

ECOLE DE MEDECINE DU MALI

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE CERTAINES  
HEMOGLOBINOPATHIES CHEZ L'ADULTE**

~~SO~~  
**THESE POUR OBTENIR LE GRADE  
DE DOCTEUR en MEDECINE**

74-11-3  
présentée et soutenue publiquement  
le 26 Novembre 1974

par

Jean Claude BEGAT

JURY : Président : Doyen GASTAUT

Membres : || ( Pr. Dédéou SIMAGA  
|| ( Dr. Marie - Colette DEFONTAINE  
|| ( Dr. Patrick DEFONTAINE

Année : 1974

## PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS

- M. J. L. ANDRE.....*Médecin Tropicale-Thérapeutique*
- M. BROCAS ..... *Physiologie*
- M. CHANEL ..... *Physique Médicale*
- DUMAZER..... *Biochimie*
- A. MAZER ..... *Physiologie*
- P. PENE ..... *Thérapeutique*
- PICARD..... *Histologie*
- J. RANQUE.....*Immunologie*
- Cl. RICHIR..... *Anatomie- Pathologie*
- VOECKEL..... *Epidémiologie*

### AGREGES

- A. BA..... *Directeur Général.... Ophtalmologie*
- B. SALL.... *Directeur des études.. Pathologie- Chirurgicale*
- M. BECHET.....*Histologie-Embryologie*
- M. DEMBELE..... *Pathologie -Chirurgicale*
- P. RANQUE .....*Parasitologie*
- J. RITTER ..... *Obstétrique*
- S. SANGARE ..... *Pneumo- Phtisiologie*
- D. SIMAGA ..... *Pathologie - Chirurgicale*
- M. TOURE ..... *Pédiatrie*

**PROFESSEURS EN SERVICE EXTRAORDINAIRE-**

- G. ROUGERIE ..... Anatomie  
P. SAINT-ANDRE ..... Dermatologie - Vénérologie

**PROFESSEURS ASSISTANTS**

- S. BOUKENEM ..... Chimie-générale, Minérale et Organique.  
M. KOUMARE ..... Pharmacologie-Toxicologie

**CHEFS DE CLINIQUE**

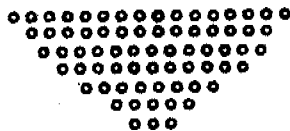
- B. CISSE ..... Dermatologie  
B. COULIBALY ..... Médecine du travail  
Y. COULIBALY ..... Stomatologie  
M. DIOP ..... Clinique chirurgicale  
B. DUFLO ..... Médecine Tropicale  
Y. FOFANA ..... Bactériologie- Microbiologie  
F. SAMAKE ..... Neurologie- Médecine légale

**ASSISTANTS**

- BLANC ..... Gynécologie  
CHARPY ..... Psycho- Sociologie  
M. C DEFONTAINE ..... Hématologie  
P. DEFONTAINE ..... Réanimation Anesthésie  
C. DULAT ..... Bactériologie  
G. FARRERO ..... Pathologie-Cardio-Vasculaire

...../.....

<b>G. FOUCHER</b>	.....	<i>Petite Chirurgie</i>
<b>J. J. LEVEUF</b>	.....	<i>Santé Publique</i>
<b>E. LOREAL</b>	.....	<i>O. R. L.</i>
<b>A. RENAUD</b>	.....	<i>Radiologie</i>
<b>L. ROY</b>	.....	<i>Hygiène</i>



LA REPUBLIQUE DU MALI

A LA FRATERNITE DE TOUS LES

HOMMES



A MA MERE

*Je lui dois tout  
elle m'a toujours encouragé dans cette voie  
Cette thèse sera pour elle le modeste cadeau  
qui lui prouvera combien sont grandes mon  
affection et ma reconnaissance.*

A MA SOEUR

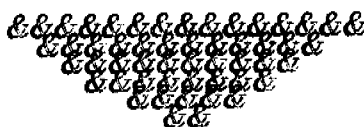
*Qu'elle trouve ici toute mon  
affection fraternelle*

A MON BEAU- FRERE

*Pour toute son aide qu'il  
trouve ici ma reconnaissance*

A MES NEVEUX ET NIECES

*Louis-Claude  
et Delphine*



**A TOUS MES AMIS**

*En gage d'amitié*

**A TOUS MES CAMARADES D'ETUDE**

*Mme Henriette KOUYATE*

*Moussa Maiga*

*Moussa COULIBALY*

*Moussa TRAORE*

*Bréhima SY*

*Soumana DIARRA*

*Samaba SISSOKO*

**AU DOCTEUE FOFONA YAYA**

*Et tout le personnel de L'I.N.B.H  
pour l'aide qu'ils m'ont apporté dans  
la réalisation de cette thèse*

*Et particulièrement le Docteur Marie-  
Colette DEFONTAINE et Mr. PAULIN  
COULIBALY*

*J'exprime ici ma reconnaissance.*

**AU PERSONNEL DE LA BANQUE DE  
SANG**

*J'exprime mes remerciements.*

MONSIEUR LE DOYEN GASTAUT, Mon Président de Jury

*Il nous a fait l'honneur d'être notre Président de Jury*

*Nous espérons ne pas trop le decevoir*

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance.*

A MES JUGES

A MON MAITRE LE DOCTEUR PATRICK DEFONTAINE

*qui m'a guidé dans le choix de cette thèse.*

*Il m'est particulièrement agréable de lui manifester ma reconnaissance pour l'amabilité qu'il m'a toujours manifestée et ses conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer si gracieusement durant la réalisation de cette thèse.*

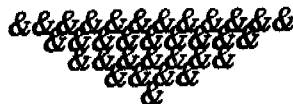
A TOUS MES MAITRES

*J'exprime ma reconnaissance.*

AU DOCTEUR ROUGERIE

*Il a guidé mes premiers pas, et m'a donner*

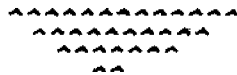
*l'amour du travail bien fait.*





( S O M M A I R E )

<i>Chapitre I : Biologie moléculaire des hémoglobines</i>	1
<i>Chapitre II : Repartition Géographiques des hémoglobinoses</i>	14
<i>Chapitre III : Matériel et Méthodes</i>	21
<i>Chapitre IV : Hémoglobinoase au Mali</i>	28
<i>Chapitre V : Relations entre motifs d'Hospitalisation et Hémoglobinoase S</i>	44
<i>Chapitre VI : Réactions biologiques à l'agression opératoire, anesthésique et Therapeutique.</i>	46
<i>Chapitre VII : Etude de la conservation du sang de porteurs d'hémoglobinoses S</i>	73
- Conclusion -	82
- BIBLIOGRAPHIE -	83



**I**

**CHAPITRE I**

**BIOLOGIE MOLECULAIRE DES**

**HEMOGLOBINES**

*Le problème des Hémoglobinoses en Afrique de l'Ouest est un problème épidémiologique majeur puisque la Drépanocytose atteint des millions d'individus au moins dans sa forme mineure de trait drépanocytaire. Par ailleurs la connaissance de ces anomalies actuellement rattachées à des modifications de la molécule d'hémoglobine elle-même, a bénéficié des récents développements de la biochimie moléculaire et des découvertes fondamentales concernant le code génétique*

*C'est pourquoi il ne nous a pas semblé inutile en introduction à ce travail centré sur quelques aspects biologiques des hémoglobinoses S et C en milieu hospitalier de BAMAKO, de rappeler l'état actuel de nos connaissances sur la structure moléculaire de l'hémoglobine, sur les modifications pathologiques de celle-ci et les conséquences physiopathologiques qui en découlent, enfin sur l'explication génétique de la synthèse et de la transmission des hémoglobines normales et anormales.*

#### A. LA MOLECULE HEMOGLOBINIQUE NORMALE

*Il existe un nombre restreint d'hémoglobines normales chez l'homme :*

*ce sont l'hémoglobine A 1 qui représente 98% de l'hémoglobine chez l'adulte*

*l'Hémoglobine A 2 qui ne représente que 2%*

*l'Hémoglobine F qui est l'hémoglobine du fœtus ;*

*présente en quantité importante à la naissance ; elle décroît rapidement ensuite pour disparaître à la fin de la première année.*

*Les hémoglobines ont pour fonction essentielles le transport de l'oxygène aux tissus.*

*Ce sont des tétramères polypeptidiques. C'est SHROEDER en 1958 qui a mis en évidence la structure quaternaire de l'hémoglobine,*

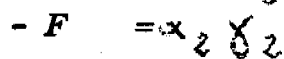
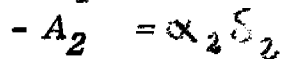
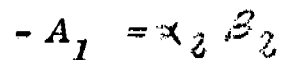
formée de quatre subunités polypeptidiques identiques 2 à 2.

Ces chaînes ont été codifiées sous le nom de :

- chaîne  $\alpha$  qui est présente dans toutes les hémoglobines
- chaîne  $\beta$  qui présente dans l'hémoglobine A<sub>1</sub>
- chaîne  $\delta$  présente dans l'hémoglobine A<sub>2</sub>
- chaîne  $\gamma$  présente dans l'hémoglobine F
- chaîne  $\epsilon$  présente dans l'hémoglobine embryonnaire entre

le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine.

Si bien que l'on peut écrire les hémoglobines comme suit



La structure générale de l'hémoglobine est connue à tous

les niveaux :

- structure primaire : c'est à dire enchainement des acides aminés
- structure secondaire : constitution de l'hélice alpha sur certains segments de la chaîne
- structure tertiaire : repliement de la chaîne dans l'espace selon une configuration particulière qui dépend étroitement de la structure primaire
- structure quaternaire : agencement des monomères en tétramères
- structure supra quaternaire ou penténaire : relations entre les molécules d'hémoglobines au sein du globule rouge ou la concentration d'hémoglobine est très importante.

L'étude de l'hémoglobine a bénéficié des techniques modernes de la biologie moléculaire. D'une part la séquence des acides aminés a pu être établie par les travaux d'INGRA, SHROEDER, BRAUNITZER, KOENISBERG par les méthodes de digestion enzymatique et identification

des parties terminales des résidus formés. D'autre part la cristallographie aux rayons X a permis d'étudier la configuration spatiale de la globine. Ce sont les travaux de PERUTZ et KENDREW qui ont montré la parenté entre les différentes hémoglobines et la myoglobine, qui ont mis en évidence les relations entre la globine et le groupement hémique.

### 1. STRUCTURE PRIMAIRE ET SECONDAIRE DES CHAINES HEMOGLOBINIQUES

Les chaînes  $\alpha$  comportent 141 acides aminés

Les  $\beta$  en comportent 146

Il n'y a que 39 différences entre les chaînes  $\beta$  et  $\delta$  et seulement 10 différences entre les chaînes  $\beta$  et  $\epsilon$ .

Les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  comportent 40 résidus communs.

Cette communauté permet d'expliquer les analogies de structure secondaire et tertiaire. En effet c'est la structure primaire par les liaisons qui vont se former entre les différents acides aminés intramoléculaires, qui conditionne le repliement de la structure. Les similitudes entre les différentes chaînes se situent en des points stratégiques identiques, ce qui aboutit à une configuration spatiale peu différente.

Les taux d'hélicité du peptide est important de l'ordre de 70%. La nomenclature internationale a divisé la chaîne en 8 zones hélicoïdales inégales numérotées A, B, C, D, E, F, G et H en partant du NH<sub>2</sub> terminal. Entre ces zones existent des segments droits non hélicoïdaux, soit AB, CD, EF, FG, GH, plus 2 zones non hélicoïdales terminales. NA ou N terminale, HC ou C terminale. On peut aussi préciser la place des acides aminés, à l'intérieur de ces segments par exemple : Histidine  $\alpha$  58 (E 7), l'histidine de la chaîne  $\alpha$  placée 58e se situe en 7e place sur le segment E. Ceci permet de mieux voir les analogies structurales entre les différentes hémoglobines et la myoglobine.

## 2 STRUCTURE TERTIAIRE DES HEMOGLOBINES

Elle fut éclairée par les travaux de PERUTZ ET KENDREW, qui établirent des maquettes de macro molécules à partir des données de la cristallographie aux RX et des données de la séquence des acides aminés, et des règles de la biochimie et biophysique moléculaire.

La molécule de myoglobine ou d'une sous unité d'hémoglobine forme un ensemble compact ayant la forme d'un prisme triangulaire. Il y a 33 sites intérieurs de type non polaire qui sont en contact étroit de Van der Waals avec leurs voisins. Cela aboutit à la mise en place de liaisons hydrophobes favorables à la stabilité de la molécule.

A partir de la surface de la molécule, se creuse la poche de l'hème. Cette poche est située perpendiculairement à la surface entre les hélices E et F qui forment les parois latérales.

Les deux histidines G 7 et F 8 ainsi que la phényl - alanine CD jouent un rôle fondamental dans la fixation des chaînes polypeptidiques sur les groupements hémiques. Les histidines échangent des liaisons polaires avec les atomes de Fer, la phényl-alanine des interactions de Van-der waals avec le noyau tétrapyrrolique. L'histidine E 7 est plus éloignée de l'hème et permet l'insertion de l'oxygène entre les deux.

Dans l'hémoglobine réduite ou désoxyhémoglobine le complexe est de caractère ionique, alors que dans l'oxygémoglobine, il est de caractère covalent. Le maintien du Fer à l'état divalent est indispensable: à la formation du complexe de coordination avec l'oxygène, ceci est réalisé grâce aux systèmes d'oxydo-réduction du globule rouge.

L'hème est donc entouré de groupements apolaires et a des contacts hydrophobes avec les parois de la poche. C'est une zone fragile de la molécule dont le fonctionnement peut être altéré par des anomalies structurales de l'hémoglobine (hémoglobine M) ou par des troubles enzymatiques du globule rouge.

.... / ....

### 3. STRUCTURE QUATERNAIRE DE L'HEMOGLOBINE

Les travaux de PERUTZ et MUIRHEAD ont mis en évidence les modes de relations entre les différentes sous unités de la molécule d'hémoglobine.

La molécule d'hémoglobine forme une sphéroïde de 64 X 55 X 50 angstroms. Les subunités forment deux paires identiques  $\alpha 1 \beta 1$

$2 \beta 2$ . Les poches de l'hème sont situées à l'extérieur de la molécule. Les contacts entre les chaînes alpha et beta différent selon qu'elle appartient à la même sous unité ou non. Les contacts  $\alpha 1 \beta 1$  ou  $\alpha 2 \beta 2$  sont des contacts étendus concernant 34 résidus et environ 110 atomes distant de 4 Angstroms les uns des autres. Les interactions sont non polaires... Ceci entraîne pour conséquence une fixité importante des deux unités l'une par rapport à l'autre et il n'y a guère de déplacement possible, au cours de l'oxygénation de la molécule. Par contre les relations  $\alpha 1 \beta 2$  sont plus lâches ne concernant que 19 résidus et 8 atomes distants de 4 Angstroms. Ici les mouvements de glissement des molécules l'une sur l'autre et de rotation au cours de l'oxygénation peuvent être importants.

Au centre de la molécule d'hémoglobine se situe une cavité centrale de 50 angstroms de long, c'est la zone de fixation d'un métabolite cellulaire du globule rouge, le 2-3 phosphoglycérate.

### 4- LA STRUCTURE SUPRA QUATERNAIRE DE L'HEMOGLOBINE DANS L'HEMATIE

La concentration de l'hémoglobine dans le globule rouge est élevée de l'ordre de 36%. Cette concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne ou C.C.H.M est calculée au cours de la numération standard avec hématocrite et taux d'hémoglobine.

Cette concentration entraîne une distance intermoléculaire de l'ordre de 8 angstroms. Il n'est donc pas étonnant de rencontrer un certain degré d'orientation des molécules comme l'ont montré les travaux

de DERVICHIAN en diffraction des rayons X. L'organisation semble surtout maximum à la périphérie de l'hématie et PONDER explique ainsi les relations entre la membrane et l'hémoglobine et la forme spéciale qui en résulte pour le globule rouge... Les relations entre molécules voisines tiennent à des liaisons hydrogènes entre hélices A de chaîne alpha à chaîne beta de la molécule voisine, ainsi qu'entre zones CD alpha et beta de deux molécules voisines. Six molécules s'accolent ainsi et forment un cristal.

## B. LES HEMOGLOBINES ANORMALES S ET C

Ce sont les premières hémoglobinoses connues. Elles ont en commun de porter une modification sur la surface de la molécule. On connaît d'autres mutations portant sur les sites externes de la molécule, la plupart sont sans effet sur la fonction de l'hémoglobine, seule la charge électrique diffère et permet l'isolement par migration électrophorétique.

Au contraire dans les hémoglobines S et C l'altération de surface entraîne des conséquences au niveau supra-moléculaire avec une altération de la capacité fonctionnelle de l'hémoglobine et surtout du globule rouge.

### I. HEMOGLOBINOSE S

C'est INGRAM encore qui en 1959 reconnaît exactement l'anomalie des chaînes des hémoglobines S et C.

Dans l'hémoglobine S il s'agit du remplacement en position 6 de la chaîne de l'acide glutamique par la valine. Cette substitution entraîne une modification de charge électrique de la molécule qui peut être distinguée aisément de l'hémoglobine A par électrophorèse.

PAULING a montré que cette hémoglobine était peu soluble à l'état désoxygéné et c'est ce phénomène qui est responsable de la falciformation des globules rouges si particulière à la maladie.



*La falciformation peut être rendue responsable des troubles pathologiques. La déformation de l'hématie en une structure rigide entraîne une inaptitude du globule à la circulation, d'où thromboses et infarctus viscéraux multiples. Par ailleurs leur membrane est fragilisée et leur fragmentation fréquente ce qui en fait une proie désignée pour les macrophages, d'où une hémolyse accélérée au niveau des organes riches en système Réticulo Endothélial : rate, foie et moëlle.*

*L'hémolyse entraîne une anémie qui est compensée par une hyperactivité érythroblastique de la moëlle qui devient hyperplasique avec traduction clinique et radiologique des déformations osseuses qui en résultent. Il y a une réticulocytose et parfois une érythroblastose sanguine comme dans toutes les grandes anémies régénératives, avec dans la moëlle une prédominance de la lignée érythroblastique et une accélération de la lignée.*

*C'est MURAYAMA qui a expliqué le phénomène de la falciformation à l'échelle moléculaire. La microscopie électronique a mis en évidence la structure paracristalline de l'hémoglobine S sous formes de batonnets alignés appelés micro-tubules : les molécules d'hémoglobines empilées les unes sur les autres s'enroulent autour d'un axe selon un large pas de vis. MURAYAMA explique qu'il apparaît un pont hydrophobe entre le résidu terminal ( valine ) de la chaîne  $\beta$  et le 6<sup>e</sup> résidu substitué ( valine ) de la même chaîne. Dans la molécule normale il n'y a pas cette liaison. La liaison valyl-valyl ainsi formée représente une structure comparable à une "clé" (" key"). Cette clé trouverait un site complémentaire dans les chaînes alpha d'une molécule d'hémoglobine adjacente. Cette hypothèse du " lock and key " cadre avec les études des modifications du pouvoir rotatoire, ainsi qu'avec les actions physiques et chimiques capables d'inhiber la falciformation ;*

*Le fait que, au cours de l'oxygénation la falciformation ne se*

produit pas alors que le " clé " et la " serrure " existent peut être expliqué par les mouvements de la molécule au cours de l'oxygénation qui tend à rapprocher les chaînes ( PERUTZ et MUIRHEAD ) à ce moment la " clé " ne se trouve plus en face de la " serrure " et l'accrochement des molécules ne peut se produire.

On comprend que dans l'hétérozygotisme A S ou le double hétérozygotisme SC , l'interposition de molécules A ou C diminue la falciformation, car l'hémoglobine A si elle possède la " serrure " , ne possède pas la " clé " et s'interpose dans l'alignement des molécules S.

De même dans les drépano-thalassémies l'hémoglobine F joue le même rôle avec en plus le fait de sa grande affinité pour l'oxygène.

## 2. HEMOGLOBINOSE C

Etudiée en 1950 par ITALO et NEEL, la molécule anormale comporte une substitution au même endroit sur la chaîne : remplacement de l'acide glutamique en 6 par la lysine, ce qui explique une différence de 4 charges avec l'hémoglobine A et la migration électrophorétique de cette hémoglobine.

Ici ce n'est pas la désoxygénation qui entraîne une perturbation, mais le fait que l'hémoglobine C tend facilement à cristalliser dans la cellule sous l'influence de l'hypérosmolarité, dès que la CCHM atteint 32-34%.

