

République Algérienne Démocratique et Populaire
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة
المكتبة 1978
رقم التجرّد :



01
02
Bc. 08109

Université de Jijel
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

De Fin d'Etude En Vue D'obtention Du Diplôme
D'Etudes Supérieures En Biologie

Option : Biochimie

Thème

Physiopathologie de l'hémoglobine

Membres du jury :

- ❖ Examinatrice : Boutennoune Hanane
- ❖ Encadreur : Laib Essaid



Présenté par :

- Kecies Meriem
- Kouahi Dounia
- Lourci Ibtissem

Promotion : Juin 2009



REMERCIEMENT

Premièrement et avant tous, on remercie Allah de nous aider pour compléter ce travail dans les meilleures conditions.

Nos vifs remerciements s'adressent à notre encadreur (Mr Laib Essaid) pour ses conseils et pour la confiance et l'intérêt qu'il nous a exprimé au long de l'élaboration de ce travail.

D'autre part, nous tenons à exprimer notre gratitude aux membres de jury qui ont accepté de juger notre travail qui est pour nous un grand honneur et un emblème d'intérêt et blason de la bonne volonté de tout le groupe travaillant pour de la science et de la recherche.

Ibtissem, Meriem, Dounia

Qu'Allah bénisse la France



SOMMAIRE

Introduction.....	1
Chapitre I. Structure et fonction de l'hémoglobine.....	2
I.1. Structure de l'hémoglobine	2
I.1.1. Structure de la globine.....	2
I.1.1.1. La structure primaire.....	3
I.1.1.2. La structure secondaire.....	3
I.1.1.3. La structure tertiaire.....	3
I.1.1.4. La structure quaternaire.....	3
I.1.2. Structure de l'hème.....	4
I.1.3. Liaison hème-chaîne polypeptidique.....	5
I.2. Fonction de la molécule d'hémoglobine.....	5
I.2.1. Transport de l'O ₂	5
I.2.1.1. Courbe de saturation en hémoglobine.....	5
I.2.1.2. Les deux états de l'hémoglobine.....	6
I.2.2. Transport du dioxyde de carbone.....	7
Chapitre II. Ontogenèse et métabolisme de l'hémoglobine.....	10
II.1. Ontogenèse des variantes normales de la Globine.....	10
II.1.1. Identification des variétés d'Hb normales.....	11
II.1.1.1. L'électrophorèse de l'hémoglobine.....	11
II.1.1.2. L'étude de résistance à la dénaturation alcaline.....	11
II.2. Biosynthèse et catabolisme de l'hémoglobine.....	11
II.2.1. Biosynthèse de l'hémoglobine.....	11
II.2.1.1. Biosynthèse de la globine normale.....	11
II.2.1.1.1. Génétique de la synthèse de la globine.....	11
II.2.1.1.1.1. La famille des gènes des α -globines.....	12
II.2.1.1.1.2. La famille des gènes des β -globines.....	12
II.2.1.2. Biosynthèse de l'hème.....	13
II.2.1.2.1. Etapes de la biosynthèse.....	13
II.2.1.2.1.1. Biosynthèse de l'acide δ -aminolévulinique.....	13

II.2.1.2.1.2. Formation du porphobilinogène.....	14
II.2.1.2.1.3. Condensation du porphobilinogène en noyau tetrapyrrolique.....	14
II.2.1.2.1.4. Passage des uroporphyrinogènes aux autres porphyrinogènes et aux porphyrines correspondantes.....	15
II.2.1.2.1.5. Formation de l'hème.....	16
II.2.2. Le catabolisme de l'hémoglobine.....	31
II.2.2.1. Lecatabolisme de la globine.....	19
II.2.2.2. Le catabolisme de l'hème.....	19
II.2.2.1.1. Etapes du catabolisme.....	19
II.2.2.1.1.1. Formation de la bilirubine.....	19
II.2.2.1.1.2. Entrée de la bilirubine dans le foie.....	20
II.2.2.1.1.3. Conjugaison de la bilirubine.....	21
II.2.2.1.1.4. Sécrétion de la bilirubine dans la bile.....	21
II.2.2.1.1.5. Métabolisme de la bilirubine dans l'intestin et la sécrétion.....	22
Chapitre III. Anomalies constitutionnelles et acquises de l'hémoglobine.....	24
III.1. Anomalies de la biosynthèse de la globine.....	24
III.1.1. Une hémoglobine instable.....	24
III.1.1.1. La drépanocytose.....	24
III.1.1.1.1. La répartition géographique.....	25
III.1.1.1.2. Mode de transmission.....	25
III.1.1.1.3. Signes cliniques.....	25
III.1.1.1.4. Signes biologiques.....	26
III.1.1.1.5. Traitement.....	26
III.1.1.2. Hémoglobines rares.....	27
III.1.1.2.1. Hémoglobinoase C.....	27
III.1.1.2.2. Hémoglobinoase D.....	27
III.1.1.2.3. Hémoglobinoase E.....	27
III.1.1.2.4. L'Hémoglobinoase O Arabia.....	27
III.1.1.2.5. L'hémoglobinoase I.....	27
III.1.1.3. Les formes associées.....	28
III.1.1.3.1. L'association thalassémique-drépanocytose.....	28
III.1.1.3.2. La double hétérozygotie SC.....	28
III.1.1.3.3. L'association SD.....	28
III.1.2. Un déséquilibre du taux de synthèse des chaînes polypeptidiques (Thalassémie).....	28
III.1.2.1. Mode de transmission.....	28
III.1.2.2. La répartition géographique.....	28
III.1.2.3. Classification.....	28
III.1.2.4. Signes cliniques et biologiques.....	29
III.1.2.4.1. α - thalassémie.....	29

III.1.2.4.2. β -thalassémie.....	30
III.1.2.4.3. $\delta\beta$ thalassémies.....	30
III.1.2.5. Traitement.....	31
III.1.4. Anomalies de la poche centrale de l'hémoglobine.....	31
III.2. Modifications du taux du 2, 3-DPG intra-érythrocytaire ou de son interaction avec la globine	32
III.3. Anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hème.....	32
III.3.1. Les porphyries.....	32
III.3.1.1. Porphyries érythropoïétiques.....	32
III.3.1.2. La protoporphyrie érythropoïétique.....	32
III.3.1.3. Protoporphyries secondaires(acquises).....	33
III.3.2. Formes dérivants de l'hémoglobine.....	33
III.3.2.1. Méthémoglobines.....	33
III.3.2.2. Sulfhémoglobines.....	34
III.3.2.3. Carboxyhémoglobine.....	34
III.4. L'hémoglobine glycosylée.....	34
III.4.1. Signification biologique.....	34
III.4.2. Valeurs de référence et intérêt.....	35
Conclusion.....	36
Références bibliographiques.....	37

Liste des Figures

Figure 1 : Structure de l'hémoglobine.....	2
Figure 2 : Structure de la chaîne β de la globine.....	4
Figure 3 : Structure de l'hème.....	4
Figure 4 : Courbe de saturation de l'Hb en l'oxygène.....	6
Figure 5 : Les transformations de l'Hb lors de l'oxygénation.....	6
Figure 6 : L'effet Bohr.....	7
Figure 7 : Effet du pH sur la saturation de l'Hb par l'O ₂	8
Figure 8 : Effet de la CO ₂ sur la saturation de l'Hb par l'O ₂	8
Figure 9 : Effet du 2,3-DPG sur la saturation de l'Hb par l'O ₂	8
Figure 10 : le 2,3-DPG et l'Hb au cours des échanges d'O ₂	8
Figure 11 : Modèle de liaison du 2,3-DPG à la desoxy HbA.....	9
Figure 12: Modèle de liaison du 2,3-DPG à la desoxy HbF.....	9
Figure 13: L'affinité de l'Hb et de l'HbF pour l'O ₂	9
Figure 14: Evolution ontogénique de la synthèse des chaînes de globine.....	10
Figure 15: Electrophorèse de l'hémoglobine normale.....	11
Figure 16: Organisation très semblable des gènes des locus α et β	12
Figure 17: Organisation des gènes α globine.....	12
Figure 18: Organisation des gènes β globine.....	13
Figure 19: Formation de l'acide δ -aminolévulinique.....	13
Figure 20: Formation du porphobilinogène.....	14
Figure 21 : Condensation du porphobilinogène en noyau tetrapyrrolique.....	15
Figure 22 : Formation de la protoporphyrine III à partir de l'uroporphyrinogène III.....	16
Figure 23: Formation de l'hème.....	17
Figure 24 : étapes de la biosynthèse de l'hème.....	18
Figure 25 : Coordination de la synthèse de l'hème et de la globine.....	19
Figure 26 : Représentation schématique du système hème oxygénase.....	22
Figure 27 : Conjugaison de la bilirubine.....	21
Figure 28 : Conjugaison de la bilirubine à l'acide glucuronique.....	21
Figure 29 : Catabolisme de l'hème.....	23
Figure 30 : Electrophorèse de l'HbS.....	25
Figure 31 : La transmission drépanocytaire.....	25
Figure 32 : Electrophorèse de l'Hb anormale.....	27

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différents types d'hémoglobines humaines.....	11
Tableau 2: Classification des thalassémies.....	29

Abréviation

A	: Acétate.
A_γ	: Alanine de la chaîne γ.
AmLev	: δ-Aminolivulinate.
2,3-DPG	: 2,3-diphosphoglycérate.
CMOAT	: Canalicular Multiple Organic Anion Transporter.
Forme R	: Forme Relâchée.
Forme T	: Forme Tendue.
Glu	: Glutamate.
G_γ	: Glycine de la chaîne γ.
Hb	: Hémoglobine.
HbA	: Hémoglobine adulte.
HbA₂	: Hémoglobine mineure.
HbA_{1c}	: Hémoglobine glyquée.
HbAS	: Hémoglobine drépanocytaire hétérozygote.
HbCO	: Carboxyhémoglobine.
HbF	: Hémoglobine Foetale.
HbM	: Méthémoglobine.
HbO₂	: Oxyhémoglobine.
HbS	: Hémoglobine drépanocytaire.
HbSS	: Hémoglobine drépanocytaire homozygote.
His	: Histidine.
Kb	: Kilobase.
LCR	: Locus Control Region.
M	: Méthyle.
mm Hg	: millimètres mercure.
MRP2	: Multi-drug Resistance-associated Protein2.
NaHPO₄	: Dithionate
O₂	: Dioxygène.
P	: Propionate.
PALPE	: Pyridoxal phosphate.
pO₂	: Pression d'oxygène.
UDP	: uridyl di-phosphate.
Val	: Valine.
V	: Vinyle.

