISCUSSION.....	113
------------------------	------------

CONCLUSION	117
-------------------------	------------

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

RESUME

RESUME

La drépanocytose constitue un problème de santé publique, dont le traitement reste symptomatique. Seul un dépistage précoce, un suivi régulier et une prise en charge efficace des complications ont permis l'amélioration de façon significative le cadre de vie des malades.

Notre étude, rétrospective, porte sur la prise en charge des drépanocytaires au niveau du service de pédiatrie au CHUC. On a trouvé 30 cas de drépanocytoses, 3 dossiers ont été retenus en fonction de la période de notre étude qui s'étale de 2013 à 2020.

Nous avons constaté que les deux sexes sont à parts égales (50%), la tranche d'âge entre 11 et 15 ans est prédominante avec 11 cas (36.7%). Le groupe sanguin majeure est le A qui présente 43.3%.

La prévalence des patients diagnostiqués drépanocytaires était de : 50% de forme homozygote SS, 30% de forme hétérozygote S/β+, 20% de forme hétérozygote S/β°

On note l'absence de résultats d'examen clés pour le suivi transfusionnel de ces patients comme l'électrophorèse d'hémoglobine, la RAI au sein du CHUC à cause du manque des réactifs.

Les résultats de notre étude montrent des difficultés dans la prise en charge des drépanocytaires liées d'une part au non respect des RDV par les parents, les conditions socio-économiques défavorables de la population et d'autre part au manque de traçabilité et de coordination entre le service d'hémobiologie et le service de pédiatrie d'où l'importance d'apporter des logiciels de gestion des données cliniques aux hôpitaux pour assurer une meilleure traçabilité, ainsi de sensibiliser les parents afin de respecter les RDV du suivi de leurs enfants.

Mots clés : Drépanocytose, forme homozygote, forme hétérozygote, suivi transfusionnel, électrophorèse d'Hb, RAI, traçabilité.

Abstract:

Sickle cell disease is a public health problem, the treatment of which remains symptomatic. Only an early detection, a regular follow-up and an effective management of the complications allowed the improvement of the patients' life environment in a significant way.

Our retrospective study concerns the management of sickle cell disease in the pediatric department of the CHUC. We found 30 cases of sickle cell disease, 3 files were retained according to the period of our study which is from 2013 to 2020.

We found that both sexes are equally represented (50%), the age group between 11 and 15 years is predominant with 11 cases (36.7%). The major blood group is A which presents 43.3%.

The prevalence of patients diagnosed with sickle cell disease was 50% of the form Homozygous SS, 30% heterozygous S/β+, 20% heterozygous S/β°.

We note the absence of results of key examinations for the transfusion follow-up of these patients such as hemoglobin electrophoresis, RAI within the CHUC due to the lack of reagents.

The results of our study show difficulties in the management of sickle cell patients linked on the one hand to the non-respect of appointments by parents, the unfavorable socio-economic conditions of the population and on the other hand to the lack of traceability and coordination between the hemobiology service and the pediatrics service, hence the importance of bringing clinical data management software to the hospitals to ensure better traceability, as well as sensitizing the parents to respect the follow-up appointments of their children

Key words: Sickle cell disease, homozygous form, heterozygous form, transfusion monitoring, Hb electrophoresis, IAR, traceability.