Les cristaux d'hémoglobine C sont mis en évidence au microscope en contraste de phase , ils sont biréfringents de forme tétragonale et de dimensions variables. Il y a exagération des phénomènes de cristallisation de l'hémoglobine intra-érythrocytaire aboutissant à une hyperviscosité de l'hématie. La résistance mécanique est diminuée tandis que la résistance osmotique est bonne.

L'hémoglobinoase C présente plus une tendance thrombogène à

.... / .....

cause de l'hyperviscosité des hématies qu'une tendance hémolytique. Cette tendance hémolytique existe cependant avec toutes les conséquences cliniques et biologiques qui en découlent.

### C. COMMANDE GENETIQUE DES HEMOGLOBINES NORMALES ET ANORMALES

L'étude des hémoglobines anormales ont constitué une vérification éclatante du code génétique proposé par la génétique microbienne.

D'une part l'étude des hémoglobinoses a montré que l'anomalie portait sur des gènes de structure et on a pu en déduire la localisation et le nombre de gènes probables codant la synthèse des différentes chaînes. D'autre part l'étude des thalassémies a montré les troubles qui peuvent se produire au niveau des gènes opérateurs et régulateurs, remplaçant ainsi les gènes de structure dans le cadre de l'opéron.

#### I. LES GENES DE STRUCTURE

Il est admis actuellement que le contrôle génétique de la synthèse de l'hémoglobine est fait de 5 gènes distincts :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  constituants des paires d'allèles différents.

La situation des cistrons est encore discutée : les cistrons  $\alpha$  et  $\beta$  sont assez éloignés l'un de l'autre et même sur des chromosomes différents. BAGLIOGI a décrit des sujets porteurs de 4 hémoglobines  $A_1$  ce qui suppose une ségrégation indépendante des gènes  $\alpha$  et  $\beta$ . Par contre l'étude de l'hémoglobine LEPORE qui comporte les 2/3 N terminaux de sa chaîne identique à une chaîne  $\delta$  et le 1/3 C terminal identique à une chaîne  $\beta$  suppose un crossing over inégal entre les gènes  $\beta$ ,  $\delta$  qui serait donc en contiguïté sur le chromosome.

Le gène gamma est probablement peu éloigné des précédents.

Un autre renseignement sur le fonctionnement génétique est fourni par l'importance quantitative de la fraction anormale.

Les anomalies de la chaîne  $\beta$  réalisent souvent chez les hétérozygotes un taux égal ou proche de 50%. Chez les homozygotes le taux est à 100% d'hémoglobine anormale. On peut en conclure qu'il y a un seul gène codant la chaîne  $\beta$  et que les deux chromosomes fonctionnent au même rythme.

Pour la chaîne  $\alpha$ , les hémoglobines anormales par substitution sur la chaîne ont un taux d'environ 25%. Chez un malade on a trouvé deux hémoglobines normales toutes deux dues à une anomalie de la chaîne ce qui amène à admettre l'existence de deux gènes distincts non alléliques pour la chaîne  $\alpha$ .

En ce qui concerne la chaîne  $\gamma$  on sait qu'il existe au moins 2 gènes et probablement quatre. En effet le taux des hémoglobines foetales anormales est voisin de 12,5% soit 1/8. SHROEDER a pu démontrer qu'il y a 2 types différents de gènes gamma : la différence réside dans la position I36 (glycocolle ou alanine). Dans l'hémoglobine F du sang du cordon il y a 3 fois plus de chaîne  $\gamma$  avec glycocolle I36 que de chaînes  $\gamma$  avec alanine I36: donc il y a bien 4 gènes, 3 gènes à glycocolle, 1 gène à alanine.

## 2. CONTROLE QUANTITATIF ET COORDINATION DE LA SYNTHÈSE DES CHAINES

Il existe de nombreux arguments en faveur de l'existence, pour la synthèse de l'hémoglobine, d'une régulation génétique du type décrit par Jacob et Monod, donc de la présence de gènes opérateurs et régulateurs.

En cas de double hétérozygotisme Thalassémie- hémoglobinose on a une interaction entre  $\beta$  thalassémie et hémoglobinose portant sur la chaîne  $\beta$ . L'hémoglobine anormale est à un taux supérieur à 50% par rapport à l'hémoglobine normale. De même dans les cas rares de  $\alpha$  thalassémie avec mutation sur la chaîne  $\alpha$ . Un des gènes fonctionne normalement du point de vue quantitatif mais en produisant une chaîne anormale tandis que le fonctionnement de l'autre est bloqué.

On remarque par ailleurs l'absence d'interaction lors des associations  $\beta$  thalassémie-hémoglobino- $\alpha$ . Le taux d'hémoglobine anormale est inférieure à 50 %, une importance synthèse de l'hémoglobine  $A_1$  persiste, l'un des gènes forme normalement des chaînes  $\beta$  l'autre normalement des chaînes  $\alpha$ . Il existerait donc un opéron  $\alpha$  indépendant tandis que les cis-trons  $\beta$  et  $\delta$  seraient unis sur un même opéron. Les thalassémies représenteraient des mutations géniques portant sur les gènes opérateurs ou régulateurs.

Le passage de l'hémoglobine foetale à l'hémoglobine adulte est mal compris. Il faudrait concevoir un système de gènes régulateurs coiffant l'ensemble du génome hémoglobinique. Il y aurait un mécanisme de dépression de la synthèse des chaînes  $\beta$  et  $\delta$  dont la présence agirait à son tour comme répresseur de la synthèse de la chaîne  $\gamma$ .

D'autres arguments sont en faveur d'une régulation par les RNA messagers. Un codon codant un s-RNA inutilisable par la chaîne bloquerait partiellement la synthèse.

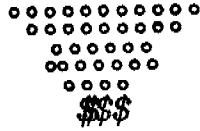
L'explication génétique des hémoglobinoses est ~~claire~~ au contraire de celle des thalassémies qui peut mettre en jeu des systèmes génétiques complexes. La mutation ponctuelle est la cause la plus fréquente des hémoglobinoses. La modification d'un triplet entraînant celle d'un amino acide de la chaîne peptidique est perpétuée par la répllication du DNA. La mutation comporte le changement d'une seule base du triplet, la première et surtout la deuxième. Il y a autant de mutations comportant une transversion (changement purine-pyrimidine) que de mutations comportant une transition (PUR-PUR ou PYR-PYR).

Les mutations ponctuelles ne semblent pas être des événements génétiques exceptionnels. On a pu chiffrer la fréquence des variants chez les Européens en faisant des électrophorèses systématiques, à 5p. mille. Certaines limitations semblent intervenir pour empêcher les mutations de se répartir au hasard le long des séquences polypeptidiques. Il est probable

*que certaines localisations topographiques des anomalies ont un caractère léthal, conduisant à la mort embryonnaire ou foetale. Pour les hémoglobinoses S et C l'extraordinaire étendue géographique et numérique du gène, en particulier drépanocytaire, fait intervenir en plus du taux de mutation des coefficients de sélection qui semblent aller dans le sens d'un polymorphisme, en favorisant le génotype hétérozygote. On a tenté d'expliquer cela par le fait que les sujets porteurs du trait drépanocytaire étaient résistants au paludisme qui est un grand pourvoyeur de mortalité infantile en Afrique. Cette résistance resterait à prouver biologiquement et quantitativement, de nombreuses observations ont prouvé que de nombreux drépanocytaires faisaient d'authentiques crises palustres.*

.....

**CHAPITRE II**  
**REPARTITION GEOGRAPHIQUE**



## HEMOGLOBINOSES S-C ET THALASSEMIE DANS LE MONDE

### HEMOGLOBINOSE S

Est celle dont la distribution géographique a sans doute été la mieux étudiée. Sa zone de fréquence maximale correspond à une partie de l'Afrique Occidentale, toute l'Afrique Equatoriale, Madagascar, Ceylan et le Sud de l'Inde. Elle représente la ceinture Sicklémi- que " sickle belt " ou le taux moyen est de 25%.

### HEMOGLOBINOSE C

Est presque totalement localisée à l'Afrique de l'Ouest avec comme zone de concentration maximale le plateau Voltaïque (jusqu'à 25%).

Ailleurs dans le monde en Amérique elle est retrouvée chez toutes les communautés ayant pour origine l'Ouest Africain.

Elle est absente en Asie et en Europe.

### LA THALASSEMIE

Est fréquente surtout en Méditerranée centrale et orientale.

Elle se rencontre aussi dans toute l'Asie, du Moyen Orient aux Côtes de la mer de Chine .

En Amérique l'importance de l'immigration méditerranéenne en Amérique du Nord et en Amérique du Sud explique la fréquence relative de la thalassémie observée aux Etats-Unis, au Brésil et en Argentine.

## HEMOGLOBINOSES S.C ET THALASSEMIE EN AFRIQUE

### HEMOGLOBINOSE- S

Le maximum de fréquence observée en Afrique Noire se situe dans le moyen Congo, dans une zone limitée par le fleuve à l'Ouest et le lac Victoria à l'Est- Avec comme foyers maximum autour des monts Rouvenzori et la plaine Semliki voisine de L'Ouganda, où certains

..../....



*groupes de tribus Baamka présentent des taux de 45%*

*Puis la fréquence suivant des gradients plus ou moins réguliers. Diminution progressive et régulière vers le Sud et le Nord, progressive mais plus irrégulière vers l'Ouest, moins forte vers l'Est.*

*En Afrique Occidentale la fréquence diminue à mesure que l'on s'éloigne du Congo. Mais il existe souvent une augmentation de fréquence au voisinage des côtes.*

#### HEMOGLOBINOSE C

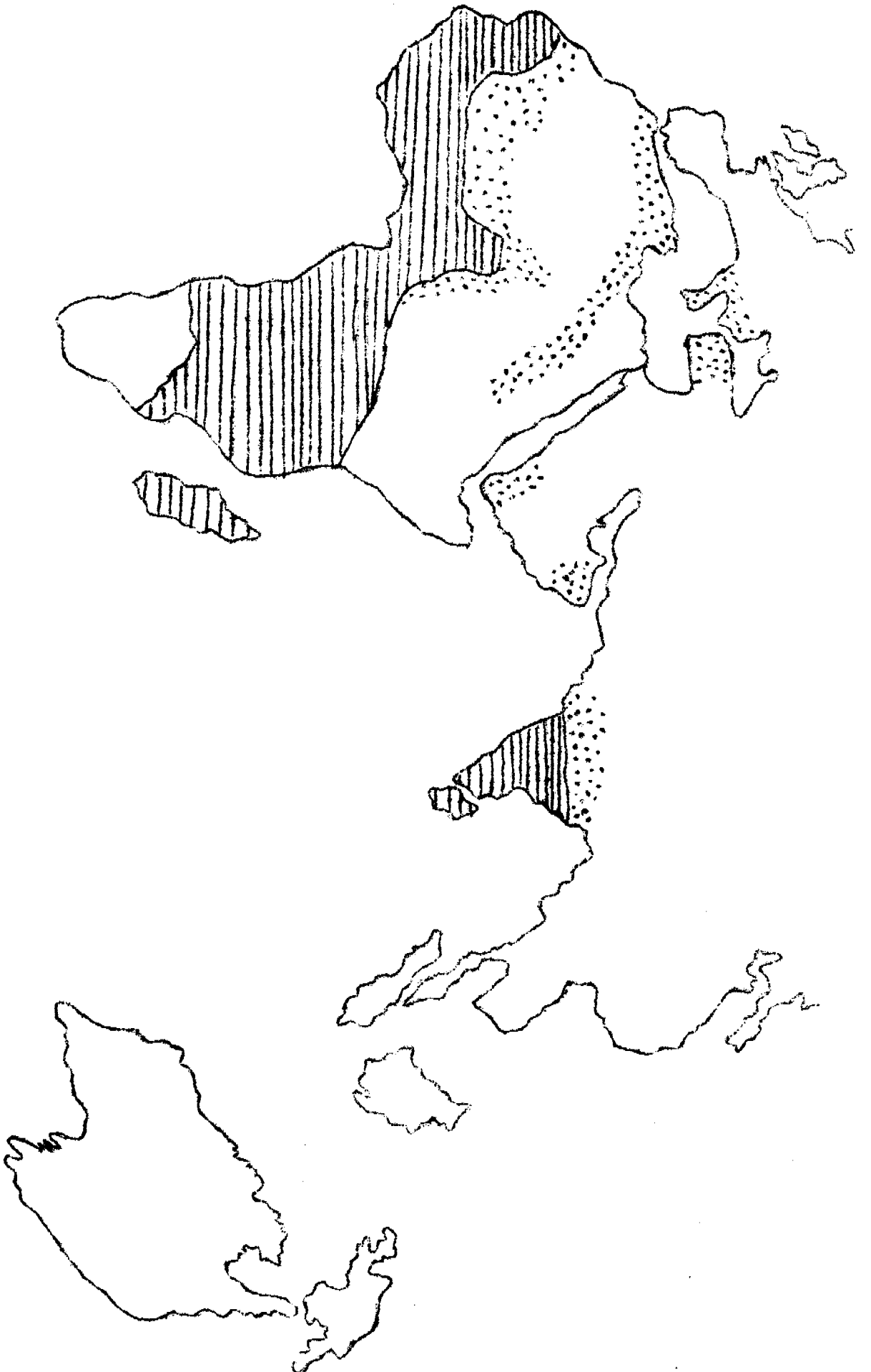
*Sa concentration maximale se situe sur le plateau Voltaïque. puis la fréquence diminue assez régulièrement. Mais L'H<sup>b</sup> C se retrouve dans l'ensemble du continent Ouest Africain.*

*Sa limite est celle de la côte maghrébine au Nord, de la Côte Occidentale Africaine à l'Ouest et du Golfe de Guinée au Sud. A L'Est sa limite se situerait sur une ligne unissant le Golfe de Gabès au Golfe de Guinée .*

#### THALASSEMIE

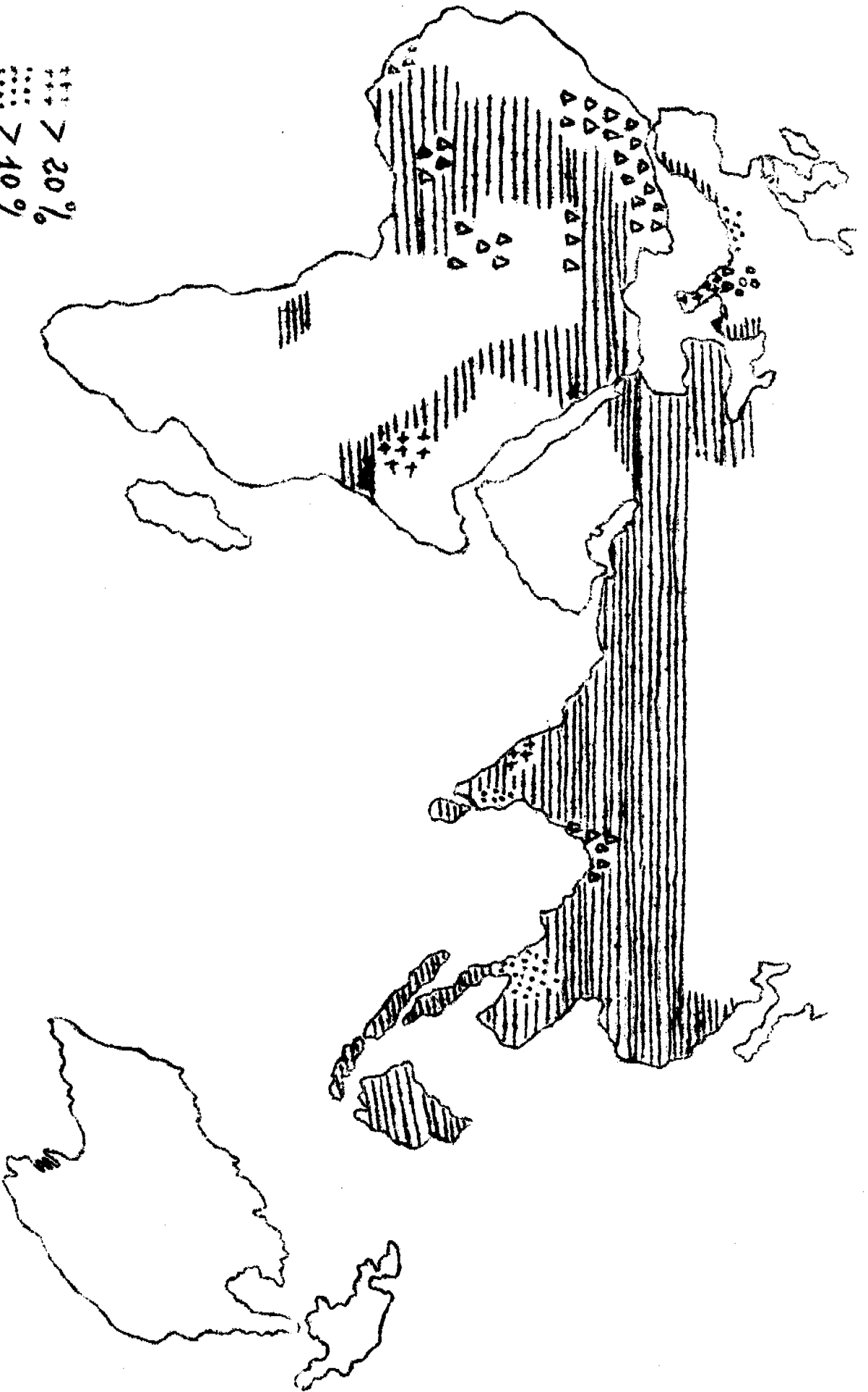
*Les statistiques sont rares. Il semble cependant que la thalassémie se rencontre en Afrique Noire et surtout Afrique Centrale et Afrique Occidentale.*

oooooooooooo



I Répartition de l'hémoglobine S (d'après R. CABANNE)  
en hachuré, la "ceinture Sickleémique"

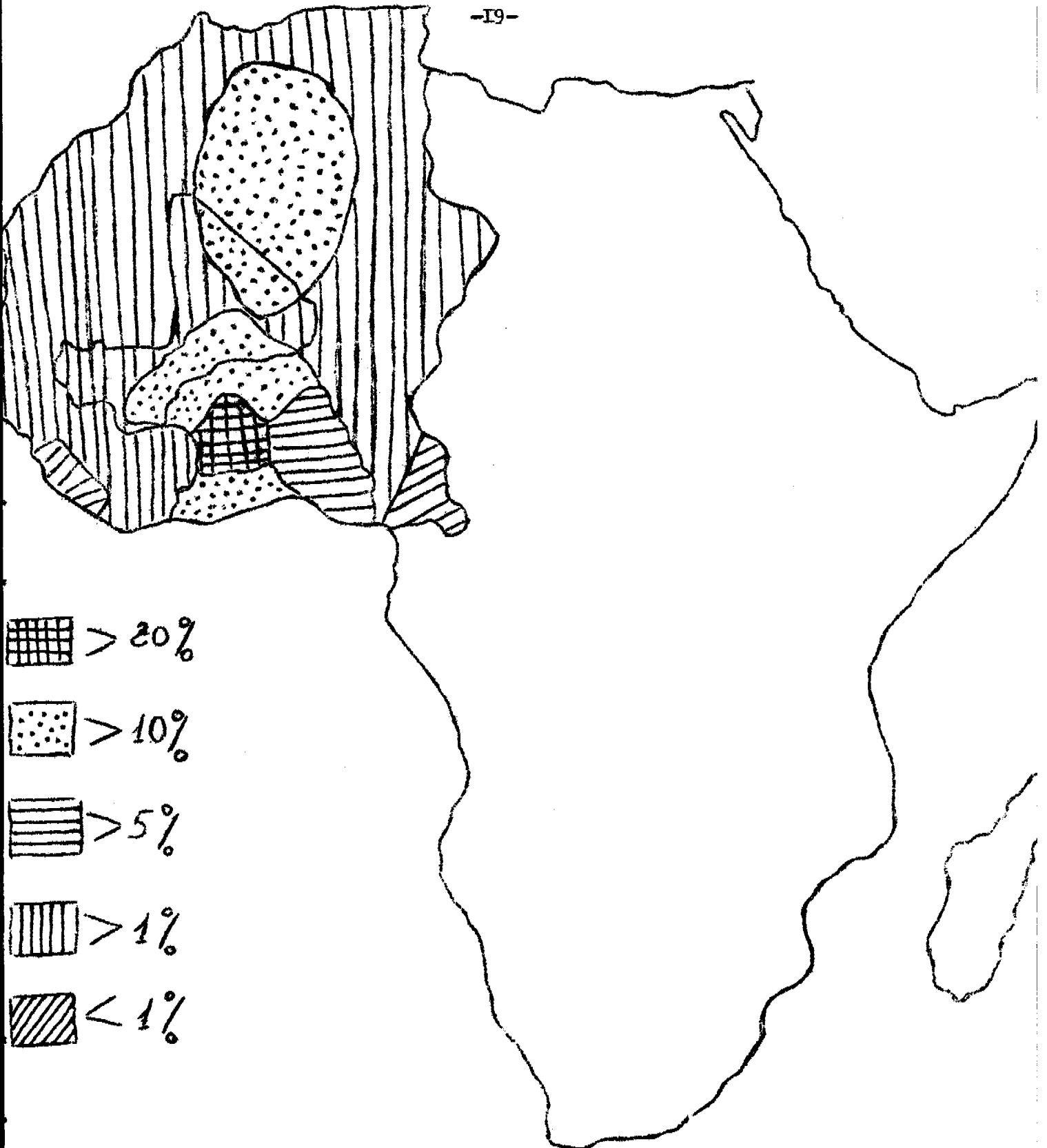
+++ > 20%  
 +++ > 10%  
 AAA > 2%  
 ooo < 1%