Glossaire

Abdominal : Abdomen ; cavité située à la partie inférieure du tronc et contenant la majorité des viscères de l'appareil digestif et de l'appareil urinaire.

Albumine : protéine produite par le foie, que l'on trouve dans le sang.

Anasarque-fœtoplacentaire : il s'agit d'une complication grave de la maladie hémolytique du nouveau-né. Elle atteint le fœtus au cours de son développement et entraîne souvent sa mort *in utero*.

Anémie : diminution du taux d'hémoglobine due à une anomalie des globules rouges

Anémie microcytaire : anémie caractérisée par une diminution du volume de globules rouges.

Anoxie : insuffisance d'apport en O₂ aux organes.

Aplasia : Insuffisance ou arrêt congénitale de développement d'un tissu ou d'un organe.

Atrophie : diminution de poids et de volume d'un organe, d'un tissu, ou d'un membre à la suite d'une nutrition insuffisante des cellules ou d'une immobilisation.

Autosome : chromosome dont les informations génétiques n'interviennent pas dans la détermination du sexe.

Bile : liquide sécrété par les cellules du foie, qui contribue à la digestion des graisses.

Bilirubine : pigment jaune brun provenant de la dégradation de l'hémoglobine (et de quelques autres pigments respiratoires) et constituant le principal colorant de la bile.

Bilirubine conjuguée : soluble dans l'eau et obtenue après transformation chimique dans le foie et excrétée dans la bile.

Bilirubine libre : insoluble dans l'eau, est surtout produite dans la rate et la moelle osseuse et transporté dans le foie par l'albumine du sang.

Biliverdine : pigment biliaire de couleur verte résultant de la dégradation de l'hémoglobine des globules rouges vieillissants.

Cardiomyopathie : Atteinte non inflammatoire du myocarde, c'est une maladie du cœur assez peu fréquente.

Cellule souche : cellule à l'origine de toutes les cellules.

Cholécystite : inflammation de la vésicule biliaire.

Congénital : sont des altérations morphologiques des organes, des tissus, des membres résultant d'une anomalie.

Cyanose : coloration mauve ou bleutée de la peau due à la présence d'un taux anormalement élevé (supérieur à 50g par litre de sang) de l'Hb non oxygénée dans les vaisseaux capillaires de la peau et qui prédomine sur les ongles et les lèvres.

Délétion : perte d'un fragment d'ADN par chromosome.

Diabète gestationnel : diabète sucré transitoire survenant pendant la grossesse.

Diabète sucré : affection chronique caractérisée par une glycosurie (présence du sucre dans les urines) provenant d'une hyperglycémie (excès du sucre dans le sang).

Epilepsie : Affection caractérisée par la répétition chronique de décharges (activations brutales) des cellules nerveuses du cortex cérébrale.

Erythroblaste : cellule de la moelle osseuse, spécialisée dans la synthèse de l'Hb et donnant naissance aux globules rouges.

Erythropoétine : hormone responsable de la différenciation et de la prolifération des globules rouges.

Fémorale : relatif au fémur ou aux régions voisines

Fémur : os de la cuisse, le plus fort de tous les os du corps

Glomérule : première partie du néphron où a lieu la formation de l'urine primitive, élaborée à partir du sang.

Haptoglobine : protéine du sang appartenant au groupe des alpha-2-globines.

Hémoglobine glycosylée : Hb sur laquelle s'est fixée une molécule de glucose.

Hémoglobinopathie : maladie relative de l'Hb, généralement de nature héréditaire.

Hémoglobinurie : présence d'Hb dans les urines.

Hémolyse : destruction des globules rouges.

Hépatosplénomégalie : augmentation simultanée du volume du foie et de la rate.

Huméral : relatif à l'humérus

Humérus : os unique du bras, qui s'articule à l'épaule avec la cavité glénoïde de l'omoplate, et au coude avec la cavité sigmoïde du cubitus et avec la cupule u radius.

Hypertrophie : augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe du a une augmentation du volume des cellules ou a leur multiplication.

Hypochrome : se dit d'une hématie, dont la concentration en hémoglobine est insuffisante.

Hypoxie : diminution de la concentration d'O₂ dans le sang.

Ictère : coloration jaune de la peau, de la sclérotique (blanc d'œil) et des muqueuses, due à l'accumulation, dans le sang, de la bilirubine.

Iléon : partie terminale de l'intestin grêle, située entre le jéjunum et le coecum.

Lithiase : Maladie caractérisée par la présence de calcul dans un organe ou dans un canal excréteur.

Mutation : modification survenant dans la séquence de l'ADN d'une cellule et pouvant entraîner la disparition d'un caractère nouveau.

Nécrose : mort d'une cellule ou d'un groupe de cellules à l'intérieur d'un corps vivant

Ostéomyélite : maladie infectieuse grave, chronique ou aigue, du tissu osseux, le microbe responsable de cette maladie est le staphylocoque.

Oxyhémoglobine: combinaison instable d' Hb et d'O₂, qui donne sa couleur rouge vif au sang sortant des poumons.

Pneumonie : infection du poumon provoquée par une bactérie ou par un virus.

Polyglobulie : augmentation de la masse totale des globules rouges de l'organisme entraînant notamment une augmentation de la viscosité sanguine.

Polyurie : émission d'une quantité d'urine supérieur à la normale.

Prothrombine : substance contenant dans le sang et qui participe dans sa coagulation.

Répresseur: protéine qui dans les cellules vivants, empêche la production d'une enzyme lorsque celle-ci n'est pas utile.

Réticulocyte : globule rouge jeune, distinguée du globule rouge mature par une membrane plus grande et légèrement festonnée et par des restes intracellulaires d'ARN qui subitent après la perte du noyau.

Sac vitelin: l'une des annexes embryonnaire des vertébrés.

Séquestre : Fragment osseux non irrigué et dévitalisé siégeant dans un os ou dans un tissu périosseux.

Splénectomie : ablation chirurgicale de la rate.

Splénomégalie : augmentation du volume de la rate.

Système réticulo-endothéliale: système des phagocytes mononuclées.

Ulcère de jambe : Plaie persistante de la jambe, d'origine circulatoire est du le plus souvent à une insuffisance veineuse (accumulation du sang dans les veines).

INTRODUCTION

L'hémoglobine, le pigment rouge du sang, son abondance, et sa facilité d'isolement fait un objet de recherche depuis les temps anciens. A vrais dire, l'histoire de la chimie des protéines commence avec l'étude de l'hémoglobine. L'observation de cristaux d'hémoglobine est rapportée pour la première fois en 1840 par Friedrich Hunefeld, et en 1909 un atlas photographique de cristaux d'hémoglobine de plusieurs centaines d'espèces est publié par Edward Reichert et Amos Brown [1].

L'hémoglobine fut l'une des premières protéines dont la masse moléculaire a été déterminée avec précision, la première à être caractérisée par ultracentrifugation et la première à être associée à une fonction physiologique spécifique (le transport de l'oxygène) [1].

L'hémoglobine est une hémoprotéine contenant dans les globules rouges. Elle est synthétisée dans les érythroblastes de la moelle osseuse, et détruite dans le système réticulo-endothélial (moelle osseuse et rate) pour donner la bilirubine [1].

L'hémoglobine est un modèle protéique attrayant pour l'étude de la relation structure/fonction d'une macromolécule. Cependant, il est également intéressant d'observer que, chez un humain, le mauvais fonctionnement dû à un défaut héréditaire induit habituellement à une maladie qui peut attirer l'attention d'un médecin avisé et curieux. Ultérieurement, l'analyse moléculaire approfondie de l'hémoglobine anormale peut conduire à des déductions importantes concernant la relation structure/fonction de la molécule d'hémoglobine anormale et de la molécule d'hémoglobine normale. Aujourd'hui, la relation structure/fonction de la molécule d'hémoglobine est probablement mieux comprise que celle de n'importe quelle autre protéine [2].

L'étude de malades et l'examen en routine d'échantillon de sang humain par les méthodes biologiques a permis de découvrir des grands types d'anomalies constitutionnelles ou acquises qui conduiront soit à un dysfonctionnement de l'hémoglobine, soit à une anémie, soit au contraire à une polyglobulie.

Il existe des anomalies de la synthèse de la globine, des altérations du taux ou de l'interaction avec l'hémoglobine du 2,3-DPG et des anomalies de la synthèse ou des modifications chimiques de l'hème [2].

Dans ce travail, nous étudierons les propriétés de l'hémoglobine, sa structure et son mécanisme d'action, pour connaître les propriétés des hémoglobines anormales et leurs implications dans des maladies chez l'homme.