II. Pourcentage des fréquences de la thalassémie sur le continent

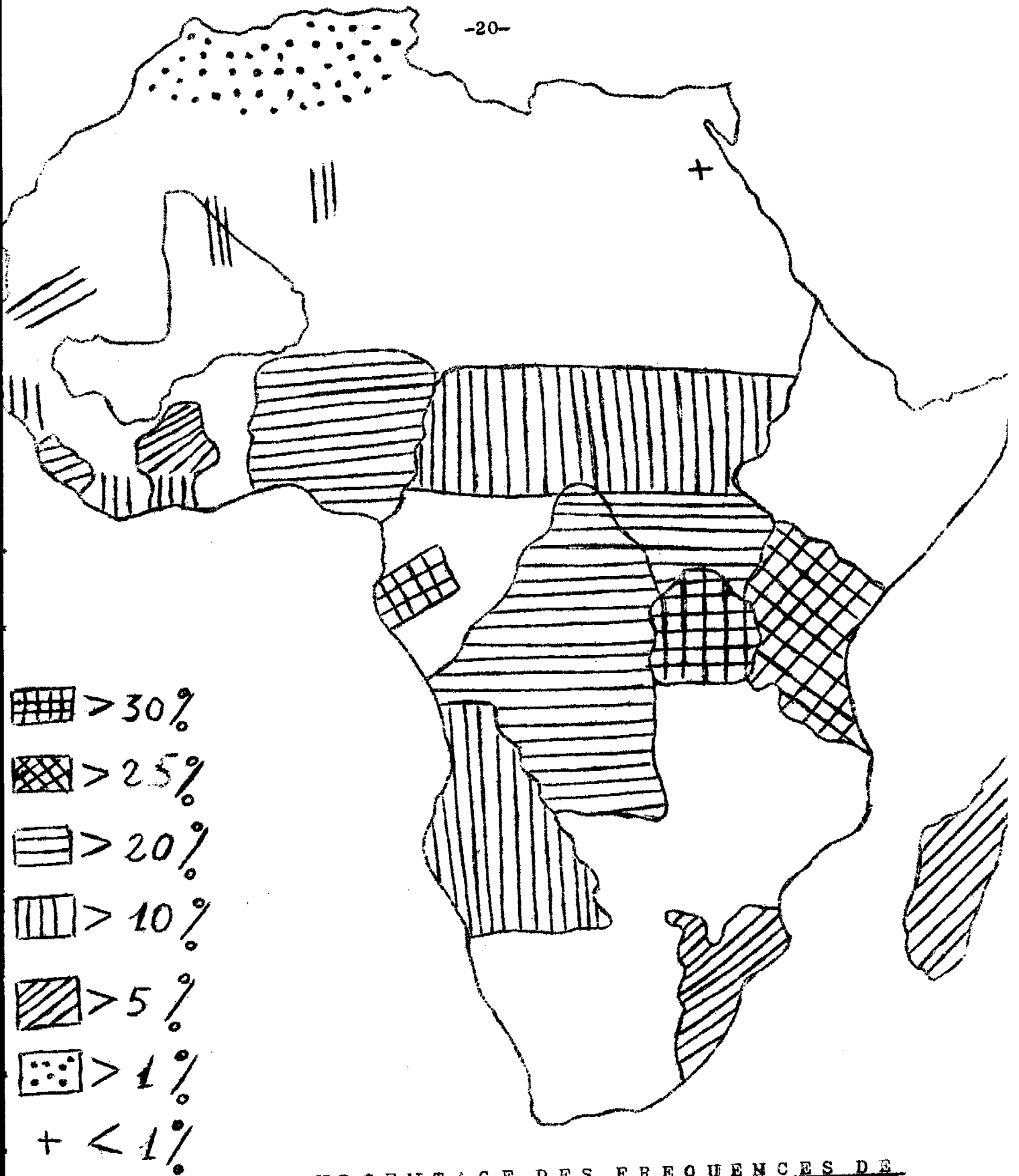
Buro-Afro-Asiatique. (d'après B. SILVESTRONI, modifié)

Les traits horizontaux indiquent les endroits ou la thalassémie a été rencontrée, mais ou aucun pourcentage n'a été calculé.



-POURCENTAGE DES FREQUENCES DE L'HEMOGLOBINE C EN AFRIQUE-

( d'après E. SILVESTRONI, modifié )



POURCENTAGE DES FREQUENCES DE  
L'HEMOGLOBINE EN AFRIQUE  
( d'après E. SILVESTRONI, modifié )

CHAPITRE III

MATERIEL ET METHODES

## I- RECRUTEMENT

*Pour notre étude nous nous sommes adressés à deux catégories différentes de sujets :*

*1- Sujets sains : Ce sont les donneurs de la Banque de Sang qui nous ont permis de faire notre étude statistique pour la détermination des hémoglobinoses chez les sujets sains, sur les flacons desquels nous avons testé la résistance globulaire des sangs conservés en vue de transfusion.*

*2- Sujets malades: Ce sont ceux admis dans les services chirurgicaux de l'hôpital du Point G. Ce qui nous a permis de dresser une statistique sur les hémoglobinoses en milieu hospitalier et d'analyser les réactions biologiques des hémoglobinoses.*

*Notons ici que notre étude ne porte que sur l'adulte et que c'est volontairement que nous n'avons pas inclus les enfants dans notre étude.*

## II- METHODES

*Les techniques de laboratoire employées pour notre étude sont au nombre de quatre :*

- Electrophorèse de l'hémoglobine*
- Mesure de la résistance globulaire*
- Numération des globules rouges*
- Hématocrite.*

I- TECHNIQUE DE L'ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE SUR  
CELLOGEL ( SEMI-MICRO METHODE )

MATERIEL

- Générateur de courant GD 315 ou GD 515
- Cuve à l'électrophorèse 2 PAC/5 Portoir 8,5 cm
- Applicateur semi-micro

REACTIFS

- Tampon Tris Clécine Hb f. i. O, O25
- Tris 7, O5 + Clécine II, 3g pour un litre
- Coloration : Rouge Ponceau S
- Décoloration H 2O acétique à 5%
- Transparence à froid :

Méthanol 75 ml Acide acétique 20ml + Diacétonalcool 5ml

EXTRACTION DE L'HEMOGLOBINE

- Recueillir le sang sur anticoagulant : ACD, Héparine, Oxalte de Wintrobe, EDTA.....

- Centrifuger le prélèvement 5 minutes à 2.500 t/mn
- Eliminer le plasma et la couche de globules blancs par

aspiration à la trompe à vide.

- Remettre le culot de globules rouges en suspension dans 4 à 5 volumes de solution de chlorure de sodium à 9g l. Centrifuger 5 mn, éliminer le surnageant. Procéder ainsi à 4 lavages successifs.

- Puis les hématies ainsi lavées sont hémolysées en présence d'eau distillée froide et de toluène :

Hématies 1 volume + Eau distillée 1,5 volume + Toluène 0,5 volume.

- Agiter vigoureusement, laisser reposer pendant une demi-heure, puis centrifuger à 2500Tmn pendant 10 mn

- Eliminer les couches supérieures par aspiration à la trompe à vide.

...../.....



## ELECTROPHORESE

I- Immerger les bandes de Cellogel 5,7 X 14 dans la solution tampon tris Glycine Hb pendant 15 minutes

II - Eliminer l'excès de tampon et placer les bandes de Cellogel sur le portoir 8,5 cm

Avec le semi-micro applicateur, déposer à la cathode les échantillons et le témoin ( une seule application )

III- Remettre le portoir 8,5 dm dans la cuve à électrophorèse contenant la solution tampon Tris Glycine Hb.

IV- Mettre à la migration : 200 Volts pendant 90 minutes ( longueur de migration 35 mm )

V - Mettre les bandes dans le bain de colorant rouge Ponceau S pendant 10 mn

VI - Puis mettre les bandes dans le bain de décoloration H 20 Acétique à 5% jusqu'à décoloration complète.

VII - Mettre les bandes dans le bain à transparisation pendant 1 minute 30 secondes.

VIII - Enlever les bandes, les mettre sur un morceau de vitre propre. Bien les étaler en évitant toute bulle d'air entre la bande et la vitre.

IX - Mettre au four à 30 degrés et attendre la transparisation

X- - Lecture au Cellomatic : Filtre I point vert

Faire le zéro entre la fraction A 2 et la première anhydrase carbonique. Effectuer deux passages de vérification du zéro et 100% avant de compter en défilement contrôlé.

## II- TECHNIQUE DE MESURE DE LA RESISTANCE GLOBULAIRE

::

### MATERIEL

- Tubes à hémalyse
- Portoirs
- Photo-colorimètre à filtre vert

...../.....

### REACTIFS

- Solution de chlorure de Sodium à différentes concentration  
0,10- 0,20- 0,30 - 0,35 - 0,40 - 0,45 - 0,50 - 0,55 - 0,60 - 0,65 - 0,75  
0,85.

### MESURES

- Mettre dans chaque tube 5cc de solution de chlorure de sodium à différentes concentration. Puis ajouter dans chacun de ces tubes une goutte de sang à analyser.

- Préparer une autre série de tube à différentes concentrations qui servira de témoin, et dans chacun des tubes ajouter une goutte de sang dont l'hématocrite égale 45

- Bien mélanger par retournement. Laisser reposer une demi-heure

- Mettre les tubes à la centrifugation à 3000t/mn pendant 5 minutes.

- Enlever les tubes et lire la transmission des surnageants au photo-colorimètre

- Ensuite tracer la courbe sur papier millimétré

### III TECHNIQUE DE NUMERATION DES GLOBULES ROUGES

#### MATERIEL

- Un microscope
- Une cellule de Thoma

#### REACTIF

- Liquide de Marciano

#### NUMERATION

- Faire une dilution au 1/200  
- Mettre sur la cellule et faire le comptage dans 5 petits carrés. Chaque carré a un volume de 1/250

- Puis multiplier le nombre total trouvé par 50 et par 200 soit en définitive par 10.000.

..../....

#### IV - TECHNIQUE DE MESURE DE L'HEMATOCRITE

##### MATERIEL

- Tube capillaire
- Centrifugeuse pour tube capillaire
- Table de lecture

##### TECHNIQUE

- Le sang prélevé sur anti-coagulant est ~~introduit~~ introduit dans les tubes capillaires.
- Les tubes capillaires sont mis à la centrifugation à 12.000 T/mn pendant 3 minutes.
- Enlever les tubes et lire l'hématocrite sur la table de lecture.



1 2 3 4

5 6 7 T

T 8 9 10 11

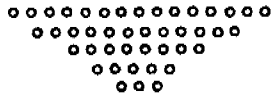
T = Temoin

AA = 2 - 3 - 4 - 5 - 10 - 11

AS = 6 - 8 - 9

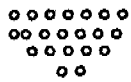
AC = 7

SC = I



CHAPITRE IV

HEMOGLOBINOSES AU MALI



*L'objet de ce chapitre de notre étude est de dresser un bilan statistique sur l'incidence des principales hémoglobinoses au MALI. Pour ce faire nous avons fait appel à des sujets sains et des sujets malades*

*Signalons que la technique employée ici est l'électrophorèse mais à pH 8,6 seulement. Ce qui peut si l'on tient compte que à ce p H nous ne pouvons différencier S de D et A de M introduire dans cette statistique un certain pourcentage d'erreur. Bien que l'hémoglobinoase D soit considérée comme rare en Afrique au Sud du Sahara ou quand même quelques cas isolés ont été signalés. Quand à l'hémoglobinoase M aucun cas ne semble avoir été signalé.*

#### HEMOGLOBINOSE CHEZ LE SUJET SAIN

*Elle porte sur 320 électrophorèse de sujet supposés sains c'est à dire de donneurs volontaires à la Banque de Sang.*

*Par soucis de précision nous avons fait figurer les génotypes au lieu de phénotypes qui aurait pu amener une certaine confusion.*

	donneurs	AA	AS	AC	SC	SS	$q^2 B^{\bullet}$	$q^2 B^c$
Total	320	242	39	35	4	0	0,069	0,062
Hommes	222	174	23	23	2	0	0,056	0,103
Femmes	98	68	16	12	2	0	0,091	0,061

REPARTITION DES DIFFERENTES HEMOGLOBINOSES CHEZ  
LES SUJETS SAINS

	donneurs	Pourc.	AA	AS	AC	SC	SS
Total	320		75,31	12,18	11,25	1,25	0,00
hommes	222	69,37	78,38	10,36	10,36	0,90	0,00
Femmes	98	30,63	69,38	16,32	12,25	2,05	0,00

POURCENTAGES DES DIFFERENTES HEMOGLOBINOSES

	<i>Donne.</i>	AA	AS	AC	SC	SS
<i>Bambara</i>	88	72	6	10	0	0
<i>Bobo</i>	3	3	0	0	0	0
<i>Bozo</i>	7	7	0	0	0	0
<i>Dogon</i>	9	5	2	1	1	0
<i>Kassonké</i>	17	15	0	2	0	0
<i>Malinké</i>	30	18	7	5	0	0
<i>Maure</i>	5	4	0	1	0	0
<i>Minianka</i>	7	3	3	1	0	0
<i>Ouolof</i>	9	9	0	0	0	0
<i>Peulh</i>	63	49	0	0	0	0
<i>Samogo</i>	2	1	1	1	0	0
<i>Sarakolé</i>	27	17	5	4	1	0
<i>Senefo</i>	28	17	7	3	1	0
<i>Sonrat</i>	23	19	2	2	0	0
<i>Tamacheck</i>	2	2	0	0	0	0

REPARTITION DES DIFFERENTES HEMOGLOBINOSES SUIVANT LES RACES



	<i>donn.</i>	AA	AS	AC	SC	SS		
<i>Bambara</i>	88	72	6	10	-	-	0,034	0,056
<i>Kassonké</i>	17	15	-	2	-	-	0,00	0,056
<i>Malinké</i>	30	18	7	5	-	-	0,116	0,083
<i>Peulh</i>	63	49	6	7	1	-	0,055	0,063
<i>Sarakolé</i>	27	17	5	4	1	-	0,092	0,092
<i>Sénéfo</i>	28	17	7	3	1	-	0,142	0,071
<i>Sonraï</i>	23	19	2	2	-	-	0,043	0,043

REPARTITION DES DIFFERENTES HEMOGLOBINOSES DANS CERTAINES RACES

	<i>donne.</i>	AA	AS	AC	SC	SS
<i>Bambara</i>	88	81,82	6,81	11,36	0,00	0,00
<i>Kassonké</i>	17	88,23	0,00	11,77	0,00	0,00
<i>Malinké</i>	30	60,00	23,34	16,66	0,00	0,00
<i>Peulh</i>	63	77,77	9,52	11,11	1,58	0,00
<i>Sarakolé</i>	27	62,96	18,51	14,81	3,70	0,00
<i>Sénéfo</i>	28	60,71	25,00	10,71	3,57	0,00
<i>Sonraï</i>	23	82,60	8,69	8,69	0,00	0,00

POURCENTAGE DES DIFFERENTES HEMOGLOBINOSES CHEZ CERTAINES RACES

*Ces résultats d'électrophorèse nous montrent que :*

*- Le pourcentage d'hémoglobinoses en général est plus élevé chez la femme que chez l'homme . Or ces différentes tares hémoglobiniques n'étant pas liées au sexe car portées par un autosome nous devrions avoir approximativement le même pourcentage.*

*Cette différence nous pouvons l'impliquer à certains facteurs :*

*(1) - L'échantillonnage qui chez les deux sexes est assez faible*

*(2) - La composition hommes et femmes est disproportionnée , il aurait fallu au minimum le même échantillon chez les hommes et les femmes. Mais pour que l'étude soit exacte nous aurions dû tenir compte que dans la population malienne il existe plus de femmes que d'hommes. Donc l'échantillon aurait dû contenir plus de femmes que d'hommes pour être représentatif de la population malienne.*

*(3) - La race aussi intervient dans ces différences car nous avons vu que dans certaines races le pourcentage est plus élevé, il en est ainsi de la race Malinké, Sénefo et Sarakolé. Or notre échantillonnage féminin comporte un fort pourcentage de Malinké et Bambara.*

*(4) - La mortalité masculine infantile car au Mali, il naît plus d'enfants de sexe mâle que femelle. Or dans la population on constate un plus fort pourcentage de femmes. Donc il est probable que beaucoup d'enfants de sexe masculin porteurs de tare hémoglobinique sont morts avant d'avoir atteints l'âge adulte. Age adulte sur lequel porte nos statistiques.*

#### CONCLUSION POUR LES ETHNIES

*Pour les ethnies, les plus atteintes par les hémoglobinoses semblent être les Malinkés puis les Sénefo, et les Sarokolés. Les moins atteintes les Kassoukés les Sonraïs et les Bambaras. Entre les deux se situe les Peulhs.*

...../.....

### HEMOGLOBINOSE S.

*Les plus atteints sont les Sénéfos puis les Malinkés et les Sarakolés.*

*Tandis que Bambara, Peulh et Sonrai sont très peu atteints.*

*Donc nous avons une atteinte plus marquée si nous regardons la répartition géographique de ces ethnies, des races situées dans le Sud du Mali. Tandis que les races situées vers le Nord sont moins atteintes. Donc nous avons une prédominance des races situées vers la ceinture sicklémique.*

### HEMOGLOBINOSE C

*Ici les pourcentages entre les différentes ethnies ne sont pas tellement grandes et nous pensons que ces différences sont du à l'échantillonnage car le Mali est situé en pleine zone de répartition de l'hémoglobinoase C. Et si nous nous reportons à la carte de zones de fréquences de l'hémoglobinoase C, le Mali se situe à peu près dans la zone de fréquence supérieure à 10%.*

### HEMOGLOBINOSE S ET C ASSOCIEES

*Ici aussi nous avons une légère prédominance chez les Sénéfos et les Sarakolés. Dominance qui semble être due à l'hémoglobinoase S car nous avons vu que dans l'hémoglobinoase C il n'existe pas de dominance nette. Tandis qu'en ce qui concerne l'hémoglobinoase S nous constatons ou du moins avons déjà constaté une prédominance chez ces races.*



REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES DIFFERENTES ETHNIES AU MALI

HEMOGLOBINOSES EN MILIEU HOSPITALIER

*Ici notre étude porte sur 204 électrophorises de malades admis dans les services chirurgicaux de l'hôpital du Point G.*

	<i>Mal.</i>	AA	AS	AC	SC	SS	$d^2 B^S$	$d^2 B^C$
<i>Total</i>	204	143	38	12	5	6	0,169	0,041
<i>Hommes</i>	136	100	25	5	3	3	0,025	0,029
<i>Femmes</i>	68	43	13	7	2	3	0,154	0,066

REPARTITION NUMERIQUE DES HEMOGLOBINOSES

	<i>Malades</i>	AA	AS	AC	SC	SS
<i>Total</i>	204	70,09	18,62	5,88	2,45	2,94
<i>Hommes</i>	136	73,52	18,38	3,68	2,21	2,21
<i>Femmes</i>	68	63,23	19,12	10,29	2,94	4,42

POURCENTAGE DES HEMOGLOBINOSES

*Si nous regardons les pourcentages en milieu hospitalier. Hommes 73,52% de AA, Femmes 63,23 de AA il semble aussi ici que nous ayons une nette prédominance dans le sexe féminin car nous avons une différence de 10,29%.*

*Or nous voyons en ce qui concerne le génotype AS que nous avons approximativement le même pourcentage d'Hommes que de femmes car la différence qui est de 0,74% est négligeable. Donc nous voyons que l'hétérozygotisme S entraîne chez l'adulte autant de trouble chez l'homme que chez la femme.*

*Pour ce qui est de l'hémoglobino-<sup>se</sup> C pour le génotype AC nous constatons une prédominance féminine. Bien que l'on pense que l'hémoglobino-<sup>se</sup> C soit à certaines prédominance féminine, ici l'écart de 6,61% ne peut s'expliquer que par l'échantillonnage. Car dans la population saine, nous n'avons qu'un écart de 1,89% assez négligeable. Or nous savons aussi que l'hémoglobino-<sup>se</sup> C n'entraîne de troubles<sup>pas</sup> spécifiques et que si le cas était nous pourrions penser que ces troubles sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme.*

*En ce qui concerne le double hétérozygotisme S et C la différence entre hommes et femmes est de 0,73% dont on peut ne pas tenir compte et dire que le pourcentage hommes et femmes est sensiblement égal. Ce qui corrobore les résultats trouvés plus haut à savoir que l'hémoglobino-<sup>se</sup> S entraîne autant de trouble chez l'adulte homme que femme, et que l'hémoglobino-<sup>se</sup> C n'entraîne pas de troubles spécifiques.*

*Quand à l'homozygotisme SS nous avons une différence de 2,21%. Différence que nous pouvons comme dans l'hétérozygotisme S attribuer à la mortalité infantile masculine plus forte.*

*Donc en conclusion des statistiques la différence de porteurs de tares hémoglobini-<sup>ques</sup> entre hommes et femmes n'aurait rien de spécifique si l'on considère que cette différence est en majeure partie due à l'hémoglo-*

*bine C et cette différence due à l'hémoglobino-  
se C est due à l'échantillonnage.  
Tel que pour être plus précis et dégager des conclusions pour l'hémoglobino-  
se C, il aurait fallu un échantillonnage à peu près égal d'hommes et de femmes  
surtout même supérieur en femmes.*

STATISTIQUES GLOBALES

*Ces statistiques globales sont obtenu en prenant les résultats statistiques en milieu sain et en milieu hospitalier.*

		AA	AS	AC	SC	SS		
<i>Total</i>	524	384	77	48	9	6	0,093	0,054
<i>Hommes</i>	358	274	48	28	5	3	0,082	0,042
<i>Femmes</i>	166	110	29	19	4	3	0,117	0,069

REPARTITION NUMERIQUE TOTALE

		AA	AS	AC	SC	SS
<i>Total</i>	524	73,28	14,69	9,16	1,72	1,15
<i>Hommes</i>	358	76,53	13,41	7,83	1,39	0,84
<i>Femmes</i>	166	66,87	17,47	11,45	2,41	1,80

POURCENTAGES



### CONCLUSION

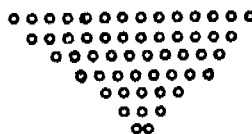
*Si l'on considéré les fréquences des différents gènes on constate que la fréquence du gène BS et celle du gène Bc représente des chiffres assez élevés si on compare à d'autres statistiques, comme celle de CABANNES qui trouve comme fréquence du gène BS = 0,050 et celle du gène C = 0,059; Alors que nous trouvons respectivement comme fréquence BS = 0,093 et Bc = 0,054.*

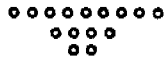
*Nous constatons aussi que l'écart de fréquence entre les gènes BS et Bc est à peu près identique chez les hommes et chez les femmes. Par contre la fréquence de l'un et de l'autre est nettement plus élevée chez les femmes.*

*Signalons aussi que la fréquence du gène BS en milieu hospitalier est supérieure à la fréquence en milieu sain. Tandis que la fréquence BC est supérieure en milieu sain. Ce qui corrobore le fait de la présence de l'hémoglobine S entraîne des troubles, tandis que C n'entraîne pas de trouble.*

*Pour ce qui est des ethnies les résultats trouvés recourent ceux de CABANNES qui trouve une forte proportion chez les Malinkés.*

*Pour terminer signalons aussi que nous n'avons pas trouvé de thalassémie.*

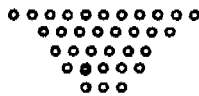




CHAPITRE V

RELATIONS ENTRE MOTIFS D'HOSPITALISATION

ET HEMOGLOBINOSES S



## INTRODUCTION

*Nous avons déjà vu au chapitre IV que 204 malades hospitalisés dans les services chirurgicaux de l'hôpital du Point G ont fait l'objet d'une recherche systématique d'hémoglobinoïse. Le résultat de ces électrophorèses d'hémoglobine nous a amené à rechercher s'il existait une relation de cause à effet entre leur hémoglobinoïse et le motif de leur hospitalisation. Le résultat de notre étude doit être, sur le plan statistique, analysé avec circonspection. En voici les raisons :*

*Des instructions avaient été données aux infirmiers Majors pour que tous les malades entrant dans le service subissent l'électrophorèse de l'hémoglobine. Pour des motifs divers, un certain nombre de ces malades a échappé à cet examen systématique d'entrée. Mais une sorte de rattrapage préférentiel a été parfois organisé pour quelques personnes dont l'histoire clinique faisait soupçonner l'existence possible d'une hémoglobine normale.*

*Sous ces réserves voici nos résultats./.-*

## RELATIONS ENTRE HEMOGLOBINOSES ET MOTIFS D'HOSPITALISATION

*Ici nous avons essayer de voir chez les porteurs d'hémoglobino-  
pathies si il existait une relation entre leur hémoglobino-  
se et le motif de leur  
hospitalisation.*

### HEMOGLOBINOSE C

*Pour les porteurs d'hémoglobino-  
se C nous  
n'avons pas trouvé de relation car ces malades ont été hospitalisé pour des  
motifs divers. Fis tules Vésico-Vaginales- Cure de Hernie - Hydroceles-  
Fractures etc.....*

### HEMOGLOBINOSE S

*En ce qui concerne les porteurs d'hémoglobi-  
ne S soit sous la forme A S ou SC ou SS soit 49 malades les motifs d'hospita-  
lisations se repartissent comme suit.*

- 4- Fractures d'origine traumatique*
- 6- Hernies*
- 1- Péritonite*
- 1- Stérétite primaire*
- 1- Prolapsus génital*
- 1- Fistule vésicale chez un homme*
- 1- Tumeur supra-iliaque*
- 5- Fistules vésico- vaginal*
- 2- Fistules recto-vésico-vaginal*
- 7- Hydrocèles*
- 2- Appendicites*
- 3- Coxarthroses*
- 4- Osteochondrite.*
- 4- Osteites*
- 3- Crises douloureuses ostéo-art. culaires*

**2- Splénomégaties**

**2- Crises abdominales**

*Parmi cette symptomatologie nous pouvons rattacher comme dus à la drépanocytose 14 cas qui sont :*

*3- coxarthroses*

*4- Ostéochondrites*

*4- Osteites*

*3- Crises douloureuses ostéo articulaires*

*Ensuite nous avons certains symptôme probablement dus à la drépanocytose tel que les splénomégaties et les crises douloureuses abdominales faisant penser à une urgence chirurgicale.*

*Et enfin 30 cas dont le diagnostic ne peut être rattaché à la drépanocytose.*

*En conclusion nous voyons donc que dans 14 cas des malades drépanocytaires hospitalisation a une relation certaine avec la drépanocytose.*

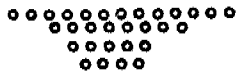
*5 une relation probable*

*30 sont sans relation.*

	<i>Nombres</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Total</i>	<i>49</i>	
<i>Du à H b s</i>	<i>14</i>	<i>28,57</i>
<i>Relation avec HbS</i>	<i>5</i>	<i>10,20</i>
<i>Sans relation avec H b S</i>	<i>30</i>	<i>61,23</i>

*Nous constatons donc que sur 49 malades porteurs de tare hémoglobinique S, près de 40% sont hospitalisés pour des troubles dus ou ayant un certain rapport avec leurs hémoglobinose.*

*Mais nous devons comme nous l'avons signaler plus haut faire une certaine réserve sur ces résultats à cause de ce que nous avons appelé "phénomène de rattrapage". Aussi nous pensons que le pourcentage est moindre.*



CHAPITRE VI

REACTIONS BIOLOGIQUES A L'AGGRESSION

OPERATOIRE, ANESTHESIQUE ET THERAPEU-

TIQUE.

*Nous avons procédé à une étude sur une double série d'opérés :*

- Une série de sujets à hémoglobine anormale*
- Une série de sujets à hémoglobine normale*

*Mais avant de présenter les résultats enregistrés, il convient de rappeler quelques notions sur l'hypoxie chirurgicale et l'anesthésie au protoxyde d'azote souvent impliquées comme source particulière de complications.*

#### L'HYPOXIE CHIRURGICALE

*Tout malade soumis à une intervention chirurgicale peut souffrir d'une hypoxie plus ou moins importante et prolongée.*

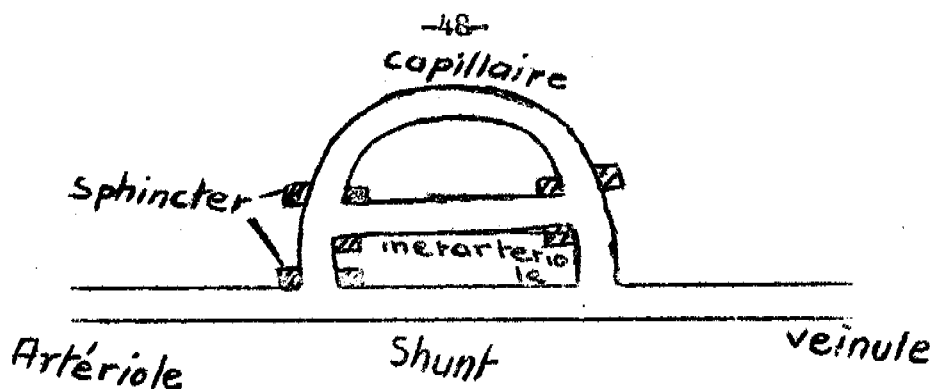
*Cette hypoxie peut être*

*- Générale, par une diminution de la ventilation efficace. Cette diminution peut être le fait de substances anesthésiques qui dépriment les centres respiratoires bulbaires, comme le font les barbituriques et les morphiniques. Ce peut être le fait de substances curarisantes qui paralysent les muscles respiratoires en même temps que les autres muscles. Ce peut être le fait de la position imposée au malade sur la table d'opération : procubitus trendelenbourg, position de lombotomie. Ce peuvent être enfin les manoeuvres chirurgicales comme le refoulement du diaphragme par la mise en place de champs abdominaux. Le fait essentiel dans cette hypoxie générale est l'oxygénation insuffisante du sang lors de son passage dans le capillaire alvéolaire. Nous ne reparlons plus à ce propos de la quasi anoxie dans les antiques anesthésies au N<sub>2</sub>O -*

*Cette hypoxie peut être également locale, par une perturbation de la microcirculation capillaire au niveau des différents organes - l'élément perturbateur princeps est constitué par le syndrome de choc, dont tout collapsus peropératoire représente la première phase réversible.*

*Soit la structure capillaire classique depuis CHAMBERS et ZWEIFACH.*





Dans le choc il y a mise en circulation de catécholamines (dopa, dopamine, adrénaline et noradréline). Ceci dans le but de corriger l'hypotension initiale et pour assurer une irrigation suffisante à deux organes nobles: le coeur et le cerveau. Cette redistribution du débit cardiaque se fait aux dépens des reins, du foie; des zones splanchniques et cutanées. Pourquoi? Parceque les capillaires de ces organes et des zones sont particulièrement sensibles aux substances adrénérgiques.

Avec HUGUENARD, LABORIT et PERROT on admet en effet l'explication suivante: il y a constriction des sphincters précapillaires artériels et des sphincters veinulaires post capillaires. Ainsi par contre coup se trouve réduit le territoire de distribution du débit cardiaque. Les shunts artérioveineux permettent le passage préférentiel. Il est aisé de comprendre que la persistance d'un tel état compromet fortement les métabolismes d'un parenchyme qui n'est plus perfusé. Il en résulte localement une hypoxie et une acidose. Le sang séquestré entre les deux sphincters capillaires épuise son oxygène et accumule des métabolites acides normaux ainsi que ceux d'un métabolisme anaérobie de substitution comme les acides lactiques et pyruviques.

Si un traitement efficace n'est pas institué l'acidose aggrave l'hypoxie en faisant s'ouvrir les sphincters précapillaires tandis que les sphincters post capillaires restent clos. L'hypoxie tend alors à se généralisée.

Chez des sujets drépanocytaires ce processus microcirculatoire des premières phases du choc contient tous les éléments d'une auto-aggravation. En effet l'hypoxie locale favorise la falciformation, les thromboses intracapillaires et la stase circulatoire source d'hypoxie.

On comprend donc tout l'intérêt qu'il y a à maintenir une tension artérielle peropératoire stable en plateau, alors qu'un sujet sain supporte plus facile-

ment une baisse de quelques points. On comprend aussi combien il serait peu raisonnable de provoquer une hypotension pharmacodynamique dans le but de diminuer le saignement peropératoire. On en déduit tout l'avantage qu'il y a à favoriser la microcirculation de ces opérés par l'emploi préventif des substances antisludge ( Rhéomacrodex, Plasmion ), ou encore des médicaments actifs directement sur les capillaires comme les  $\alpha$  lytiques et les  $\beta$  mimétiques. Cela souligne à contrario la nocivité des substances  $\alpha$  mimétiques ( Lévo-phed, Noradrénaline, Aramine) souvent encore préconisées pour lutter contre l'hypotension : l'amélioration transitoire et de façade masque l'aggravation microcirculatoire due à ces substances et dure en général peu de temps. L'usage peropératoire d'un garrot est soumis aux mêmes critiques.

Notre essai d'analyse des sujets drépanocytaires en milieu chirurgical complète celle des spécialités médicales et explique ainsi la grande fragilité de ces sujets face à toute agression pathologique surajoutée à leur tare génétique.

#### L'ANESTHESIE AU PROTOXYDE D'AZOTE

Le ( $N_2O$ ) Protoxyde d'azote est le premier des cinq composés oxygénés de l'azote. Il est neutre, inodore, dénué de réactivité. Liquéfiable sous 30 atmosphères à  $0^\circ$ , il se présente en bouteilles qui permettent son emploi en milieu chirurgical selon un débit variable.

Connu sous le nom de gaz hilarant, le protoxyde d'azote déclenche assez souvent un rire spasmodique au décours de son utilisation.

Il est peu soluble dans l'eau et peu dans les graisses. Dans le sang le  $N_2O$  se fixe plus sur les globules en combinaison lâche avec l'hémoglobine que sur le plasma. Il entre en concurrence avec l' $O_2$

Il ne lèse pas les cellules, ne modifie pas les structures plasmatiques, n'altère pas les enzymes.

*Selon AMIOT, c'est un anesthésique faible, il n'endort véritablement qu'à l'état pur, quand il occupe tout le volume respiratoire.*

*L'asphyxie marche de paire obligatoirement avec l'établissement de la narcose. C'est bien ce qui se produit en cas d'administration du N<sub>2</sub>O pur. Dans ces conditions on observe après 90 secondes environ les symptômes classiques de l'anoxie et même de l'asphyxie : tachycardie, polypnée, vasodilatation, cyanose notable, sueurs, hypertension. Si l'anesthésie est prolongée dans ces conditions les signes d'une véritable asphyxie peuvent apparaître : irrégularité du pouls et ralentissement, effondrement tensionnel, syncope et mort peuvent survenir dans un tableau convulsif. On les prévient par le rétablissement d'une oxygénation convenable.*

*Cette anoxie prolongée au delà de 2 minutes ne peut être considérée comme d'une physiologie normale et constitue un danger clinique. Ce danger a longtemps été classé comme un risque anesthésique acceptable chez des sujets jeunes, en bon état général, pour permettre des interventions chirurgicales de brève durée (incision d'abcès par exemple). Si certains praticiens chevronnés se permettent encore de telles pratiques de haute voltige, la majorité des anesthésistes actuels les ont abandonnées tant en raison des "accidents" publiés dans la presse scientifique que de l'apparition de nouvelles méthodes plus efficaces.*

*Il est clair qu'une telle technique anesthésique, reconnue au départ comme volontairement hypoxémiant dangereuse pour des sujets sains, ne présente que des certitudes de complications pour des sujets à globules rouges fragiles et ou à hémoglobines anormales. C'est sans doute à une telle technique que font allusion CABANNES et BONHOMME (6) dans la description des étiologies vasculo-occlusives de la drépanocytose.*

*Le protoxyde d'azote reste cependant largement employé dans l'anesthésie contemporaine, non plus à titre de narcotique mais à titre de complément analgésique de l'un ou de l'autre des produits injectables ou inhalables qui sont utilisés.*

*On l'administre au malade non plus à une concentration de 100% pendant 1 à 3 minutes, mais à des concentrations de 20 à 80% ( en mélange avec O<sub>2</sub> ) pendant toute la durée souhaitable, plusieurs heures s'il le faut. Employé de cette manière il n'est toxique à aucun titre, ne provoque pas d'anoxie et évite au malade le surdosage d'autres produits anesthésiques moins inoffensifs. Chez les sujets en mauvais états général certains praticiens le préconisent tandis que d'autres préfèrent une ventilation en oxygène pur.*

*Cette nouvelle méthode d'emploi peut-elle présentée des inconvénients chez des sujets à globules rouges fragiles et ou à hémoglobine anormale ? A priori cela semble exclu dans la mesure ou la proportion du mélange N<sub>2</sub>O - O<sub>2</sub> reste comparable au mélange N - O<sub>2</sub> de l'air ambiant. Cependant toute anesthésie générale, soit par certains narcotiques, soit par les curarisants, soit par les morphiniques, provoque une dépression des centres respiratoires. Cette dépression, si elle n'est pas contrôlée par une ventilation assistée manuelle ou mécanique, entraîne une hypoxie plus ou moins importante et tolérable selon les sujets. C'est donc l'ensemble de la technique anesthésique qui peut et doit être analysée plutôt qu'un produit particulier.*

*Nous avons donc voulu discuter les différentes techniques anesthésiques utilisées au POINT G avec les malades chirurgicaux présentant par ailleurs une anomalie de l'hémoglobine.*

*L'association Thiopental N<sub>2</sub>O plus ou moins complétée de Gallamine et de Péthidine est le plus souvent utilisée. C'est en effet la plus économique et la plus facilement administrable par un personnel dont le degré de formation est variable. C'est théoriquement aussi la plus mauvaise technique pour un drépanocytaire puisque la plus dépressive de la respiration, donc source d'hypoxie.*

*Cliniquement nous n'avons jamais noté dans les suites opératoires de crises douloureuses faisant penser à un processus thrombotique capillaire déclenché par la période chirurgicale. ( Nous n'avons pas non plus noté dans les numérations de contrôle post-opératoire des falciformations spontanées).*

*Biologiquement nous avons enregistré les variations de numération erythrocytaire et de résistance globulaire, à la recherche d'une anémie hémolytique iatrogène, induite par cette éventuelle hypoxie.*

*Le tableau qui présente ces résultats est analysé un peu plus loin.*

*Nous aurions voulu faire la même étude pour d'autres produits utilisés en milieu chirurgical.*

*Le propanidide, commercialisé et plus connu sous le nom d'Epontol. C'est un anesthésique de courte durée, dérivé d'une famille chimique au pouvoir hémolytique connu.*

*La kétamine, commercialisée sous le nom de Kétalar.*

*C'est un dérivé de l'acide lysergique ( L S D ) doué de propriétés narcotiques et analgésiques. Il est pratiquement dépourvu de toute toxicité et c'est un produit de choix pour l'anesthésie générale des grands choqués, des grands brûlés et sujets dénutris. il a en outre l'avantage de ne provoquer aucune dépression respiratoire notable et d'éviter donc l'hypoxie peropératoire même en l'absence d'une source d'oxygène.*

*Le Gamma O H est un narcotique pur, sans propriétés analgésiques. Il est également atoxique et ne déprime pas la respiration.*

*Les antibiotiques du groupe de la céphalothine auraient un pouvoir hémolytique certain selon un auteur américain.*

*Il était donc de notre intention de poursuivre notre protocole d'étude par l'observation de la réaction au traitement des malades à hémoglobine anormale, pour des doses courantes et des doses fortes de ces différents produits. Le temps et les moyens matériels nous ont manqué pour faire*

aboutir ce travail dès maintenant. Nous nous contentons donc d'exposer les quelques observations recueillies jusqu'ici, en attendant de pouvoir commenter une statistique plus fournie.