CHAPITRE I

Structure et fonction de l'hémoglobine

I.1. Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine est principale pigment du sang qui représente 88 % du volume des érythrocytes avec une masse moléculaire de 66000 [3].

C'est l'allemand Félix Houppe Seyler, qui le premier emploie le terme d'hémoglobine, molécule dont il étudie les propriétés optiques et chimiques. Prés d'un siècle plus tard, la méthode de diffraction des rayons X permet à Max Perutz de connaître la structure en trois dimensions de l'hémoglobine, tandis que John Kendrew découvre celle de la myoglobine. L'hémoglobine compte aujourd'hui les protéines les mieux connues [4,5,6].

L'hémoglobine est une molécule ayant la forme d'une balle et constituée de quatre sous-unités. Chaque sous-unité contient une chaîne peptidique de globine liée à un groupement hème (à noyau porphyrine). Les sous-unités sont maintenues ensemble par des interactions ioniques et hydrophobes et par des liaisons hydrogènes [7,8]. La molécule d'hémoglobine et ses sous-unités comptent principalement des acides aminés hydrophiles sur leurs surfaces. Ainsi, la molécule d'hémoglobine est apolaire à l'intérieur et polaire à l'extérieur. Ce qui la rend soluble dans l'eau. Mais imperméable à l'eau. Chaque sous-unité renferme une portion hème cachée à l'intérieur d'une poche apolaire [2].

Il existe 3 hémoglobines normales : A_1 , A_2 , et F qui diffèrent par la structure de leur chaîne de globine; ces hémoglobines contiennent toutes deux chaînes alpha qui sont couplées à deux chaînes soit bêta (HbA), soit delta (HbA_2), soit gamma (HbF). La molécule d'hémoglobine est constituée de quatre groupements prosthétiques, d'un pigment rouge appelé l'hème et d'une protéine globulaire appelée globine (Figure 1) [7].

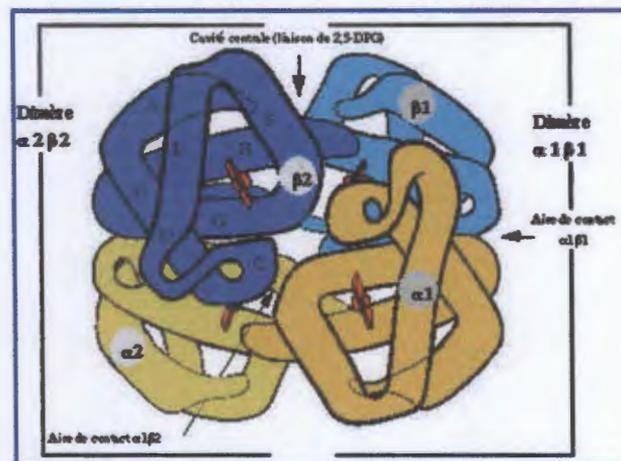


Fig. 1 : Structure de l'hémoglobine [9].

I.1.1. Structure de la globine

C'est la partie protéique de la chromoprotéine. C'est elle qui varie selon l'âge, l'espèce, et dans certaine maladies [10]. Les chaînes de globine sont divisées en deux groupes : les chaînes α et non α [11].

Toutes Hb humaines adultes comportent deux chaînes α couplés à :

- Deux chaînes β dans l'Hb adulte (HbA_1) majeure A_1 ($Hb = \alpha_2 \beta_2$).
- Deux chaînes γ dans l'Hb fœtale d'ailleurs hétérogène γ Gly et γ Ala ($HbF : \alpha_2 \gamma_2$).
- Ou deux chaînes δ dans l'Hb mineure adulte A_2 ($HbA_2 = \alpha_2 \delta_2$) [12].

Ces chaînes ont une homologie structurale :

- Les chaînes α : elles contiennent 141 aminoacides et l'extrémité N terminale est : valine – leucine – serine – proline.

- Les chaînes β : elles contiennent 146 aminoacides et l'extrémité N terminale est : valine – histidine - leucine – thréonine.
- Les chaînes γ : elles contiennent également 146 aminoacides et l'extrémité N terminale est : glycoline – histidine - phenylalanine – thréonine.
- Les chaînes δ : elles contiennent également 146 aminoacides et correspondent à des chaînes β légèrement modifiées.
- Les chaînes ϵ : elles sont rares et n'existent que dans les hémoglobines embryonnaires du type Gower [13].

On définit la structure de l'hémoglobine par :

I.1.1.1. La structure primaire

Comme toute substance protéique, elle est constituée par une chaîne polypeptidique composée par un certain nombre d'acides aminés unis par l'intermédiaire de liaisons peptidiques [14].

I.1.1.2. La structure secondaire

C'est l'enroulement hélicoïdal de certains segments de globine, chaque chaîne polypeptidique est constituée par une série de segments affectant une disposition hélicoïdale, ces différents segments hélicoïdaux étant unis les uns aux autres par de courts fragments curvilignes (coudes) [3,15].

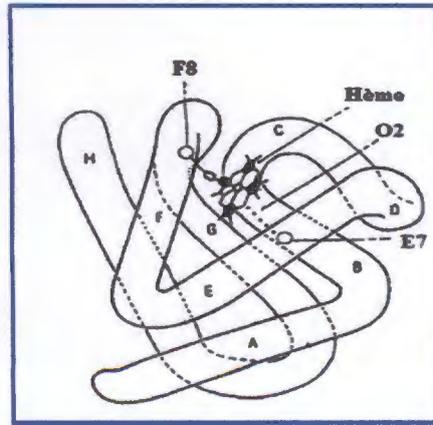
En allant de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale, on distingue huit segments hélicoïdaux, désignée par une lettre de A à H, et des zones interhélicoïdales portant le nom des deux hélices qui leur sont adjacents. À l'intérieur de chacun de ces segments les résidus sont numérotés d'après leur position facilitant ainsi la comparaison des séquences entre sous unités [16]. Les sous-unités Bêta renferment 8 hélices alpha et les sous unités alpha n'en contiennent que 7 (il n'y a pas d'hélice D) [2,1].

I.1.1.3. La structure tertiaire

C'est l'enroulement sur elle-même de chaque chaîne de globine, stabilisé par des liaisons entre acides aminés et ménageant une espace, appelée poche de l'hème dans le quel vient se loger l'hème [3]. Cette cavité présente la forme d'un V dont l'ouverture est partiellement occupée par l'hélice C et le segment CD, le plancher est formé par l'hélice B, G et H et les parois par les hélices E et F (figure 2) [16].

I.1.1.4. La structure quaternaire

Les quatre chaînes interagissent pour former une structure compacte qui est essentielle à l'activité fonctionnelle de la protéine [17,18]. Les chaînes polypeptidiques de l'Hb sont disposées de sorte qu'il s'établisse des interactions importantes entre les sous-unités différentes. L'interface α_1 - β_1 (et sont équivalent symétrique α_2 - β_2) concerne 35 résidus, tandis que l'interface α_1 - β_2 (et α_2 - β_1) concerne 19 résidus. Ces associations sont essentiellement de nature hydrophobe, bien que de nombreuses liaisons hydrogènes et plusieurs liaisons ioniques soient aussi impliquées. Par contre, les contacts entre les sous unités identiques, α_1 - α_2 et β_1 - β_2 , sont rares et de nature polaire. C'est pourquoi les sous-unités identiques font face, séparées par un cheval d'un diamètre de 20 Å environ [1].

Fig.2 : Structure de la chaîne β de la globine [15].

I.1.2. Structure de l'hème

Chacune des quatre sous-unité de l'hémoglobine lient un seul groupement hème par des liaisons non covalentes et c'est le site sur lequel chaque monomère de globine lie une molécule d'oxygène [1]. L'hème possède un noyau porphyrine et se lie à une chaîne peptidique de globine (dont elle forme le groupement prosthétique). Elle possède de nombreuses doubles liaisons (pour un totale de 11) qui lui confèrent une coloration rouge à cause de leur capacité d'absorption de la lumière [2].

La structure hétérocyclique de l'hème dérive d'une porphyrine ; ce dérivé est formé de quatre noyaux pyrrole (désignés par les lettres A à D) reliés par des ponts méthène (-CH=). La porphyrine de l'hème, avec son arrangement spécifique de quatre méthyles (-CH₃) en position 1, 3, 5 et 8 deux propionates (CH₂-CH₂-COOH) en 6 et 7 et deux vinyle (CH=CH₂) en 2, 4 substitués, est appelée protoporphyrine IX. L'hème est donc la protoporphyrine IX avec un atome de fer lié au centre. Dans le cas de l'hémoglobine l'atome de fer reste normalement sous la forme de réduction Fe (II) (ferreux) que l'hème soit oxygéné (il fixe l'oxygène) ou non [14,1].

L'atome du Fe dans l'Hb désoxygénée établit 5 liaisons de coordinence avec des atomes d'azote disposés en pyramide carrée : quatre atomes de la porphyrine et un atome d'une chaîne latérale His de la protéine. Après oxygénation, l'oxygène se lie au Fe (II) du côté opposé à l'anneau porphyrinique par rapport au ligand His, ce qui fait que le Fe (II) se trouve coordonné au centre d'un octaèdre, c'est-à-dire les ligands occupent les six sommets d'un octaèdre dont le centre est occupé par l'atome de Fer (figure 3) [1].