### METHODE D'ETUDE DE L'HEMOLYSE

Notre étude porte sur les réactions biologiques, chez les porteurs d'hémoglobinoses, après agression chirurgicale, anesthésique et thérapeutique.

Pour cette étude nous nous sommes servi de la mesure de la résistance globulaire, et de la numération avant et après intervention aussi bien chez des malades porteurs d'hémoglobinoses que chez des malades sans hémoglobinoses qui nous serviront de témoins.

L'étude *in vitro* et *in vivo* de la durée de vie des globules et de leur comportement dans diverses circonstances est depuis longtemps un des moyens d'étude de l'hémolyse et de ses causes.

L'exploration des modifications de la résistance globulaire constitue donc, selon REVOL, la méthode la plus classique d'analyse des anémies hémolytiques.

Selon le même auteur à côté de la résistance osmotique, il conviendrait d'observer la résistance mécanique, l'autohémolyse et l'hémolyse en milieu acide.

Dans les conditions de travail de Bamako, nous avons du nous contenter d'une étude partielle sur la résistance osmotique des hématies.

Cette technique repose sur les propriétés de perméabilité à l'eau de la membrane érythrocytaire. Selon la tonicité du liquide aqueux dans lequel baignent les globules rouges, ceux-ci sont l'objet d'un mouvement d'eau qui modifie leur forme et leur volume. En cas de milieu hypertonique, le globule rouge se deshydrate, se fripe sur lui même. En cas de milieu hypotonique, le globule rouge au contraire se gonfle d'eau se distend et à l'extrême éclate. Il y a hémolyse.

*Cette hémolyse facilement réparable in vitro se pratique selon plusieurs techniques, dont celle que nous avons choisie et décrite au chapitre matériel et méthodes.*

*Il faut admettre que le rapport est lointain entre cette destruction expérimentale de l'hématie, d'une part, et d'autre part la destruction physiologique normale d'un globule vieilli ou la destruction pathologique précoce d'un globule au cours de n'importe quel syndrome hémolytique.*

*Nous pouvons cependant admettre que ce rapport est identique pour une population de globules supposés sains et une population de globules supposés malades ou fragiles. Ceci fait ressortir l'intérêt qu'il y a à comparer la résistance osmotique de ces 2 séries d'échantillons sanguins et d'en analyser les différences.*

*Différents auteurs nous ont appris que les hématies normales commencent à être détruites à partir d'une hypotonicité de 4,5 à 5<sup>0</sup>/100 (Hi) et le sont en totalité à partir de 3<sup>0</sup>/100 (Ht). L'individualisation de ces chiffres extrêmes peut être remplacée par un chiffre d'hémolyse moyenne (4 à 4,4<sup>0</sup>/100) ou remplacée par une courbe régulière (DACIE) du pourcentage des hématies détruite à chaque concentration. Les limites extrêmes de la courbe caractérisent le degré de fragilité ou de résistance globulaire.*

*Voici donc en quelques tableaux les résistances osmotiques analysées sur des échantillons sanguins d'opérés à hémoglobine normale et d'opérés à hémoglobine anormale.*

### I. TEMOINS

#### Observation n°1

Mariam T.....

*sexe Féminin*

*Age = 35 ans*

*Race = Bambara*

*Hospitalisée pour lipome de la fesse*

*-Opérée avec anesthésie au Penthotal et au Protoxyde d'azote.*

.../....

Avant intervention

G.R = 4.420.000

Hématocrite = 42%

Résistance osmotique: Normale

Après intervention

G.R = 2.140.000

Hématocrite = 21%

Résistance osmotique: Normale

Observation n°2

Mamadou T.....

Sexe : Masculin

Age : 35 ans

Race : Sarakolé

Hospitalisé pour hernie inguinale Gauche

Na pas reçu de traitement avant intervention

Opéré. Anesthésie : Penthotal , Protoxyde d'azote.

Avant intervention

G.R. = 3.880.000

Hématocrite 36%

Résistance osmotique : Normale

Après intervention

G.R = 3.620.000

Hématocrite = 33%

Résistance osmotique: Normale

Observation n°3

Alou T.....

Sexe : Masculin

Age : 41 ans

Race : Bambara

Hospitalisé pour hernie inguinale Droite

Pas de traitement avant intervention

Opéré. Anesthésie : Penthotal, Protoxyde d'azote.

Avant intervention

G.R = 4.070.000

Hématocrite 36%

Résistance osmotique: Normale

Après intervention

G.R : 3.780.000

Hématocrite 34%

Résistance osmotique: Normale.



Observation n°4

Namakan K.....

Sexe = Masculin

Age = 55 ans

Race = Malinké Hospitalisé pour hydrocele Bilatérale

*pas de traitement avant intervention*

- Opéré. Anesthésie Pentotal et au Protoxyde d'azote.

Avant intervention

G.R = 4.110.000

Hématocrite 39%

Résistance osmotique : Normale

Après intervention

G.R. = 3.790.000

Hématocrite = 33%

Résistance osmotique : Normale

Observation n°5

Broulaye T.....

Age = 35 ans

Sexe = Masculin

Race = Bambara

*pas de traitement avant intervention*

*Hospitalisé pour Hydrocele Bilatérale*

*Opéré. Anesthésie Pentotal et au Protoxyde d'azote*

Avant intervention

G.R = 5.080.000

Hématocrite 49%

Résistance osmotique: Normale

Après intervention

G.R = 4.420.000

Hématocrite = 40%

Résistance osmotique: Normale

II

PORTEURS D'HEMOGLOBINOSE S

Observation n°I

Mamadou S.....

Sexe = Masculin

Age = 8 ans

Race : Malinké

Hémoglobine = A = 55%      S = 45%

Hospitalisé pour péritonite aigue

Opéré à l'intervention on trouve une perforation du grêle et une appendice gangréneuse.

Avant intervention a reçut comme traitement

Totapen 2g/j

Tifomycine 3 comp./j

Terramycine 500 en I.V pendant 4 jours

Anesthésie. Penthotal, Protoxide d'azote.

A reçu en per opératoire du sang.

Avant intervention

G.R = 3.400.000

Hématocrite = 32%

Résistance osmotique : Normale

Après intervention

G.R = 4.240.000

Hématocrite = 40%

Résistance osmotique : Diminuée

Observation n°2

Seydou S. ....

Sexe = Masculin

Age = 16 ans

Race = Sénégalais

A = 65%      S = 35%

Hospitalisé pour fracture traumatique de la jambe droite.

Traitement avant intervention : lincocine - Penicilline G.

Opéré. Anesthésie : Penthotal, Protoxyde d'azote

Avant intervention

G.R : 3.510.000

Hématocrite = 33%

Résistance osmotique : Normale

Après intervention

G.R. = 3.110.000

Hématocrite = 31%

Résistance osmotique: Augmentée

...../.....

Observation n°3

Sira S.....

Sexe = Féminin

Age = 25 ans

Race = Malinké

A = 65%      S = 35%

Hospitalisée pour stérilité primaire.

Traitement avant intervention : Penicilline G

Opérée. Anesthésie : Pentotal, Protoxyde d'azote.

Avant intervention

G.R = 4.170.000

Hématocrite = 40%

Résistance osmotique : Normale

Après intervention

G.R = 3.520.000

Hématocrite = 34%

Résistance osmotique: Modérément augmentée.

Observation n°4

Bakary D.....

Sexe = Masculin

Age = 25 ans

Race = Bambara

A = 50%      S = 50%

Hospitalisé pour hernie inguinale gauche

Pas de traitement avant intervention

Opéré. Anesthésie : Pentotal, Protoxyde d'azote

Avant intervention

G.R = 4.980.000

Hématocrite = 45%

Résistance osmotique : Normale

Après intervention

G.R = 4.490.000

Hématocrite = 43%

Résistance osmotique : augmentée.

Observation n°5

Naba C.....

Sexe = Masculin

Age = 50 ans

...../.....

*race = Malinké*

*A = 55%            S = 45%*

*Hospitalisé pour fistule vésicale*

*Pas de traitement avant intervention*

*Opéré. Anesthésie : Pentotal Protoxyde d'azote*

*Avant intervention*

*G.R = 3.940.000*

*Hématocrite = 38%*

*Résistance osmotique : Modérement  
augmentée*

*- Après intervention*

*G.R. = 3.590.000*

*Hématocrite = 34%*

*Résistance osmotique=  
augmentée.*

*Observation n°6*

*Fodé C.....*

*Sexe .. Masculin*

*Age = 35 ans*

*Race = Peulh*

*A = 70%            S = 30%*

*Hospitalisé pour ostéo- chondrite coxo-fémorale*

*Pas de traitement avant intervention*

*Opéré Anesthésie : Pentotal , Protoxyde d'azote*

*Avant intervention*

*G.R = 4.510.000*

*Hématocrite = 43%*

*Résistance osmotique: normale*

*Après intervention*

*G.R = 4.340.000*

*Hématocrite = 36%*

*Résistance osmotique :  
modérement augmentée.*

*Observation n°7*

*Makan M.....*

*Sexe = Masculin*

*Age = 30 ans*

*Race = Sarakolé*

*A = 50%            S = 50%*

*Hospitalisé pour fracture de la jambe droite d'origine traumatique*

*Pas de traitement avant intervention*

*Opéré. Anesthésie. Pentotal, Prot oxyde d'azote*

*Avant intervention*

*G.R = 4.120.000*

*Hématocrite = 39%*

*Résistance osmotique : normale*

*Après intervention*

*G.R = 3.440.000*

*Hématocrite = 32%*

*Résistance osmotique : modé-  
rement augmentée.*

*Observation n°8*

*Mariam S.....*

*Sexe = Féminin*

*Age = 18 ans*

*Race = Peulh*

*A = 60%                      S = 40%*

*Hospitalisée pour fistule recto-vésico-vaginale*

*Pas de traitement avant intervention*

*Opérée. Anesthésie. Pentotal, Protoxyde d'azote*

*Avant intervention*

*G.R = 5.720.000*

*Hématocrite = 53%*

*Résistance osmotique : normale*

*Après intervention*

*G.R = 4.520.000*

*Hématocrite = 43%*

*Résistance osmotique = Augmen-  
tée.*

**III PORTEURS D'HEMOGLOBINOSE S ASSOCIEE A UNE AUTRE HEMOGLO-  
BINOSE.**

*Observation n°1*

*Djibi K.....*

*Sexe = Masculin*

*Age = 8 ans*

*Race = Malinké*

*S = 80%                      F = 20%*

*Kleihauer négatif*

*Hospitalisé pour une splénomégalie dure non douloureuse, avec sub-ictère clinique*

*-Anémie à 2.410.000*

*-Hématocrite 22%*

*-Taux d'hémoglobine = 6,9g/100 ml*

*-Volume globulaire moyen = 91*

*- CC.H.M = 31%*

*-Globules blancs = 15.800*

*-Plaquettes = 120.000*

*-Myélogramme = Densité riche - Cellules jeunes de types lymphoblastiques*

*-Temps de coagulation = 12 mn*

*-Temps de saignement = 3 mn*

*-Prothrombine 100%*

*-Fibrinogène 4g*

*-Résistance osmotique : Normale*

*-Discussion d'une splénectomie.*

*Traitement d'épreuve 2 comprimés de nivaquine par jour. Réduction d'un tiers du volume splénique en un mois.*

*- Transfusion : 3 flacons*

*Résistance osmotique après traitement = Augmenté*

*Ici il ne s'agit pas d'une thalassémie mais d'une fréquence élevée chez les homozygotes d'hémoglobine F*

*Observation n°2*

*Dary S.....*

*Sexe = Masculin*

*Age = 15 ans*

*Race = Bambara*

*S = 40%*

*C = 60%*

*Hospitalisé pour ostéo-chondrite coxo-fémorale*

A reçu comme traitement avant intervention de la Bipenicilline I million de la vitamine B<sub>1</sub> - B<sub>2</sub> et B<sub>6</sub>.

Opéré. Anesthésie Penthotal, Protoxyde d'azote.

A reçu du sang en per-opératoire.

Avant intervention

G.R = 3.190.000

Hématocrite = 29%

Résistance osmotique sensiblement normale

Après intervention

G.R = 3.570.000

Hématocrite = 34%

Résistance osmotique=Augmentée

Observation n°3

Bintou C.....

Sexe = Féminin

Age = 20 ans

Race = Bambara

S = 65%

C = 35%

Hospitalisée pour fistule vésico-vaginale avec absence totale d'urethre

Pas de traitement avant intervention

Opérée avec Anesthésie Penthotal, Protoxyde d'azote.

A reçu du sang en per-opératoire.

Avant intervention

G.R = 3.130.000

Hématocrite = 27%

Résistance osmotique = Normale

Après intervention

G.R = 3.290.000

Hématocrite = 31%

Résistance osmotique = Augmentée.

IV PORTEURS D'HEMOGLOBINOSES C

Observation n°1

Massara D.....

Sexe Féminin

Age = 40 ans

Race = Bambara

...../.....

A = 50%            C = 50%

*Hospitalisée pour Fibrome utérin et méno-métrorragie*

*A reçu comme traitement avant intervention de la Penicilline G I million et de la Terramycine.*

*Opérée. Anesthésie , Pentotal , Protoxyde d'azote.*

*Avant intervention*

*G. R = 3.680.000*

*Hématocrite = 34%*

*Résistance osmotique : Normale*

*Après intervention*

*G.R = 3.270.000*

*Hématocrite = 30%*

*Résistance osmotique : Normale*

*Observation n°2*

*Fatoumata T.....*

*Sexe = Féminin*

*Age = 35 ans*

*Race = Peulh*

A = 35%            C = 50%

*Hospitalisée pour fistule vesico-vaginale*

*A reçu comme traitement avant intervention. Pénicilline G,*

*Alphachymotrypsine*

*Méthiofoline*

*Sultirène*

*Opérée. Anesthésie: Pentotal. Protoxyde d'azote*

*Avant intervention*

*G.R = 4.150.000*

*Hématocrite = 37%*

*Résistance osmotique : Normale*

*Après intervention*

*G.R. = 4.020.000*

*Hématocrite = 37%*

*Résistance osmotique: Normale.*

...../.....



Observation n°3

*Atssata S.....*

*Sexe = Féminin*

*Age = 24 ans*

*Race = Peulh*

*A = 55%*

*C = 45%*

*Hospitalisée pour fistule vésico-vaginale avec absence d'urethre distal*

*Pas de traitement avant intervention*

*Opérée avec anesthésie au Penthotal au Protoxyde d'Azote.*

*Avant intervention*

*G.R = 3.360.000*

*Hématocrite = 31%*

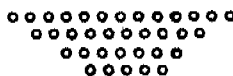
*Résistance osmotique: Normale*

*Après intervention*

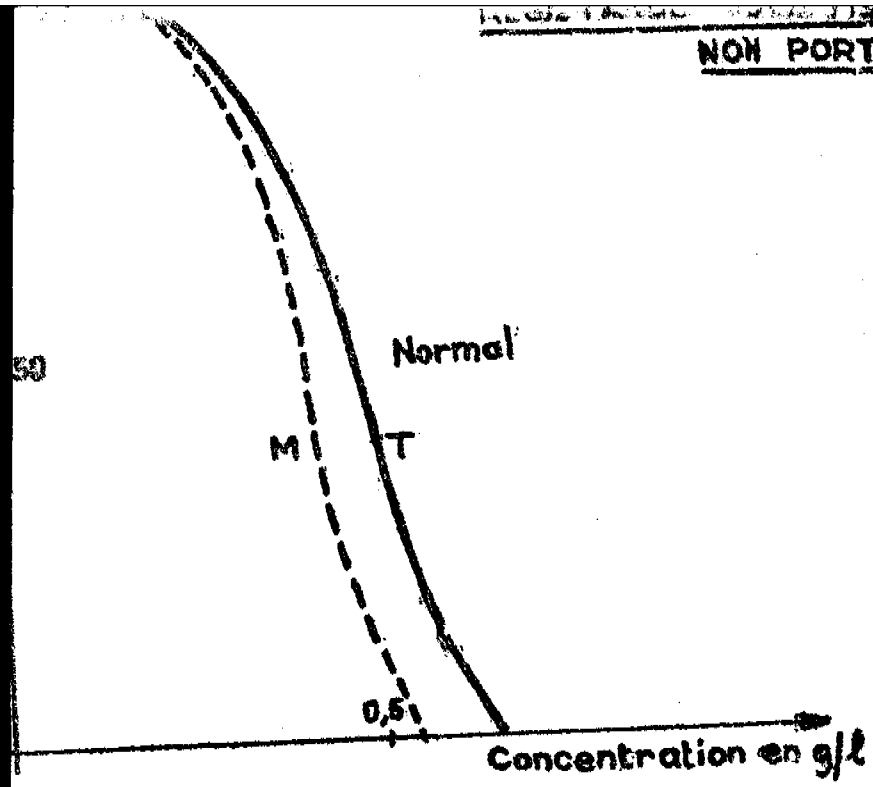
*G.R = 3.170.000*

*Hématocrite = 29%*

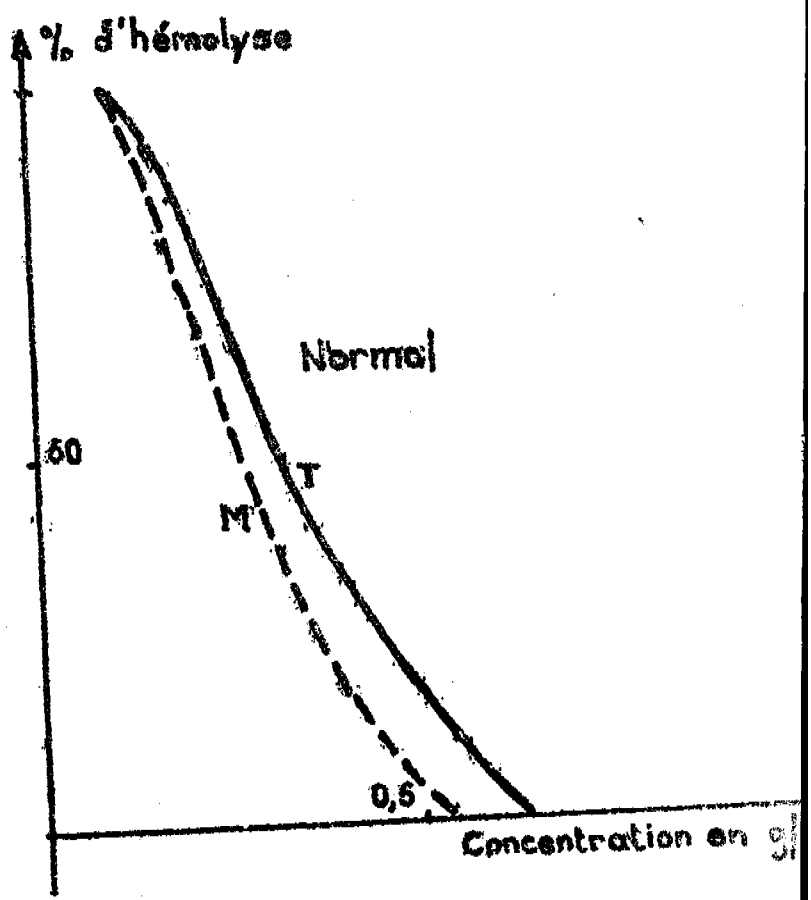
*Résistance osmotique : Normale*



NON PORTEUR D'HEMOGLOBINOSE.

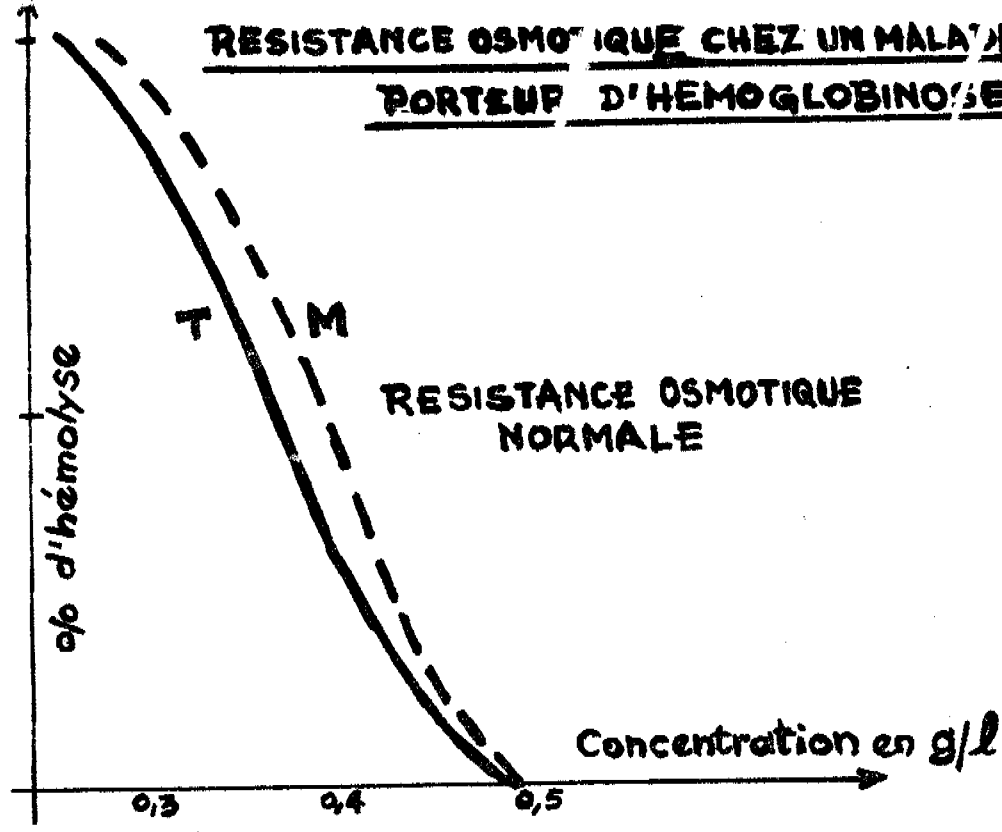


AVANT INTERVENTION

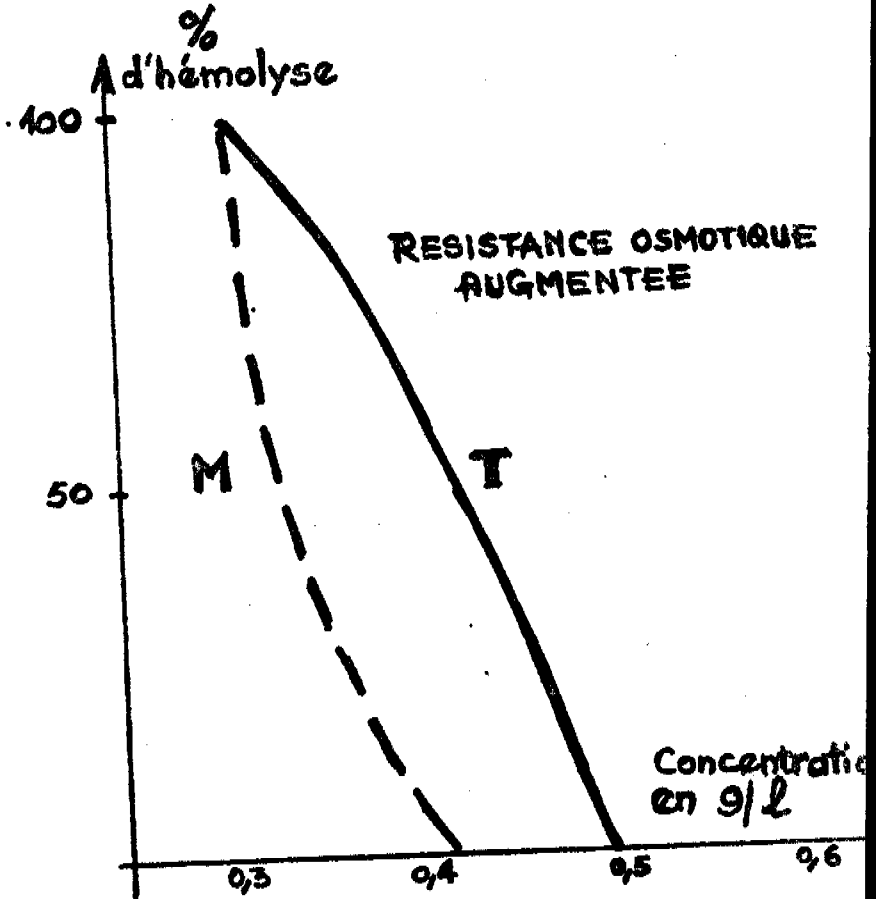


APRES INTERVENTION

RESISTANCE OSMOTIQUE CHEZ UN MALADE  
PORTEUR D'HEMOGLOBINOSE S

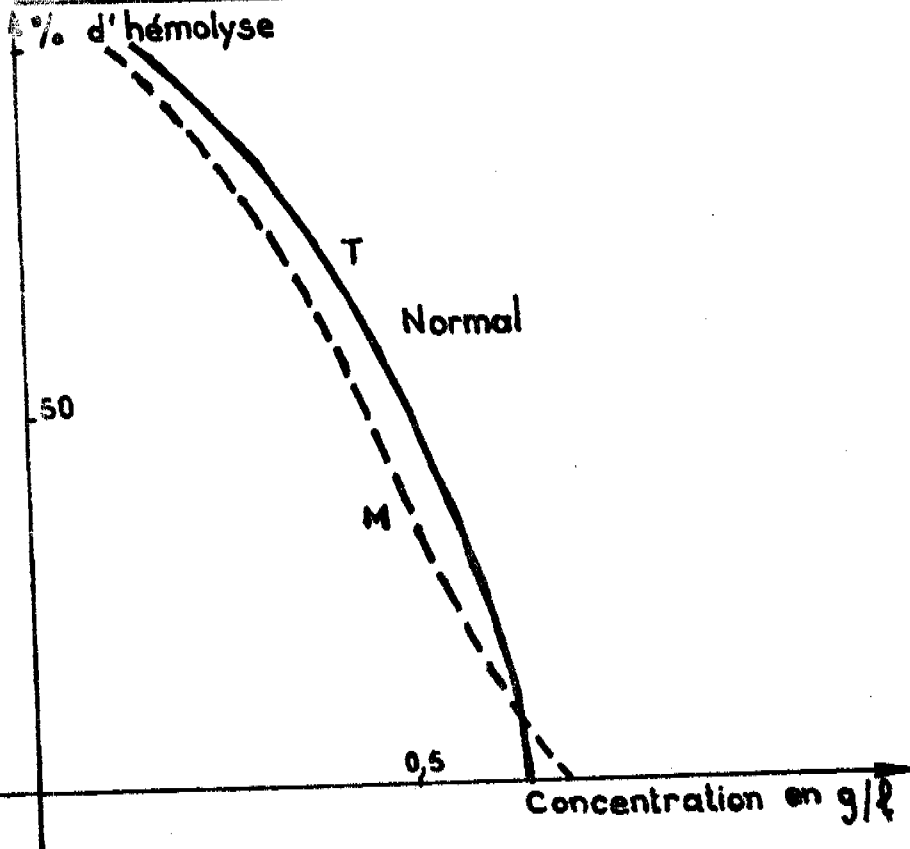


AVANT INTERVENTION

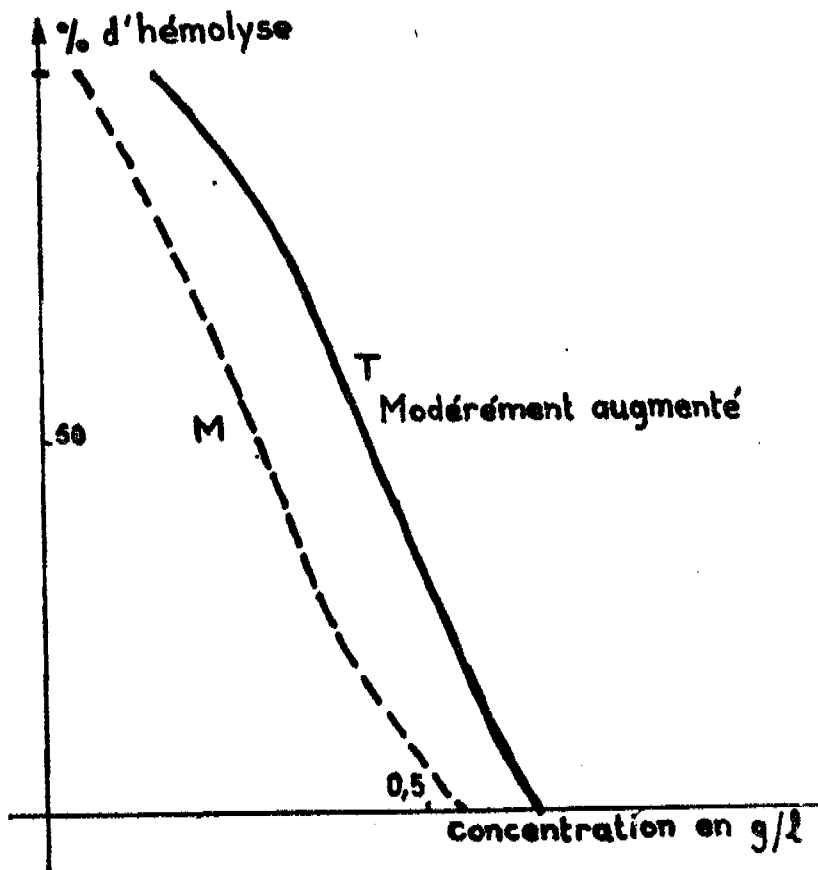


APRES INTERVENTION

RESISTANCE OSMOTIQUE CHEZ UN MALADE PORTEUR D'HEMOGLOBINOSIS

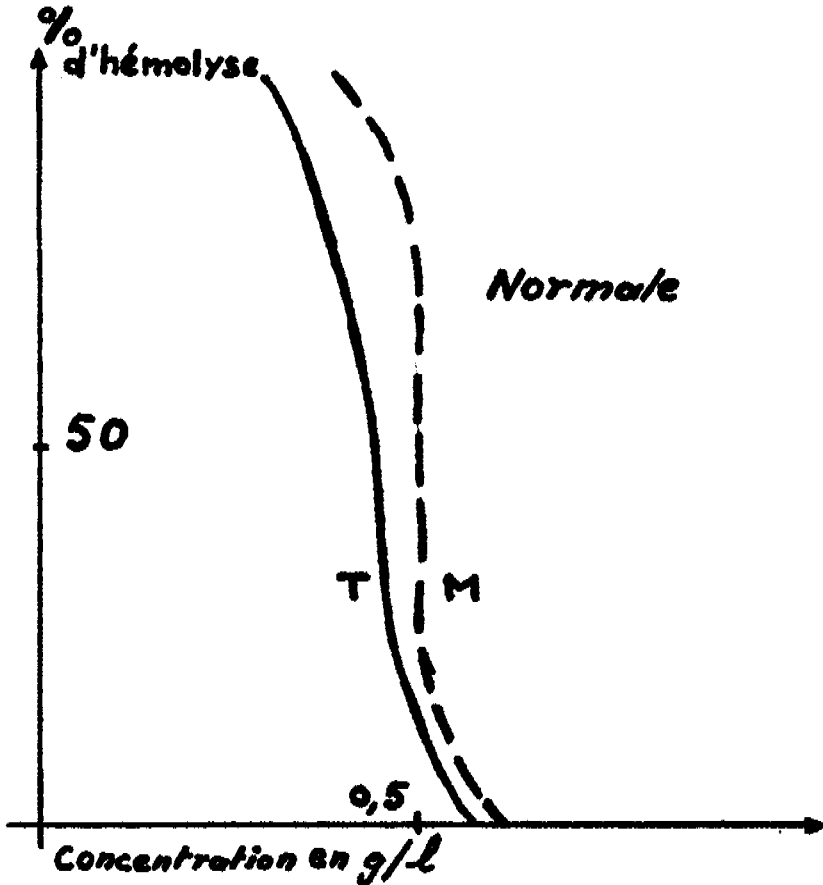


AVANT INTERVENTION

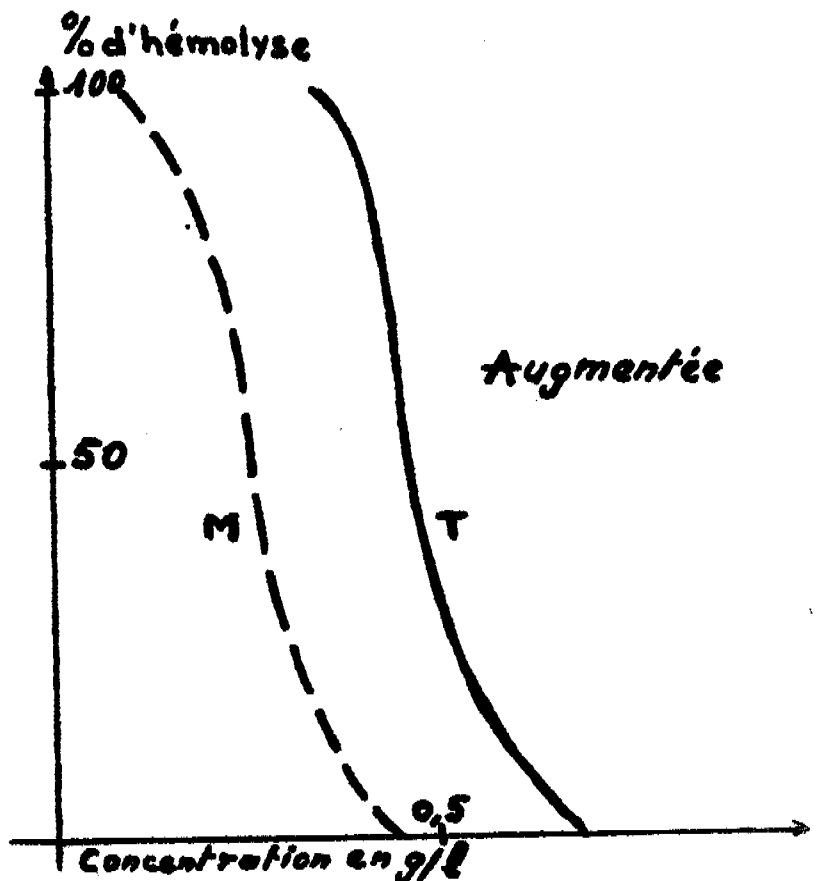


APRES INTERVENTION

RESISTANCE CHEZ UN PORTEUR D HEMOGLOBINOSE S ET C



AVANT INTERVENTION



APRES INTERVENTION

RESISTANCE OSMOTIQUE D'UN MALADE  
PRESENTANT UNE HEMOGLOBINOSE C

% d'hémolyse

RESISTANCE OSMOTIQUE NORMALE

Témoin  
Malade

Concentration  
en gr/l de NaCl

0,10 0,30 0,40 0,50 0,60 0,70 0,85 0,90

AVANT INTERVENTION

100 %

RESISTANCE OSMOTIQUE NORMALE

% d'hémolyse

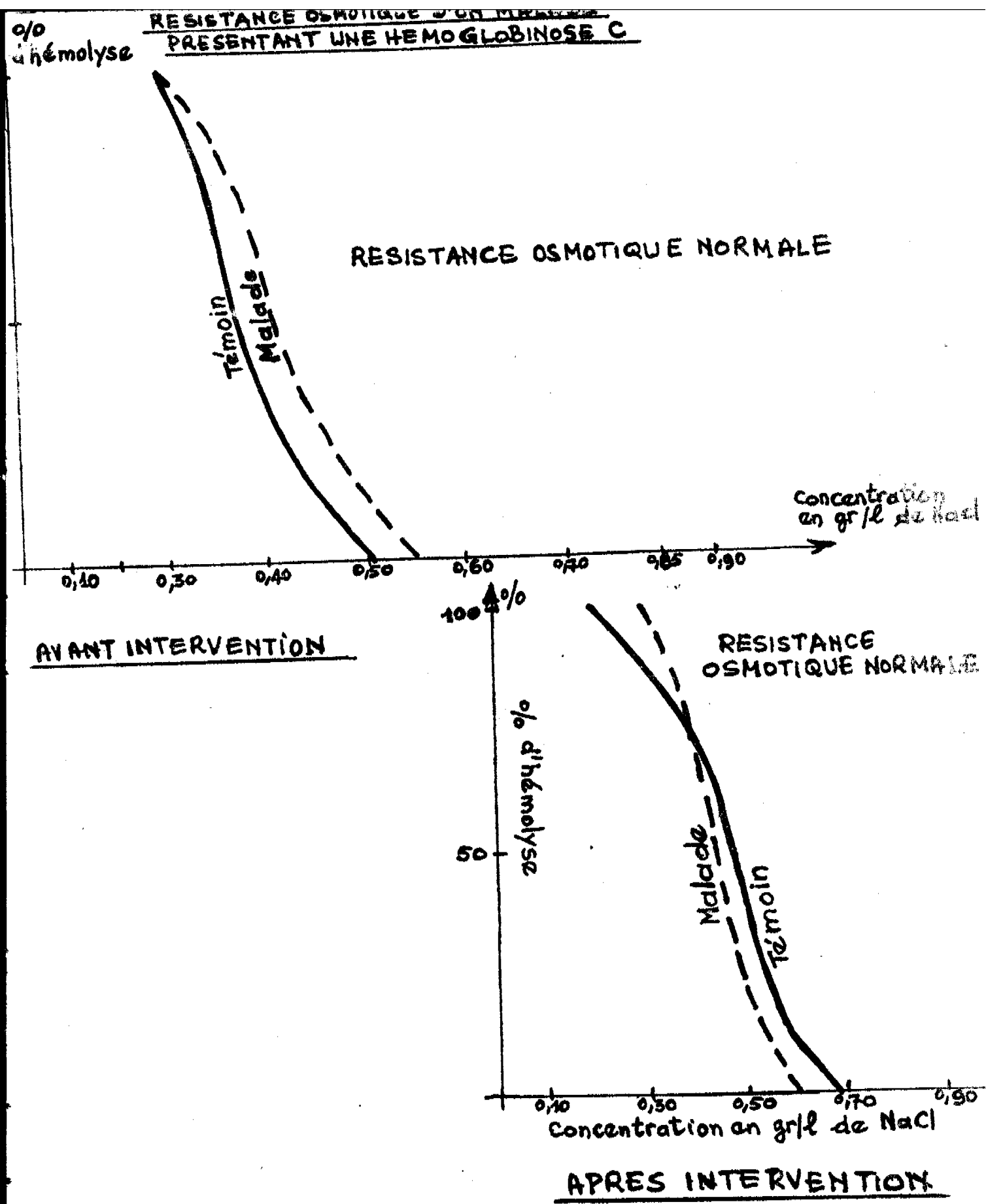
Malade  
Témoin

50

0,10 0,30 0,50 0,70 0,90

Concentration en gr/l de NaCl

APRES INTERVENTION



## CONCLUSION

Si l'on donne avec REVOL (26) une valeur considérable à la fragilité osmotique quand elle est franchement augmentée (Hémolyse initiale 6 Hémolyse terminale 4 par exemple) il faut admettre avec lui qu'elle est d'interprétation difficile lorsque la modification est modeste.

Les résultats que nous venons d'exposer sont à apprécier avec prudence. Les écarts sont effectivement peu importants entre les populations erythrocytaires saines et les populations drépanocytaires ; mais ces écarts vont toujours dans le même sens.

(1) Chez les sujets non porteurs d'hémoglobine S nous voyons que la résistance osmotique avant et après intervention chirurgicale n'est pas modifiée.

(2) Chez les porteurs d'hémoglobine C la résistance osmotique avant et après intervention aussi n'est pas modifiée

(3) Chez les hétérozygotes S la résistance osmotique avant intervention est normale ou légèrement augmentée ; Tandis qu'après intervention elle est augmentée d'une façon constante sauf dans un des cas où elle est diminuée.

(4) Chez les malades atteints d'un double hétérozygotisme S et C la résistance osmotique avant intervention est normale et tandis qu'après intervention elle est augmentée.

(5) La seule technique anesthésique analysée dans notre travail est l'anesthésie dite classique : Penthotal, curares, N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>. Malgré sa réputation d'inocuité absolue, on constate qu'elle entraîne une certaine hémolyse chez les sujets drépanocytaires.

Donc en conclusion générale nous pouvons dire que l'augmentation de la résistance osmotique est due à l'hémoglobine S. Et que dans l'hémoglobine S il existe <sup>dans</sup> le sang du malade deux populations de globules rouges : Une population dont la résistance osmotique est augmentée et une population dont la résistance osmotique est diminuée.

.... / ....