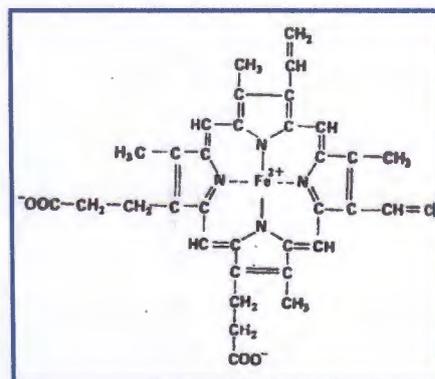


Fig. 3. Structure de l'hème [2].

I.1.3. Liaison hème-chaîne polypeptidique

La structure tertiaire de chaque polypeptide de la globine ménage à la surface une crevasse, appelée la « poche de l'hème », dans laquelle se loge la molécule d'hème dont la configuration est plane. L'attache de cette molécule à la chaîne polypeptidique se fait d'une part par liens établis entre les chaînes latérales de l'acide propionique de l'hème et le polypeptide, et d'autre part par les deux valences libres dont dispose l'atome de Fer : l'une fixera directement le Fer à la chaîne polypeptidique par un résidu histidine appelée résidu « proximal » (F8), et l'autre intervient sur la face opposée de la molécule d'hème pour fixer une molécule d'oxygène. Par le truchement de cette dernière, le fer établit un lien secondaire avec un autre résidu histidine, le résidu « distal » (E7) [1].

I.2. Fonction de la molécule d'hémoglobine

L'hémoglobine permet le transport de l'oxygène dans les tissus quand la quantité, où plus précisément la pression partielle d'O₂, est faible dans le sang. Elle sert également à transporter le gaz carbonique des organes (muscles, cœur,...etc.) vers les poumons [19,20].

I.2.1. Transport de l'O₂

En périphérie, l'oxygène peut être reçu par des capteurs protéiques: c'est le cas de la myoglobine et de l'hémoglobine fœtale, qui toutes deux ont une affinité pour l'oxygène plus grande que celle de l'hémoglobine A [21].

La molécule transporteuse d'oxygène du sang veineux pulmonaire doit être saturée en O₂ à une pression pO₂ de 100 mm Hg, mais elle doit transporter une quantité significative si non la plus grande partie de cet oxygène lorsqu'elle atteint les tissus périphériques, où la pO₂ capillaire ne descend au delà de 20 mm Hg. De plus la molécule porteuse d'oxygène dans le sang doit reprendre la quantité maximale d'O₂ avec une augmentation limitée de la pO₂ (c'est-à-dire jusqu'à 100 mm Hg) lorsqu'elle retourne aux poumons. De telles exigences ne peuvent être satisfaites clairement par une courbe hyperbolique (comme de la myoglobine) mais elles requièrent une courbe sigmoïdale de dissociation d'O₂ [2].

Cette différence est due au fait que l'hémoglobine est un tétramère dans les 4 hèmes ne sont pas indépendants, car l'oxygénation de l'un d'eux favorise celle des autres (Qui nécessite ainsi une énergie moindre).

Cette interaction ne se fait pas indirectement car les hèmes sont trop loin les uns aux autres (environ 30 Å), mais par l'intermédiaire de la structure quaternaire de l'hémoglobine; en effet, la structure quaternaire doit être intacte pour que l'on ait cet "effet coopératif" entre les hèmes, et une hémoglobine pathologique (par anomalie de la répartition des chaînes) ou dénaturée se comporte comme la myoglobine ; en outre les études aux rayons X ont permis de constater effectivement lors de la transformation [Hb]₄ ↔ [HbO₂], un changement de conformation de la molécule [10], c'est-à-dire la transformation entre la forme R qu'a une haute affinité pour l'O₂, et la forme T à faible affinité pour l'O₂ [22], que l'on appelé "transition allostérique ", et qui n'a lieu qu'avec une hémoglobine dont la saturation quaternaire et native [10].

I.2.1.1. Courbe de saturation en hémoglobine

La relation entre la pO₂ et le pourcentage de saturation de l'hémoglobine n'est pas linéaire, un fait d'extrême importance physiologique. Le doublement de la pO₂ n'entraîne pas le doublement de la saturation de l'hémoglobine [23].

La relation a la forme d'une sigmoïde connue sous le nom de courbe de dissociation (ou de saturation) de l'hémoglobine. A son extrémité supérieure, entre 60 et 100 mm Hg de pO₂, la

courbe est en plateau. Dans cette étendue de variation de la pO_2 , l'augmentation de la pO_2 entraîne peu de changement de la saturation. Par contraste entre 0 et 60 mm Hg, un faible changement de pO_2 a beaucoup d'effet sur la saturation de l'hémoglobine; ce qui correspond à la partie abrupte de la courbe. Tant le plateau supérieur que la partie abrupte de la courbe sont importants en physiologie (Figure 4) [23].

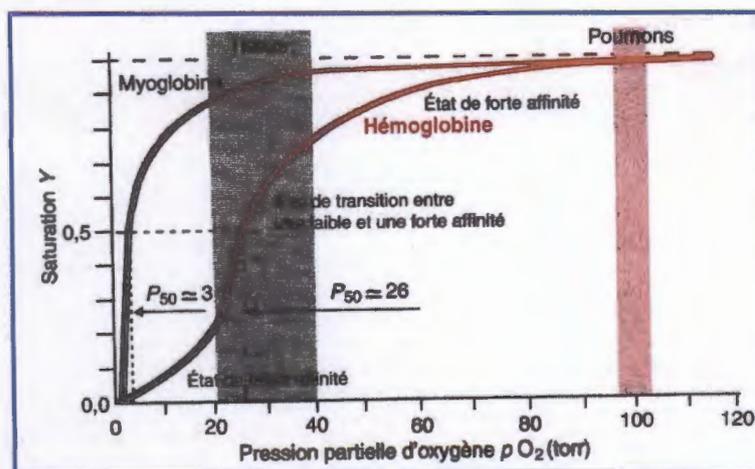


Fig.4: Courbe de saturation de l'Hb en l'oxygène [25].

I.2.1.2. Les deux états de l'hémoglobine

Lors de la transition de l'oxy à la désoxyhémoglobine, de profonds changements structuraux prennent place en deux des quatre régions de contact (le contact $\alpha_1\beta_2$ et le contact identique $\alpha_2\beta_1$) mais non pas au niveau des autres contacts (le contact $\alpha_1\beta_1$ et le contact identique $\alpha_2\beta_2$). De plus, le couple $\alpha_1\beta_1$ effectue par rapport à l'autre couple une rotation de 15° . Certains atomes de surface entre ces couples subissent des déplacements pouvant aller jusqu'à 6 \AA (Figure 5) [19].

Dans l'oxyhémoglobine, les résidus carboxy-terminaux des quatre chaînes ont une liberté de rotation presque complète. Dans la désoxyhémoglobine, par contre, ces groupes terminaux sont fixés. Les carboxylates terminaux et les chaînes latérales des résidus C-terminaux participent à des liaisons salines (interaction électrostatique) qui assurent la cohésion du tétramère. La désoxyhémoglobine est une molécule plus tendue, plus contrainte que l'oxyhémoglobine en raison de la présence de ces huit liaisons salines additionnelles. La structure quaternaire de la désoxyhémoglobine est dénommée forme T (tendue) ; celle de l'oxyhémoglobine, forme R (relâchée). Les désignations R et T sont habituellement utilisées pour décrire les structures quaternaires alternatives d'une protéine allostérique, la forme T ayant la plus faible affinité pour le substrat (Figure 5) [19,24].

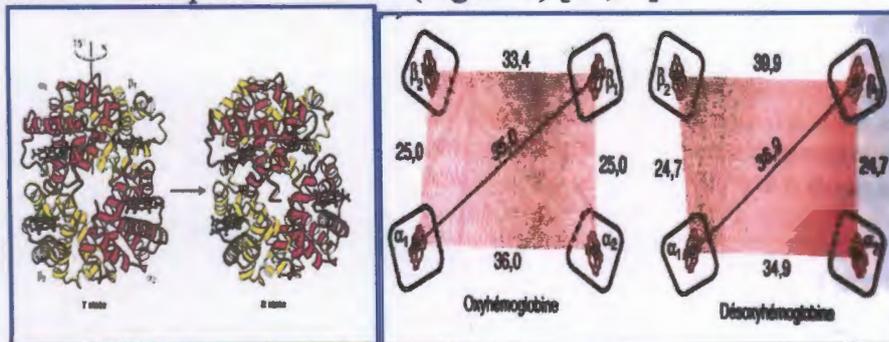


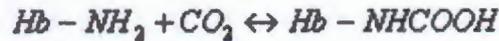
Fig.5: Les transformations de l'Hb lors de l'oxygénation [25].

I.2.2. Transport du dioxyde de carbone

Tout en étant un transporteur d'O₂, l'hémoglobine joue un rôle important dans le transport du CO₂ par le sang [1].

L'hémoglobine facilite le transport du CO₂ des tissus vers les poumons pour expiration. L'hémoglobine peut lier directement le CO₂ lorsque l'oxygène est libéré et environ 15 % du CO₂ transporté dans le sang est directement transporté sur la molécule d'hémoglobine [4].

La combinaison du CO₂ à l'Hb se fait non avec l'hème mais avec la globine et plus précisément avec les 4 acides aminés N-terminaux qui sont des valines [26].



Cependant, tandis que le CO₂ est absorbé dans le sang, l'anhydrase carbonique érythrocytaire catalyse la formation de l'acide carbonique. L'acide carbonique se dissocie rapidement en bicarbonate et en proton; l'équilibre est vers la dissociation. Afin d'éviter l'extrême danger d'accroître l'acidité du sang, il doit exister un système tampon pour absorber ce proton en excès [26,27].

L'hémoglobine lie 2 protons [2] sur les chaînes latérales des histidines et des cystéines de la globine [4] pour 4 molécules d'oxygènes perdues et dote ainsi le sang d'un important pouvoir tampon. Dans les poumons, le processus est renversé; lorsque l'oxygène se lie à l'hémoglobine désoxygénée. Les protons sont libérés et se lient au bicarbonate pour diriger ce bicarbonate vers l'acide carbonique. A l'aide de la très efficace anhydrase carbonique, l'acide carbonique forme le CO₂ qui est expiré. Ainsi, la liaison de l'oxygène force l'expiration du CO₂, ce phénomène réversible est appelé " l'effet Bohr" (Figure 6) [2].

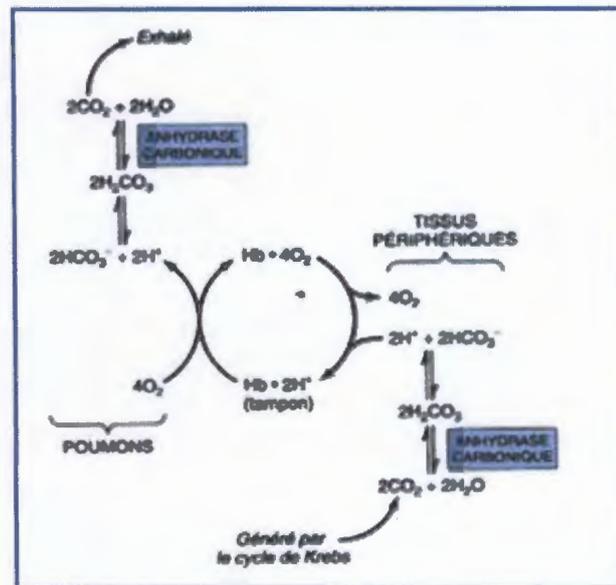


Fig. 6 : L'effet Bohr [2].

• Facteurs modifiants l'affinité de l'Hb pour l'O₂

-Influence du pH sur l'oxygénation de l'Hb

L'abaissement du pH diminue l'affinité de l'Hb pour l'O₂, il en va de même avec l'augmentation de la concentration du CO₂ à pH constant (Figures 7 et 8) ; l'effet Bohr. Ainsi, l'oxy-Hb libère plus rapidement son oxygène dans les tissus lorsqu'un métabolisme intense ou un phénomène pathologique abaisse le pH ou augmente la concentration du CO₂.

Par ailleurs, en présence de fortes pressions partielles d'O₂ dans les alvéoles pulmonaires, l'Hb libère H⁺ et CO₂; c'est l'effet Haldane [26].

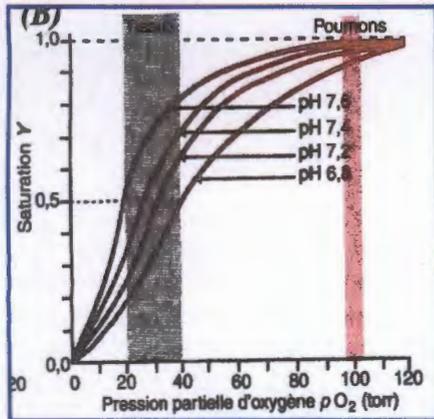


Fig. 7 : Effet du pH sur la saturation de l'Hb par l'O₂ [1].

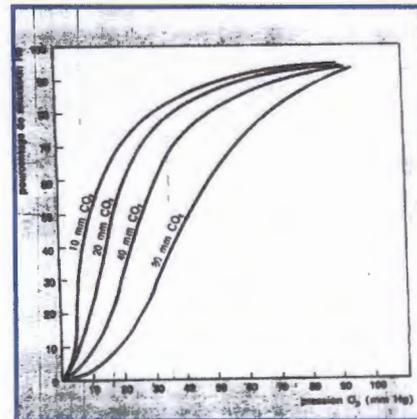


Fig. 8 : Effet de la CO₂ sur la saturation de l'Hb par l'O₂ [25].

- Influence du 2,3-DPG sur l'oxygénation de l'hémoglobine

Le 2,3-DPG est un produit intermédiaire de la glycolyse, qui se trouve à concentration élevée dans les érythrocytes, soit environ 5 millimolaire, ce qui équivaut à la concentration normale du tétramère hémoglobinique à l'érythrocyte.

La synthèse de 2,3-DPG se produit grâce à la transformation du 1,3-DPG, un triose par la diphosphoglycérate mutase; le 1,3-DPG provient lui-même soit de la voie principale de la glycolyse du glucose, soit du shunt des pentoses, en route vers la formation ultime d'acide purique et l'acide lactique [21].

L'affinité de l'HbA et F pour l'O₂ est plus faible dans les globules rouges qu'elle ne l'est en solution. Cet effet est dû à un phosphate organique, le 2,3-DPG, qui diminue l'affinité de l'Hb pour l'O₂ [17], (en déplaçant vers la droite la courbe de saturation en oxygène) [21] en se liant molécule à molécule à la desoxy Hb mais pas à l'oxy Hb, ce qui est en faveur de l'oxygénation des tissus. En l'absence de 2,3-DPG, l'Hb est un transporteur peu efficace qui ne libère que 8 % de son O₂ (Figure 9 et 10) [1].

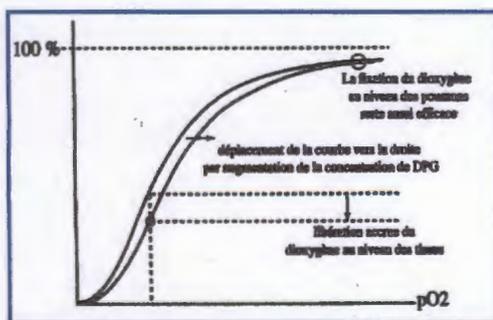


Fig.9 : Effet du 2,3-DPG sur la saturation de l'Hb par l'O₂ [15].

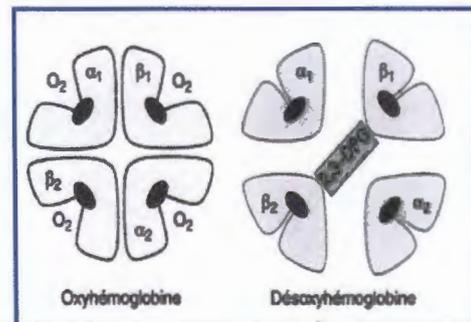


Fig.10 : le 2,3-DPG et l'Hb au cours des échanges d'O₂ [21].

L'étude de la structure tridimensionnelle du tétramère de désoxyhémoglobine A y a révélé la présence d'une poche centrale où peut se fixer le 2,3-DPG (Figure 11). Ce dernier, très anionique, y entre en interaction avec trois résidus chargés positivement de chaque chaîne β , l'histidine 2, la lysine 82, et l'histidine 143, stabilisant ainsi la désoxyhémoglobine, la cavité se contracte et le 2,3 DPG est expulsé lors de la fixation de l'O₂. Dans la cavité de la désoxyhémoglobine F (Figure 12), il n'y a que 2 résidus chargés positivement. En effet dans la chaîne γ de l'hémoglobine F, l'histidine 143 présente dans la chaîne β de l'hémoglobine A

est substitué par une sérine et il y a 2 charges positives de moins. La liaison entre le 2,3-DPG et l'hémoglobine F est donc moins forte que la liaison entre le 2,3-DPG et l'Hb A est l'affinité pour l'O₂ de l'HbF est donc plus grande que celle de l'HbA (Figure 13) [25].

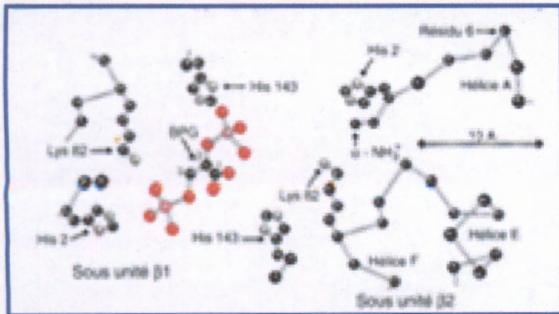


Fig. 11 : Modèle de liaison du 2,3-DPG à la desoxy HbA [17].

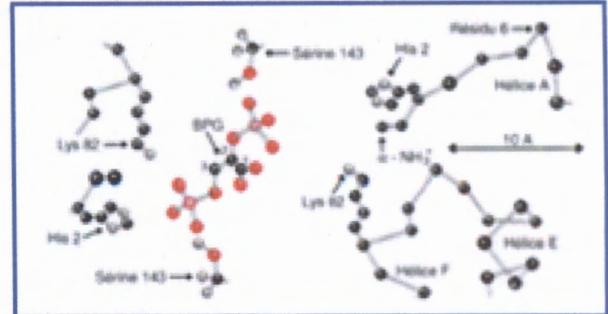


Fig.12: Modèle de liaison du 2,3-DPG à la desoxy HbF [17].