*Nous pouvons également dire que :*

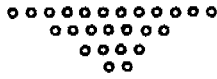
*-Que l'agression opératoire et anesthésique lyse les globules rouges les plus fragiles, pour ne laisser subsister que les globules rouges dont la résistance osmotique est augmentée. Ce qui explique que la résistance osmotique après intervention soit augmentée.*

*- Donc qu'une technique anesthésique plus fiable doit être recherchée, surtout pour les interventions chirurgicales de longue durée.*

*- Ces conclusions sont posées avec prudence, étant donné le petit nombre de nos observations actuelles. Elles nous incitent à continuer notre travail au delà de cette thèse.*



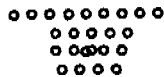




CHAPITRE VII

ETUDE DE LA CONSERVATION DU SANG

DE PORTEURS D'HEMOGLOBINCSE S



*L'objet de cette partie de notre étude a pour but l'étude de la conservation du sang de porteur d'hémoglobinose S.*

*Pour ce faire nous avons pris à la Banque de sang trois flacons de sang de sujets normaux c'est à dire indemne de toute tare hémoglobinique, et trois flacons de sang de sujets porteurs de tare hémoglobinique S.*

*Ces six flacons ont été conservés au laboratoire dans un frigidaire dont la température variait entre 8° et 11° centigrade. Donc les conditions dans lesquelles sont conservées les flacons de donneurs à l'hôpital en attendant un éventuel receveur.*

*Ces six flacons ont fait l'objet d'analyse pendant 21 jours, soit le délai prescrit pour la conservation.*

*Ces analyses qui comprenaient la mesure de la résistance osmotique et l'hématocrite étaient effectuées tous les 3 jours pendant ces 21 jours, avec une numération le premier jour et le dernier jour. Soit au total 7 analyses pour ces flacons.*

*Nous savons que le sang de drépanocytaire est un sang déjà sensible à l'anoxie. Donc notre étude était de savoir si en plus de cette sensibilité particulière à l'anoxie il n'existe pas d'autre problème pouvant faire proscrire la transfusion de sang de drépanocytaire.*

*Car nous avons constaté que à la Banque de sang il était conservé indifféremment du sang de sujet normaux et de sujets drépanocytaires*

*Notre but était de faire l'analyse sur 30 flacons de donneurs et 30 flacons de donneurs drépanocytaires. Mais le temps imparti pour la réalisation de cette thèse, ainsi que certains facteurs tel que les farnes d'électricité, ne nous ont pas permis la réalisation de notre but.*

...../.....

Dates d'ana.	Constantes Biologiques	T E M O I N S			A S		
		I	II	III	I	II	III
I/IO	Numération Résist. Osmotique Hématocrite	3.600.000 Normale	4.560.000 Normale	4.300.000 Normale	4.200.000 Normale	3.200.000 Normale	4.100.000 Normale
		36	47	42	44	35	42
4/IO	Résistance Osmotique Hématocrite	sensiblement normale 36	sensiblement normale 45	sensiblement normale 42	sensiblement normale 44	Normale 35	sensiblement normale 42
7/IO	Résistance Osmotique Hématocrite	sensiblement normale 32	Modérément diminuée 42	Modérément diminuée 40	sensiblement normale 42	Diminuée 33	sensiblement normale 39
IO/IO	Résistance Osmotique Hématocrite	Diminuée 31	Diminuée 40	Diminuée 40	modérément diminuée 42	Diminuée 31	modérément diminuée 35

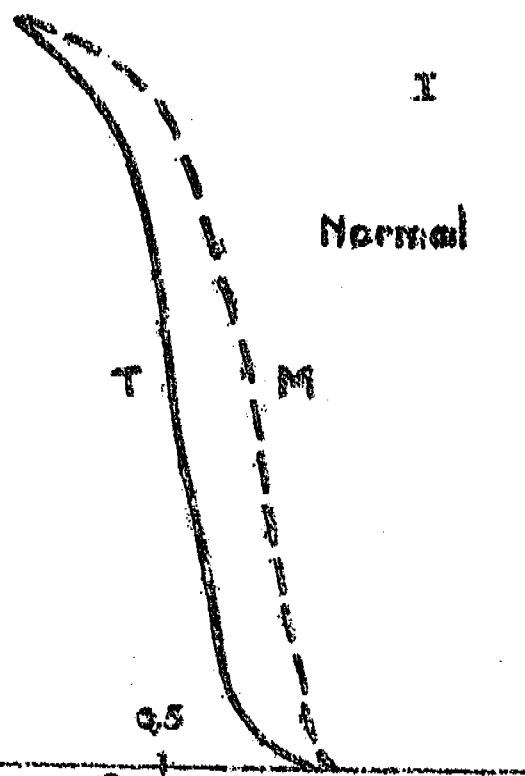
		T E M O I N S			A S		
		I	II	III	I	II	III
14/10	Résistance Osmotique Hématocrite	Diminuée 31	Diminuée 40	Diminuée 39	Diminuée 41	Diminuée 30	Diminuée 35
18/10	Résistance Osmotique Hématocrite	Diminuée 28	Diminuée 36	Diminuée 37	Diminuée 40	Diminuée 29	Diminuée 31
21/10	Résistance Osmotique Hématocrite Numération	Diminuée 27 2.920.000	Diminuée 35 3.770.000	Diminuée 36 3.640.000	Diminuée 37 3.880.000	Diminuée 29 2.810.000	Diminuée 29 3.170.000