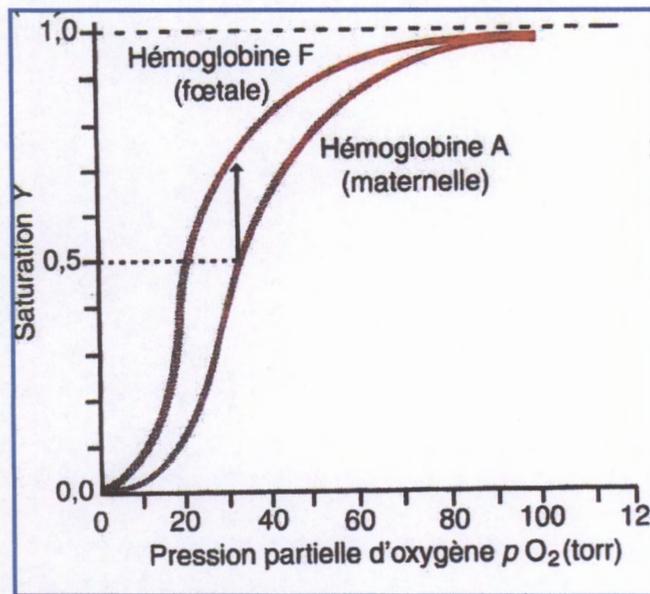


Fig. 13 : L'affinité de l'HbA et de l'HbF pour l'O₂ [17].

CHAPITRE II

Ontogenèse et métabolisme de l'hémoglobine

II.1. Ontogénèse des variantes normales de la Globine

Une connaissance récente dont l'importance est primordiale est la notion de pluralité des hémoglobines. Le pigment respiratoire n'est pas une substance unique, il existe toute une série d'hémoglobines normales qui se distinguent non par l'hème qui est identique dans tous les cas, mais par la globine dont la structure est différente. Le fœtus possède une hémoglobine particulière, l'hémoglobine F qui diffère de l'hémoglobine adulte par un dimère constitué par des chaînes particulières sous le nom de chaîne gamma, l'autre dimère est constitué par des chaînes α identiques à celle de l'hémoglobine adulte, la formule de l'hémoglobine F est donc $\alpha_2\gamma_2$, cette hémoglobine fœtale [12] toujours présente au taux de 75 à 80 % chez le nouveau-né disparaît dans les 5 à 6 premiers mois pour ne plus substituer qu'à l'état de traces dont le taux est toujours inférieur à 2%. Il existe une fraction minoritaire associée à l'hémoglobine A_1 , la fraction A_2 retrouvée à un pourcentage de 2 à 3 %, cette hémoglobine normale s'identifie par deux chaînes particulières, les chaînes delta associées à 2 chaînes alpha, sa formule est donc $\alpha_2\delta_2$ [14].

A côté des ces trois hémoglobines normales : l'hémoglobine A_1 , l'hémoglobine F et l'hémoglobine A_2 , on connaît trois fractions normales d'importance mineure: les hémoglobines Gower I, Gower II, et Portland. Les hémoglobines Gower sont caractéristique de la période embryonnaire et disparaissent vers le 3^{ème} mois de la vie intra-utérine. L'hémoglobine Gower II se caractérise par l'association de deux chaînes α et de deux autres chaînes particulières dénommées chaînes epsilon (structure $\alpha_2\epsilon_2$). Quand à la fraction Portland par fois retrouvée à un très faible pourcentage chez le nouveau-né, elle se caractérise par l'association de deux chaînes ζ et de deux chaînes γ (structure $\zeta_2\gamma_2$) (Figure 14) [14, 28,29].

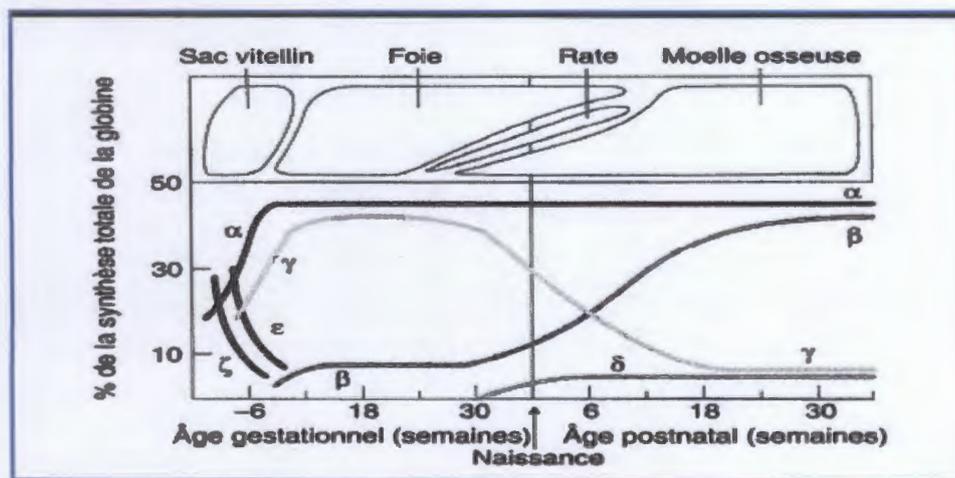


Fig. 14: Evolution ontogénique de la synthèse des chaînes de globine [30].

Il existe donc trois hémoglobines normales bien identifiées, les hémoglobines A_1 , A_2 et F qui peuvent se retrouver chez tout sujet normal dans des proportions qui varient avec l'âge du sujet. A partir de l'âge de 6 mois, l'hémoglobine A_1 représente 95 à 98% de la totalité du pigment. La fraction A_2 représente 2 à 3 % de la totalité, l'hémoglobine F est absente ou retrouvée à un taux inférieur à 2 % (Tableau 1) [14].

Tableau 1 : Différents types d'hémoglobines humaines [30].

Hb embryonnaires	Hb fœtale	Hb adulte
Hb Gower1 ($\zeta^2 \epsilon^2$) Hb Gower2 ($\alpha^2 \epsilon^2$) Hb Portland ($\zeta^2 \gamma^2$)	HbF ($\alpha^2 \gamma^2$)	HbA ($\alpha^2 \beta^2$) HbA2 ($\alpha^2 \delta^2$)

II.1.1. Identification des variétés d'Hb normales

Les différentes hémoglobines normales peuvent être distinguées par diverses méthodes. Les deux plus employées en pratique sont [22] :

II.1.1.1. L'électrophorèse de l'hémoglobine

L'étude de l'hémoglobine se fait grâce à l'électrophorèse sur acétate de cellulose en milieu alcalin : on sépare ainsi dans un champ électrique les hémoglobines A₁, A₂ et F selon leur charge (Figure 15) [30].

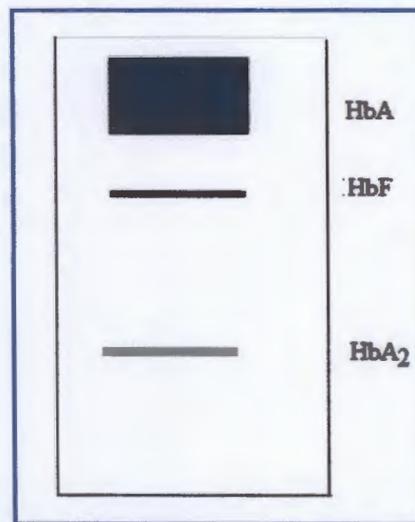


Fig. 15: Electrophorèse de l'hémoglobine normale [30].

II.1.1.2. L'étude de résistance à la dénaturation alcaline

Qui permet de doser l'hémoglobine F, très résistante aux pH alcalins [22].

II.2. Biosynthèse et catabolisme de l'hémoglobine

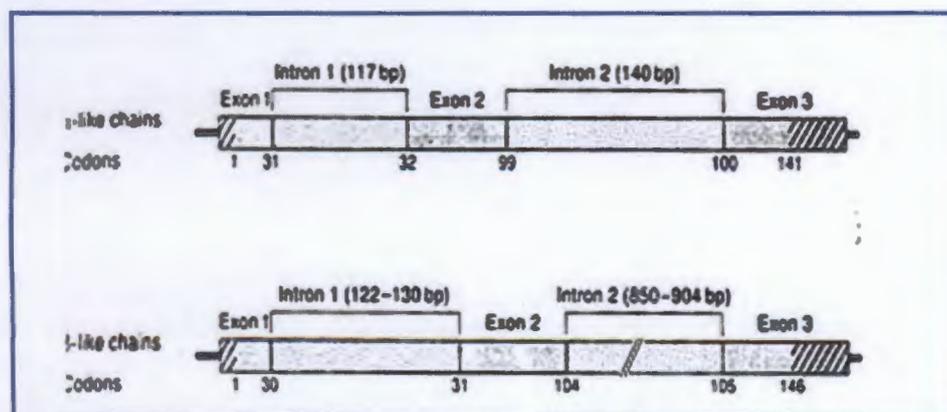
II.2.1. Biosynthèse de l'hémoglobine

II.2.1.1. Biosynthèse de la globine normale

La synthèse de la globine est semblable à toute synthèse protéique. Elle est stimulée par l'hème, d'où une synchronisation de synthèse des parties héminiques et globiniques de l'hémoglobine. D'autre part, il existe un équilibre entre la production de chaînes α /non α est normalement égale à 1 [30].

II.2.1.1.1. Génétique de la synthèse de la globine

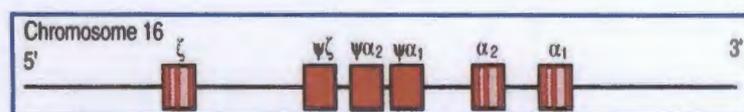
Le génome possède une famille de gènes de globine regroupés en deux complexes: le complexe α et le complexe β . Tous les gènes de globine sont constitués de trois exons séparés par deux introns, leur expression est régulée au cours de l'ontogénèse et leur ordre d'expression étant identique à leur ordre sur les chromosomes (Figure 16) [25].

Fig. 16: Organisation des gènes des locus α et β [9].

II.2.1.1.1. La famille des gènes des α -globines

Cette famille est localisée sur la partie distale du bras court du chromosome 16 où elle occupe environ 30 Kb. Le gène ζ , le plus télomérique est le premier exprimé durant l'embryogenèse, les gènes α_2 et α_1 sont exprimés dès la vie fœtale et continueront à fonctionner durant la vie adulte. Les séquences exoniques des gènes α_2 et α_1 sont identiques, ainsi que de leur premier intron. Cette homologie de séquence serait le résultat de l'évolution concertée par conversion génique. Les gènes α_1 et α_2 sont eux-mêmes insérés dans deux régions de forte homologie, d'une taille de 4 Kb, détaillées en 3 boîtes X, Y, Z. [30,31].

Trois pseudogènes, $\psi\epsilon$, $\psi\alpha_2$, $\psi\alpha_1$, s'intercalent entre ζ et α_2 . Une région cis-régulatrice a été identifiée à 40 Kb en amont de ζ ; nommée HS40, elle contrôle l'expression des gènes ζ et α . Le phénomène de commutation des gènes (le switch), c'est-à-dire le passage de l'expression du gène ζ à celle des gènes α , au début de la vie fœtale, n'est pas encore clairement décrypté (Figure 17) [30].

Fig. 17: Organisation des gènes α globine [17].

II.2.1.1.1.2. La famille des gènes des β -globines

La famille des β globines s'étend, elle, environ 50 Kb à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11. Le gène ϵ , le plus en 5' du complexe, est le premier à être exprimé durant la vie embryonnaire. Les gènes $\text{G}\gamma$ et $\text{A}\gamma$ s'expriment durant la vie fœtale (Hémoglobine F: $\alpha_2\gamma_2$), l'adulte présentera normalement moins de 1% d'hémoglobine F. Leur séquences exoniques sont identiques à une position près: le codon 136 (glycine pour la chaîne $\text{G}\gamma$ et l'alanine pour la chaîne $\text{A}\gamma$). A nouveau-né, l'évolution concertée est évoquée pour expliquer le maintien d'une si forte homologie. Entre les paires $\text{G}\gamma/\text{A}\gamma$ et δ/β est localisé un pseudogène de type β ($\psi\beta$). L'expression du gène β commence dès la vie fœtale [30] (la douzième semaine de la grossesse [25]) et atteindra son plateau d'expression quelque mois après la naissance. Le gène δ , dont l'expression débute seulement après la naissance est faiblement transcrit. Il n'intervient que pour 2 à 3 % des tétramères (hémoglobine A_2 : $\alpha_2\delta_2$). De 6 à 20 Kb en amont du gène ϵ , quatre sites, HS1 à HS4 constituent la région cis-régulatrice distale, ou LCR (Locus Control Region), du complexe β . La commutation des gènes de la famille β , sous le contrôle des éléments

LCR entres autres, se fait en deux étapes : ϵ vers $G\gamma$ et $A\gamma$, au début de la vie foetale, β et δ dans la période périnatale (Figure 18) [30].



Fig. 18: Organisation des gènes β globine [17].

II.2.1.2. Biosynthèse de l'hème

L'hème est le groupement prosthétique commun aux diverses hémoglobines (alors que la globine varie d'une hémoglobine à l'autre). Il comporte une molécule de protoporphyrine et un atome de Fer [12].

La synthèse se fait dans les mitochondries des érythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies [22].

La synthèse de l'hème nécessite uniquement du glycolle et de l'acide acétique : ces deux précurseurs rendent compte de tous les atomes du noyau porphyrine.

La mesure de l'intensité du marquage des différents carbones de la porphyrine après incubation des érythrocytes de Canard avec $^{14}CH_3 - COOH$ et $CH_3 - ^{14}COOH$ a montré que l'introduction des carbones de l'acétate devait se faire après transformation en Succinyl-Coenzyme A (composé asymétrique) par l'intermédiaire du cycle de Krebs [2].

Le mécanisme de la formation du noyau porphyrinique a été élucidé essentiellement par la découverte du porphobilinogène et la description de la biosynthèse de l'acide δ -aminolévulinique et du cycle de Shemin [11].

II.2.1.2.1. Etapes de la biosynthèse

II.2.1.2.1.1. Biosynthèse de l'acide δ -aminolévulinique

L'acide δ -aminolévulinique se forme par condensation du glycolle avec le Succinyl-Coenzyme A [11].

Le pyridoxal phosphate (PALP, dérivé de la vitamine B6 [7]) est nécessaire pour activer la glycine. Le pyridoxal réagit probablement avec la glycine pour former une base de Schiff grâce à laquelle le carbone α (alpha) de la glycine peut se combiner au carbone du groupement carbonyle du Succinate. Le produit de condensation entre le Succinyl-CoA et la glycine est l'acide α -amino- β -cétoadipique qui est rapidement décarboxylé pour former l'acide δ -aminolévulinique (AmLev). Cette étape est catalysée par AmLev synthase. Cette enzyme contrôlerait le taux de biosynthèse des porphyrines dans le foie des mammifères.

La synthèse de l'acide aminolévulinique se fait dans les mitochondries (Figure 19) [2].

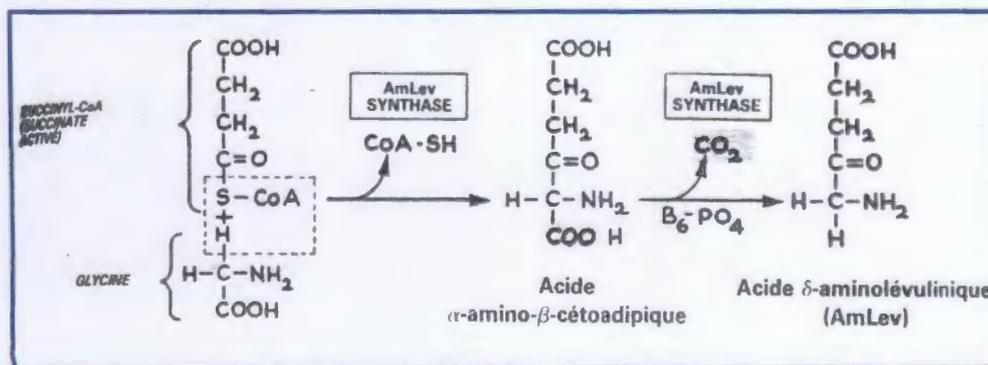


Fig. 19: Formation de l'acide δ -aminolévulinique [2].

De la mitochondrie vers le cytosol

Le δ -aminolévulinique quitte la mitochondrie pour pénétrer dans le cytoplasme [2].

II.2.1.2.1.2. Formation du porphobilinogène

Dans le cytoplasme deux AmLev sont condensées par AmLev déshydratase pour former deux molécules d'eau et une de porphobilinogène (Figure 21). AmLev déshydratase (très répondeu notamment dans les tissus animaux [2]) contient du Zn et elle est sensible à l'inhibition par le Plomb [7].

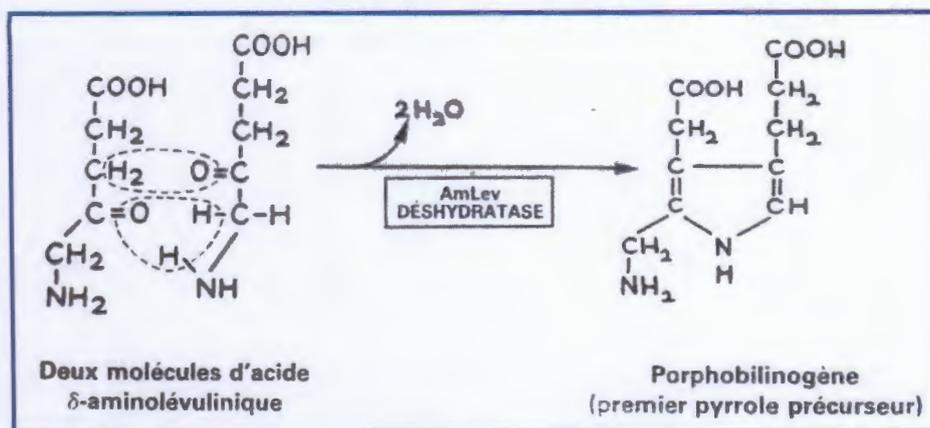


Fig. 20: Formation du porphobilinogène [4].

II.2.1.2.1.3. Condensation du porphobilinogène en noyau tetrapyrrolique

Les étapes qui conduisent du porphobilinogène aux porphyrines sont moins bien connues que les précédentes et certains points restent encore obscurs [11].

La formation d'un dérivé tetrapyrrolique (une porphyrine), a lieu grâce à la condensation de quatre dérivés monopyrrolique provenant du porphobilinogène. Dans chaque cas, le carbone porteur de la fonction aminée (carbone alpha de la glycine) présente dans la molécule de porphobilinogène devient l'un des quatre carbone méthylénique (Alpha, Bêta, Gamma, et Delta) qui relie les quatre dérivés monopyrrolique en un seul dérivé tetrapyrrolique. Un simple chauffage en milieu acide suffit à transformer le porphobilinogène en une porphyrine. Mais dans les tissus, cette transformation est catalysée par des enzymes spécifiques [2,32].

On indique que seules les porphyrines de type I et III existent dans la nature. On peut aussi présumer que les isomères de type III sont les plus abondants, car les porphyrines de grande importance biologique tel l'hème et les cytochromes, sont toutes les isomères de type III [2].