100%  
d'hémolyse

AA

100

50



I

Normal

T

M

0,5

Concentration en g/l

0%  
d'hémolyse

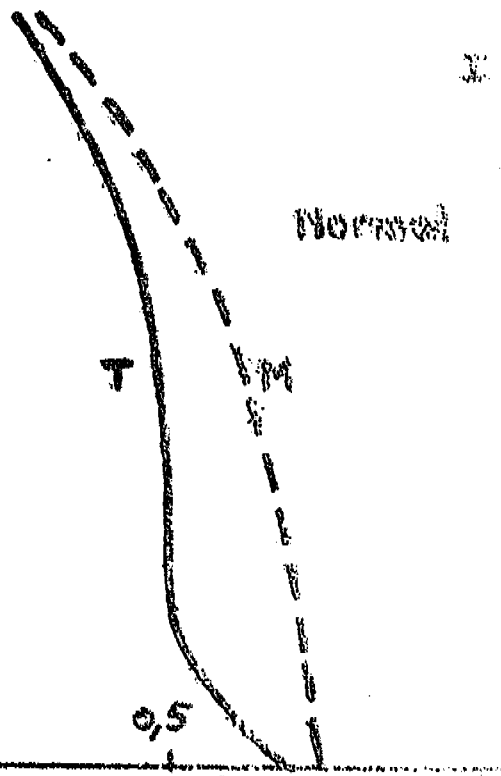
AS

100

50

0%  
d'hémolyse

Concentration en g/l



I

Normal

T

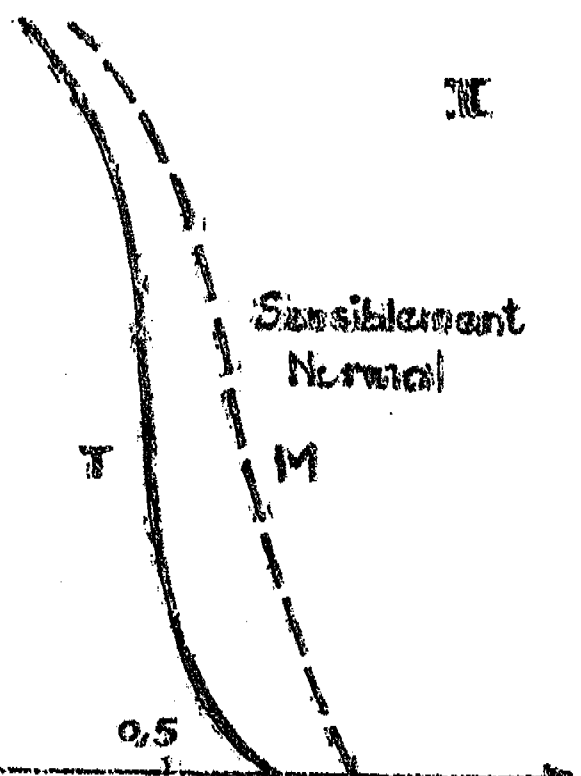
M

0,5

0%  
d'hémolyse

100

50



III

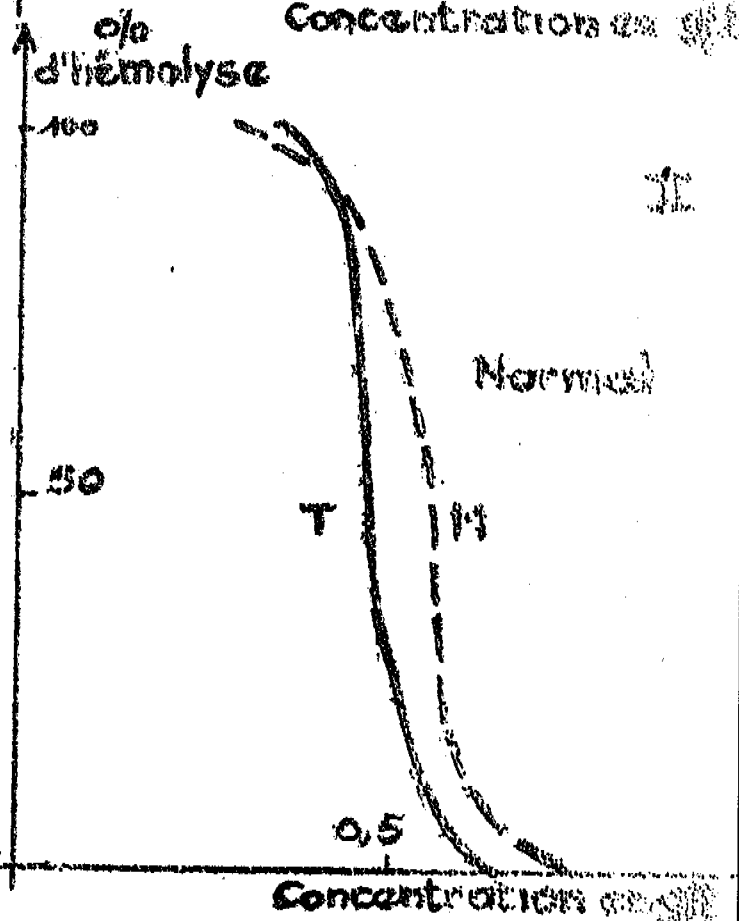
Sensiblement  
Normal

T

M

0,5

Concentration en g/l



IV

Normal

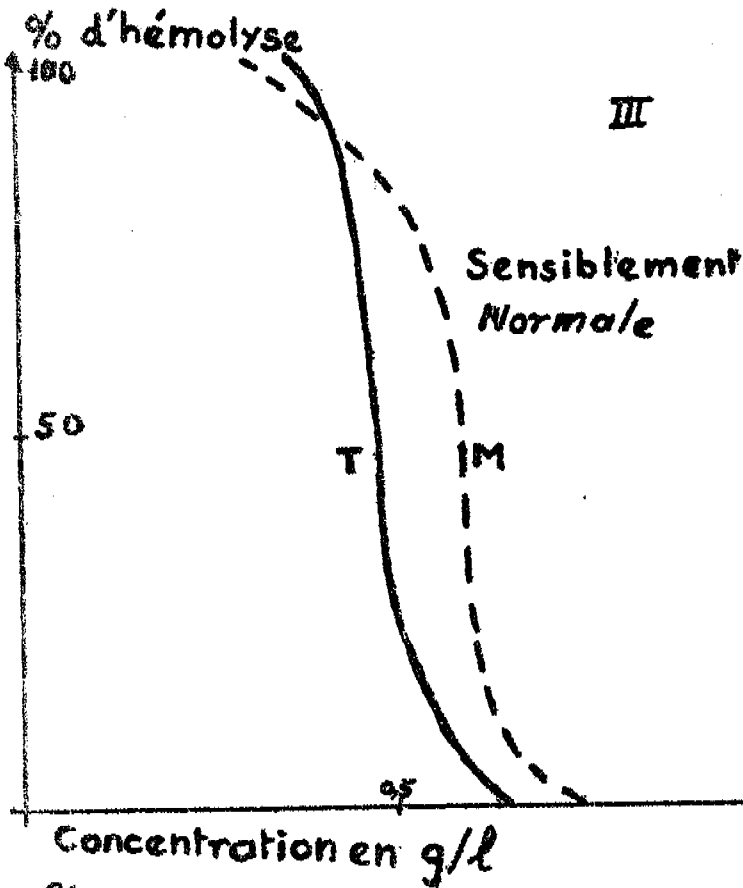
T

M

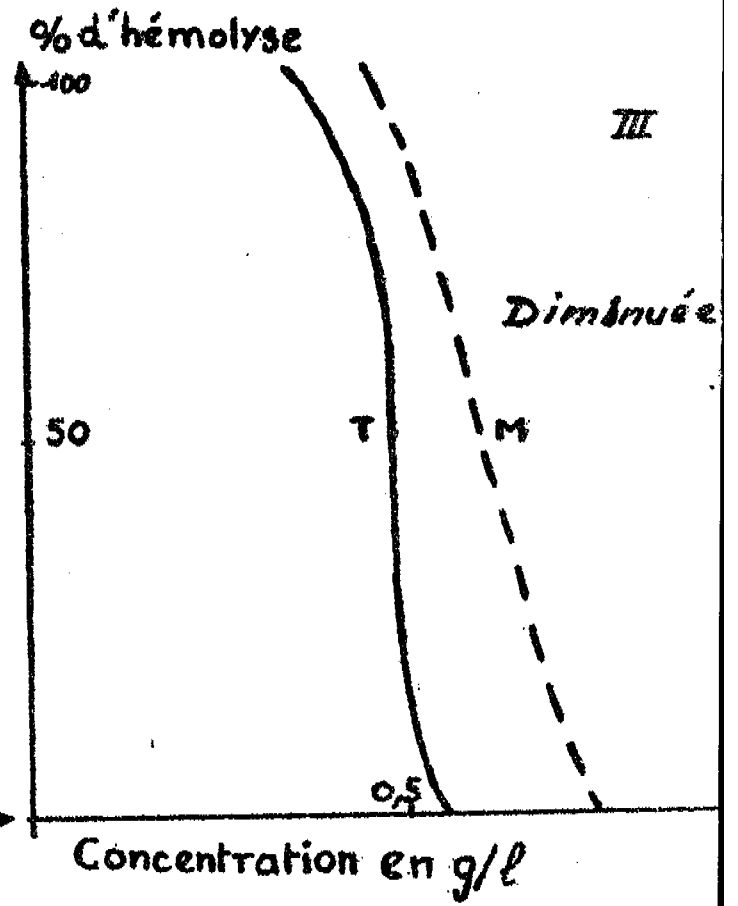
0,5

Concentration en g/l

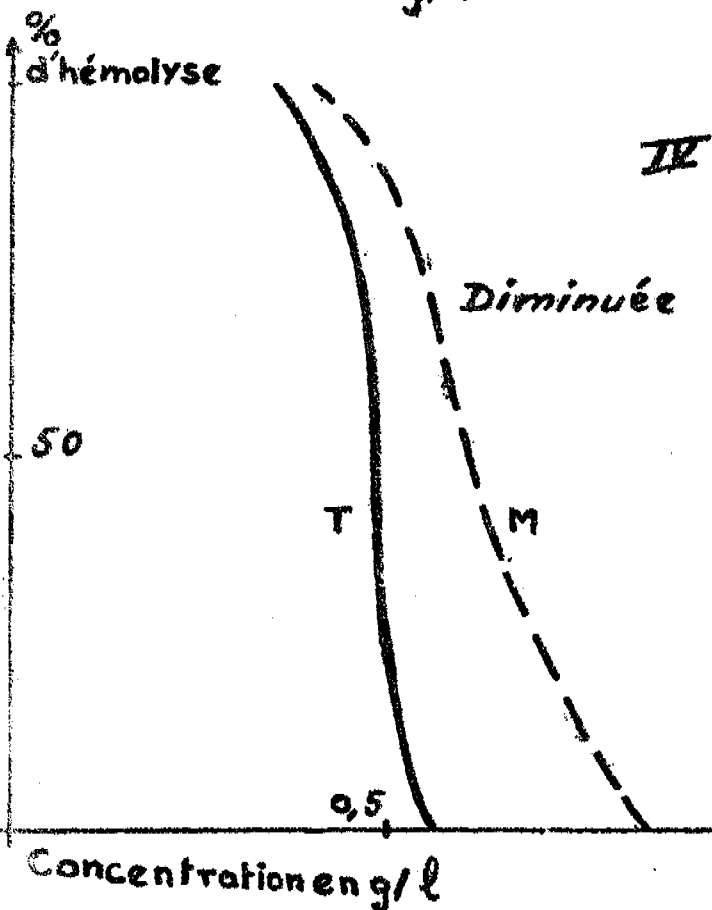
AA



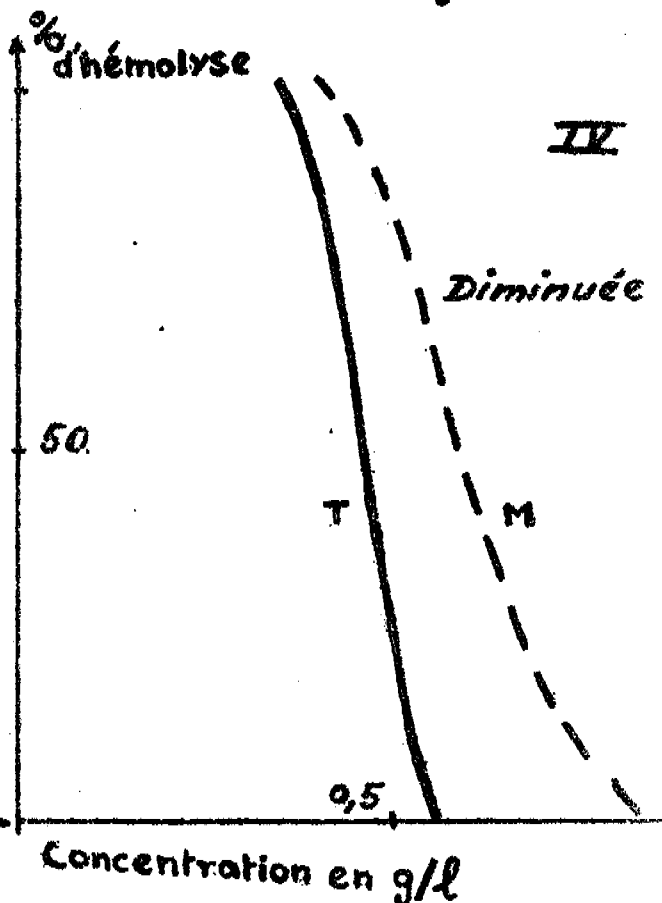
AS

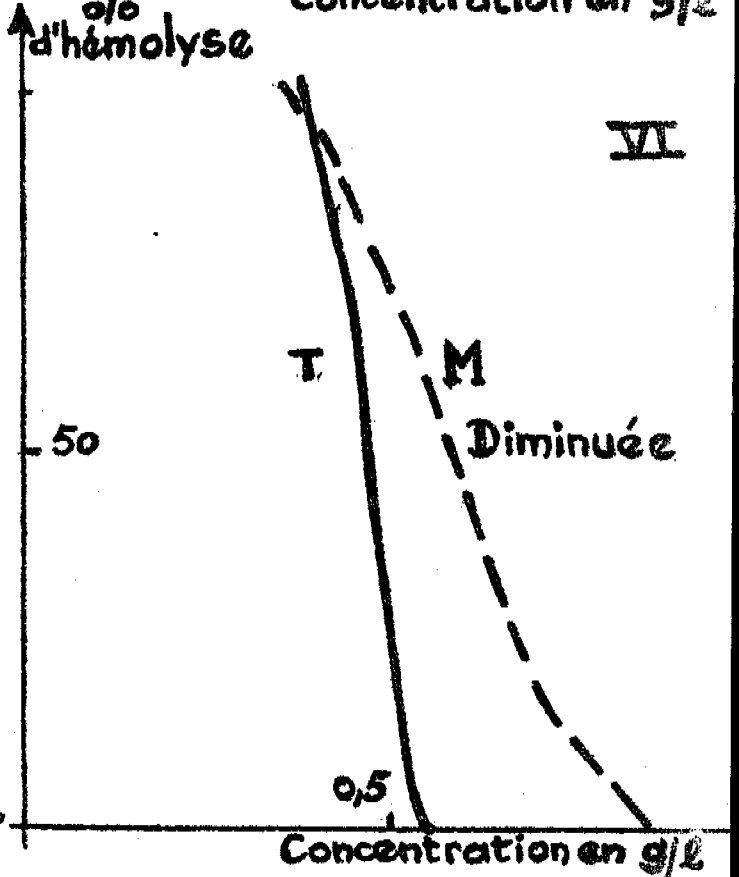
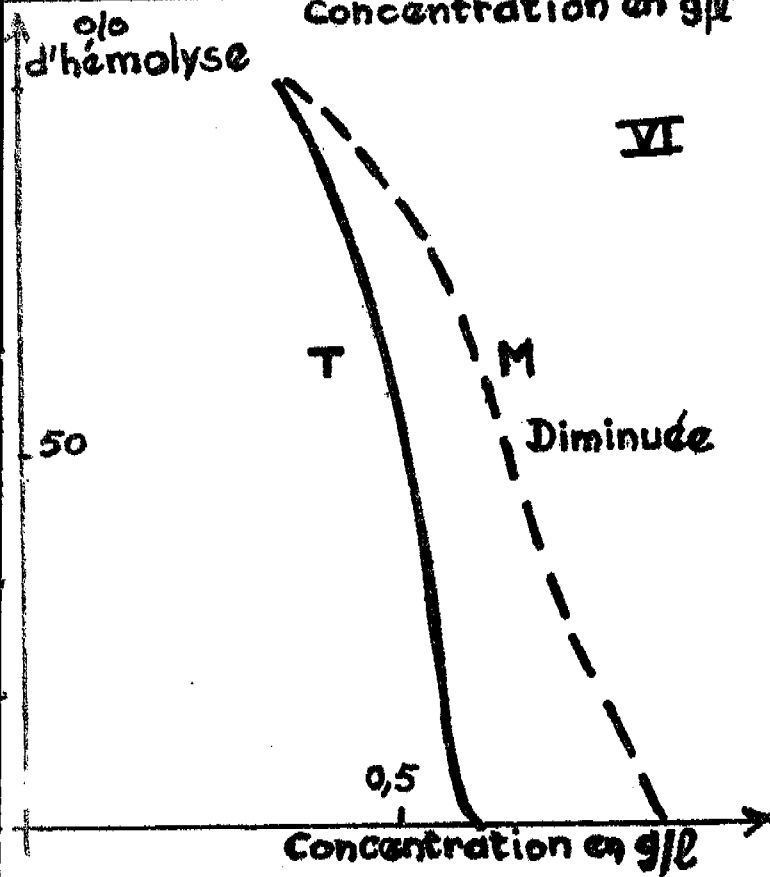
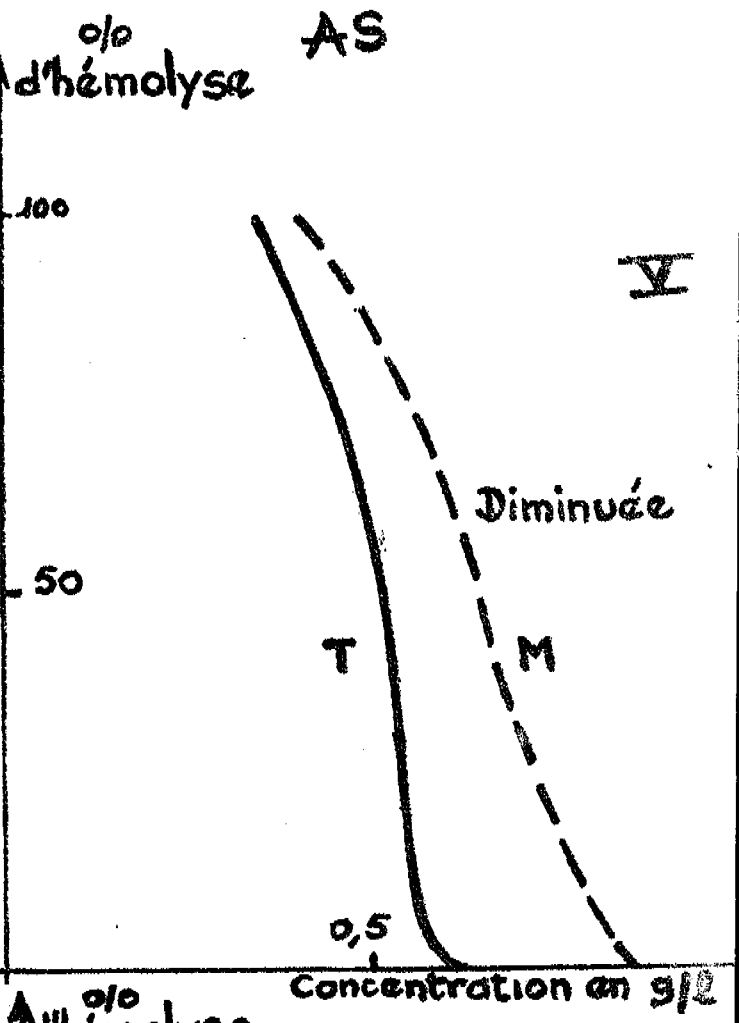
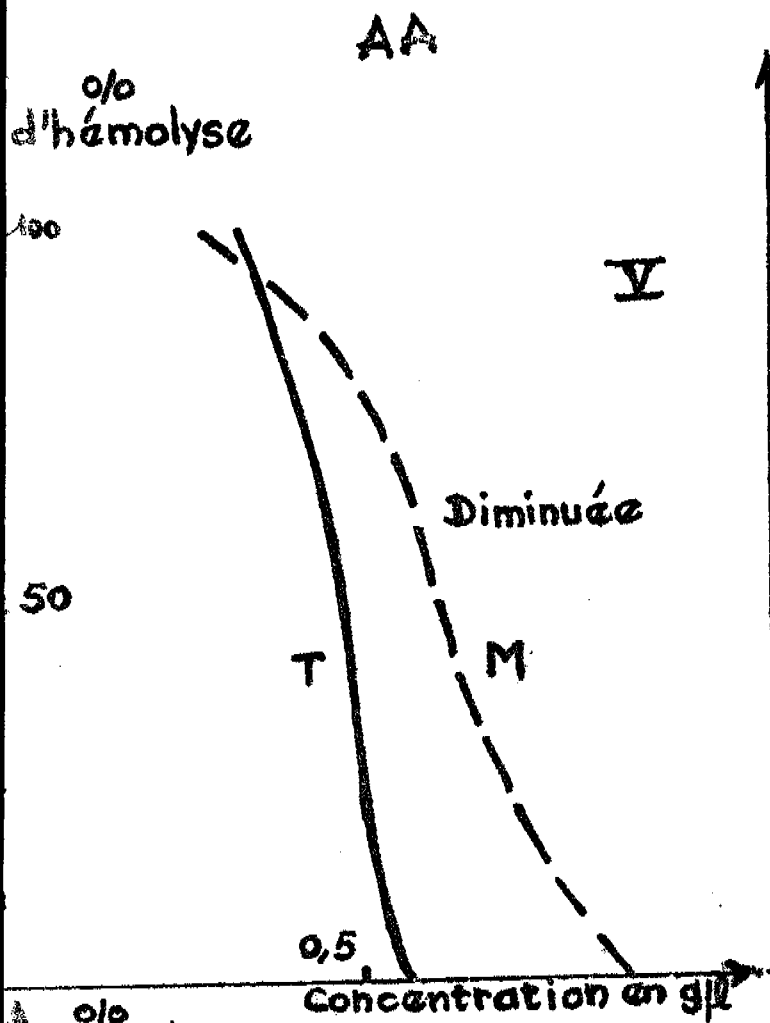


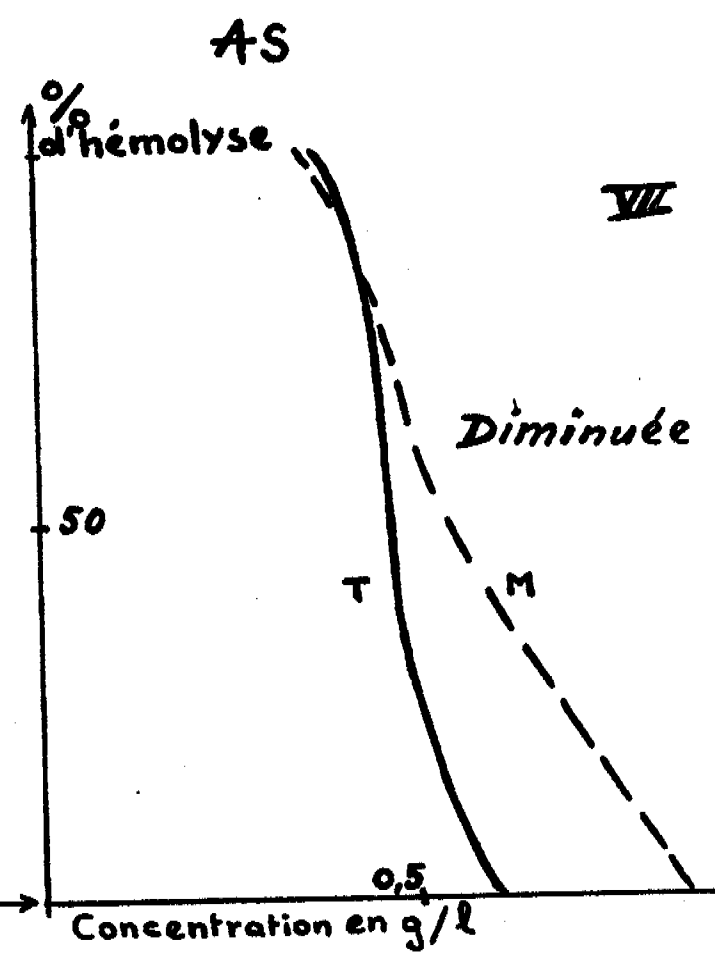
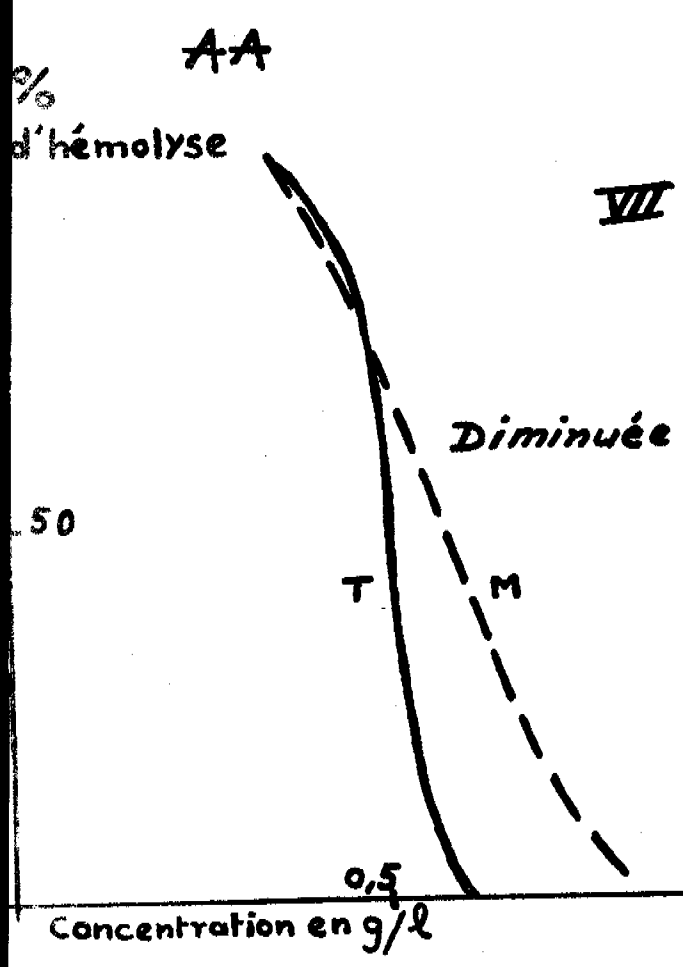
% d'hémolyse



% d'hémolyse







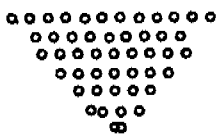


*D'une façon générale la résistance osmotique aussi bien chez les témoins que chez les porteurs d'hémoglobinoase S reste normale ou sensiblement normale jusqu'au 7<sup>e</sup> jours du prélèvement. A partir du 10<sup>e</sup> jour la résistance osmotique diminue.*

*Signalons que le 1<sup>er</sup> jour nous avons une hémolyse initiale légèrement augmentée dans les deux séries ceci certainement du au transport qui entraîne une hémolyse mécanique car après l'hémolyse initiale revient à la normale pour commencer à réaugmenter à partir du 10<sup>e</sup> jours*

*En ce qui concerne la 1<sup>ere</sup> série c'est à dire celle des témoins en fin de délai de conservation l'hémolyse initiale augmente de même que 50% d'hémolyse tandis 100% d'hémolyse a toujours lieu à la même concentration.*

*Pour la deuxième série, nous avons ici aussi la résistance osmotique qui diminue à partir du 10<sup>e</sup> jour mais en fin de délai la courbe tend à rejoindre celle du témoin. Donc comme nous l'avons signalé avant, ceci semble en faveur de deux populations de globules rouges, une fragile et une à résistance augmentée. Les globules rouges fragiles s'éliminent d'abord puis il ne reste que la population à résistance osmotique augmentée. Mais nous n'avons pu trouver que ce sont les globules rouges falciformés qui se lysent ./.-*



### CONCLUSIONS GENERALES

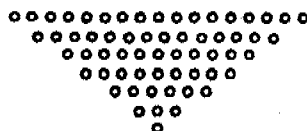
*Nous pensons que notre étude qui est une simple contribution est loin d'être terminée et ne donne qu'un aperçu sur les principales hémoglobinoses.*

*Il serait intéressant pour dresser des statistiques plus complètes de faire une étude ponctuelle de ces hémoglobinoses c'est à dire ethnique par ethnique en tenant compte de la population et féminine et masculine et en respectant les proportions respectives Il serait aussi souhaitable de rechercher les autres hémoglobinoses D, M, I etc. . . . . de façon à pouvoir dresser une statistique complète.*

*Quand au 6è chapitre nous n'avons envisagé dans ce chapitre que les réactions avec anesthésie au Penthotal et protoxyde d'Azote qui comme nous l'avons vu entraîne une lyse des globules rouges fragiles. Mais il;serait aussi intéressant d'envisager les réactions face aux autres substances anesthésiques Gamma O H, Epontol etc. . . . . de même les réactions biologiques face a certaines substances, comme certaines pénicilline semi-synthétiques : ampicilline, cloxacilline etc. . . . . et synthétiques tel que le keflin et la ceporexine.*

*Pour ce qui est de la conservation du sang de drépanocytaire nous n'avons envisagé que le problème de résistance osmotique.*

*Donc cette étude loin d'être complète ne fait qu'ouvrir de nouvelles perspectives d'études en ce qui concerne les hémoglobinoses.*



BIBLIOGRAPHIE

1. Eraldo ANTONIONI : *Hémoglobin and its reaction With Ligands.*  
15 décembre 1967. *Science* vol 158, 1417
2. BAGLIONI (C) INGRAM ( V.M.)- *Four adult haemoglobin types in one person.* *Nature*, 1961, 189, 465.
3. BERNARD (J) RUFFIE. *Hématologi géographique ( Masson)*
4. BEUZARD (Y) BRUN (B) COHEN - SOLAL ( M) : *Hémoglobinopathies par anomalie de structure.* *Nouvelle REV. FR d'hématologie*, 1971, II, 61
5. BREWER ( G.J ) EATON ( J.W.) *Erythrocyte metabolism : interaction With oxygen transport.* *Science* 1971, 171, 3977. 1205
6. CABANNES (R) BONHOMME (J) *Les hémoglobinopathies. La vie médicale au Canada français. I, mai 1972, 458*
7. CABANNES (R) BONHOMME (J) PENNORS ( H) MAURAN- SENDRAIL (A) DANIEL (J) ARNE (D) *Les hémoglobinoses en Cote d'Ivoire.* *Médecine d'Afrique Noire*, 1972, 19 n° Spécia. 81.
8. CAZAL ( P) : *Conception actuelle des hémoglobinopathies héréditaires.*
9. CREYSSEL (R) *Anatomie normale et pathologique de la molécule hémoglobinique.* *Cahiers Médicaux Lyonnais.* 47, octobre 1971 3771, et 48, II, mars 1972, II39.
10. DAUTREVAUX (M) BOULANGER (Y) *les myoglobines . Bull. Soc. Chim. Biol.* 1967, 49, n°8-9, 949.
11. DERANCOURT (J) LEBOR ( A S ) ZUCKERKANDL ( E) *Séquence des acides aminés, séquence des nucléotides et évolution.* *Bull. Soc. Chim. Bio.* 1967, 49, n°6, 577.
12. GADJOS (A) *Le rapport entre la structure et la fonction de l'hémoglobine.* *La presse Médicale* 76, n°38 1968, 1817.
13. JACOB (H S) BRAIN ( M C.) DACIE ( J.V) CARRELL ( R.W) LEHMANN (H) *Abnormal Haem Binding and Globin SH group Blockade in Unstable Haemoglobins.* *Nature*, Vol

218, June 29 1968, 1214.

14. HELLER ( Paul ) *The Molecular Basis of the Pathogenicity of Abnormal Hemoglobins - Some recent Developments.* Blood, Vol 25 n°1 ( January 1965, 110.
15. HUISMAN ( T.H ) LEE ( R.C ) *Two - Chain Abnormal hemoglobins in One Individual.* Blood Vol 26, n°5 ( November ) 1965-677
16. LABIE ( D ) DREYFUS ( J.C ) *Les hémoglobinopathies par trouble de synthèse de l'hémoglobine.* Nouv. Rev. fr. d' hématologie 1971 tome II, n°1 83.
17. LEHMANN ( H ) CARREL ( R.W ) *Variations in the structure of human haemoglobin.* Br. med. Bull 1969 Vol 25, n°1, 14.
18. MURAYAMA ( M ) *Molecular Mechanism of Red Cell " Sickling "* Science, 153 8 July 1966, 145.
19. NAJEAN ( Y ) *Etude génétique des Thalassémies.* Path. Biol. 1968, 16 n°3-4, 203-208.
20. PAOLETTI ( C ) *La structure des hémoglobines et ses implications Fonctionnelles.* Ann. Biol. Clin. 1967, 25, 1-2-37.
21. PERUTZ ( M.F ) ROSSMANN ( M.G ) CULLIS ( A.F ) MUIREAD ( H ) WILL ( G ) NORTH ( A.C.T. ) *Structure of Haemoglobin.* Nature, february 13, 1960, 185, 416.
22. PERUTZ ( M.F. ) MUIRHEAD ( H ) COX ( J.M ) GOAMAN ( L.C.G ). *Three- dimensional Fourier Synthesis of Horse Oxyhaemoglobin at 2-8 Å Resolution : The Atomic Model.* Nature, 219, July 13, 1969 , 131.
23. PERUTZ ( M.F ) LEHMAN ( H ) *Molecular Pathology of Human Haemoglobin.* Nature, 219, August 31, 1968, 902.
24. PERUTZ ( M.F. ) *Stereochemistry of Cooperative Effects in Haemoglobin.* Nature 228 , November 21, 1970, 726.
25. PONDER ( E ) *La structure et l'Ultrastructure de l'Hématie.* Rev Hémato-

*logie 1960, 15, 489.*

26. REVOL ( L ) *Diagnostic d'une anémie hémolytique, Cahiers médicaux*

*Lyonnais 40,2,1964, 73.*

27. ROSA (J) *Acquisitions récentes concernant les hémoglobines anormales/*

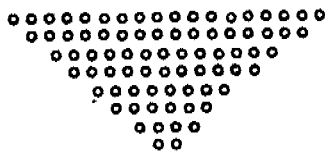
*Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris 1962, 113, 868.*

28. SYLVESTRONI (E) BIANCO (I) *Abnormal foetal hémoglobins Nature 1961,*

*191, 397.*

29. WEATHERHALL ( D.J. ) *Genetics of the Thalassamias. Brit. Med*

*Bulletin 1969, 25, 24.*



### SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers con-  
disciples, devant l'effigie d'Hippocrate,  
je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de  
l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais  
un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clan-  
destin d'honoraires.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce  
qui se passe, ma langue taira les secrets qui ne seront confiés et mon état  
ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation,  
de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir  
et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.  
Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes  
connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai  
à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes  
promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si  
j'y manque.*