Encore aujourd'hui, le détail des étapes conduisant à la formation des uroporphyrinogènes à partir de la condensation des porphobilinogènes demeure obscur. La formation de l'uroporphyrinogène III à partir du porphobilinogène, intermédiaire obligatoire dans la biosynthèse de l'hème, catalysé par une interaction complexe de deux enzymes. L'uroporphyrinogène synthase (aussi appelée porphobilinogène désaminase) condense le porphobilinogène en uroporphyrinogène I *in vitro*. Cependant, si l'uroporphyrinogène III cosynthase (inactivé rapidement à 60 °C [33]) est présente, l'interaction entre ces deux enzymes amène la formation de l'uroporphyrinogène III plutôt que l'isomère symétrique uroporphyrinogène I. Dans des conditions normales, l'uroporphyrinogène formé est presque exclusivement l'isomère III. Dans certaines porphyries, les isomères de type I des porphyrinogènes sont aussi formés en grande quantité [2].

Notons que ces deux uroporphyrinogènes ont des anneaux pyrroliques reliés par des ponts méthylénique [2] et ne diffèrent entre eux que par l'inversion du 4^{ème} pyrrole (il faut signaler que la condensation non enzymatique en milieu acide conduit préférentiellement au type III) [11].

Ces composés (comme le sont tous les porphyrinogènes) sont incolores. Cependant, les porphyrinogènes sont facilement auto-oxydés en leurs porphyrines respectives. Dans le cas d'uroporphyrinogène III, ces oxydations sont catalysées par la lumière et par les porphyrines qui sont formées (Figure 21) [2].

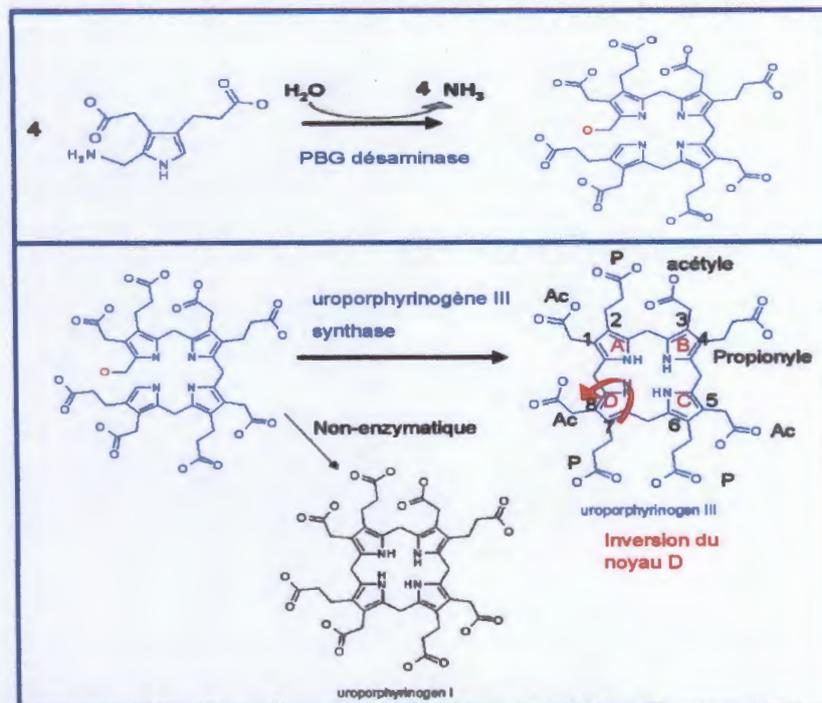


Fig.21 : Condensation du porphobilinogène en noyau tetrapyrrolique [33].

II.2.1.2.1.4. Passage des uroporphyrinogènes aux autres porphyrinogènes et aux porphyrines correspondantes

Le passage des uroporphyrinogènes aux uroporphyrines se fait par une triple déshydrogénation qui transforme les chaînes CH₂ interpyrroliques en CH et entraîne un remaniement des doubles liaisons [11].

L'uroporphyrinogène III se transforme en coproporphyrinogène III par décarboxylation de tous les groupements acétate (A) qui devient ainsi des groupements méthyle (M). La réaction est catalysée par l'uroporphyrinogène décarboxylase; enzyme capable de transformer aussi l'uroporphyrinogène I en coproporphyrinogène I. Le coproporphyrinogène III entre alors dans les mitochondries où il est transformé en protoporphyrinogène III puis en protoporphyrine III. Cette conversion se ferait en plusieurs étapes [2].

Au niveau des 1^{er} et 2^{ème} pyrroles une enzyme mitochondriale, la coproporphyrinogène oxydase, catalyse la décarboxylation et l'oxydation des deux chaînes latérales propioniques qui sont ainsi transformées en groupes vinyles pour former le protoporphyrinogène. Cette enzyme ne peut agir que sur un coproporphyrinogène de type III, ce qui expliquerait pourquoi on ne trouve pas de protoporphyrine de type I dans la nature.

L'oxydation du protoporphyrinogène sera catalysée par la protoporphyrinogène oxydase dans le foie des mammifères.

La conversion coproporphyrinogène en protoporphyrine requiert la présence d'oxygène moléculaire.

La transformation des restes propioniques en vinyles, sous l'action de la coproporphyrinogène-oxydase, comporte probablement une hydroxylation β (\rightarrow $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$), suivie d'une décarboxylation et une déshydratation simultanées (Figure 22) [11].

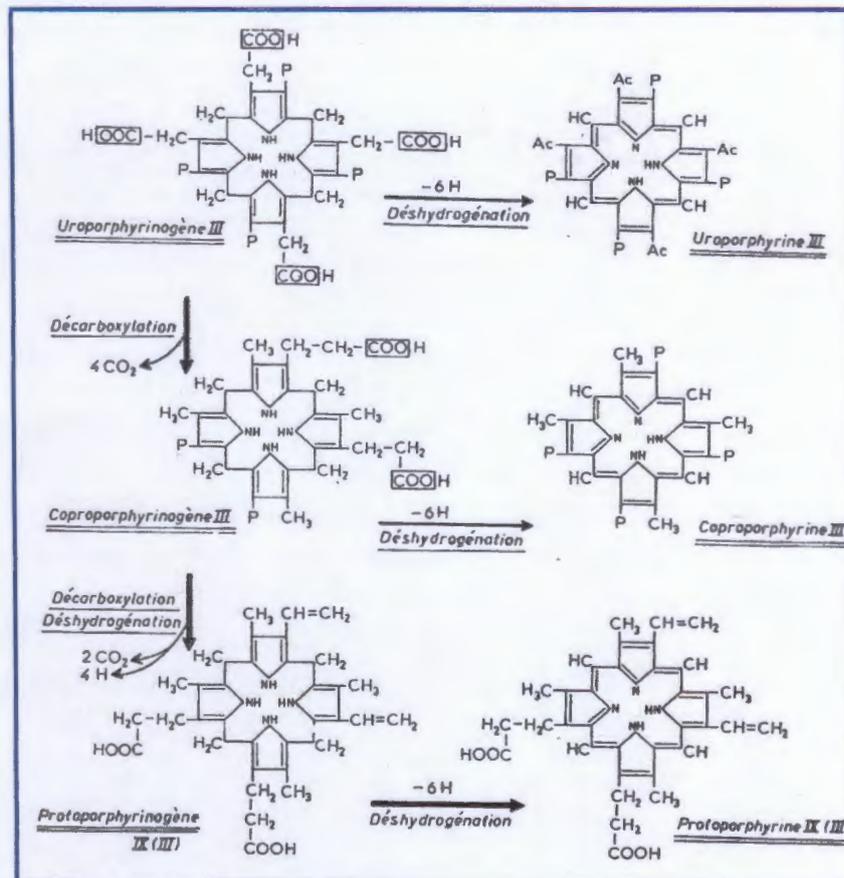


Fig.22 : Formation de la protoporphyrine III à partir de l'uroporphyrinogène III [33,34].

II.2.1.2.1.5. Formation de l'hème

Pour compléter la synthèse de l'hème, il y a inclusion de Fer ferreux dans la protoporphyrine au cours d'une réaction catalysée par l'hème synthase ou Ferro-chelatase que l'on a pu extraire du foie et des hématies d'oiseaux. Cette enzyme exige des conditions anaérobies (présence de groupes SH nécessaire à l'activité, maintien du Fer à l'état ferreux) (Figure 23) [4].

Cette réaction peut se faire facilement sans la présence d'enzyme, mais elle est plus rapide en présence de préparation tissulaire. En présume que les enzymes des tissus activent l'incorporation du Fer [2].

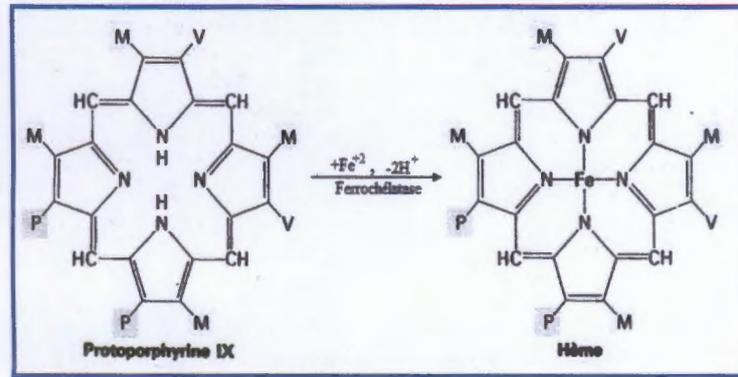


Fig. 23: Formation de l'hème [35].

Les porphyrinogènes décrits précédemment sont des porphyrines réduites, incolores, contenant six (6) atomes d'hydrogène de plus des porphyrines colorées correspondantes. A l'heure actuelle, il semble bien que les porphyrines réduites (porphyrinogènes), et non pas les porphyrines correspondantes, soient les vrais intermédiaires impliquées dans la biosynthèse de la porphyrine et de l'hème [2].

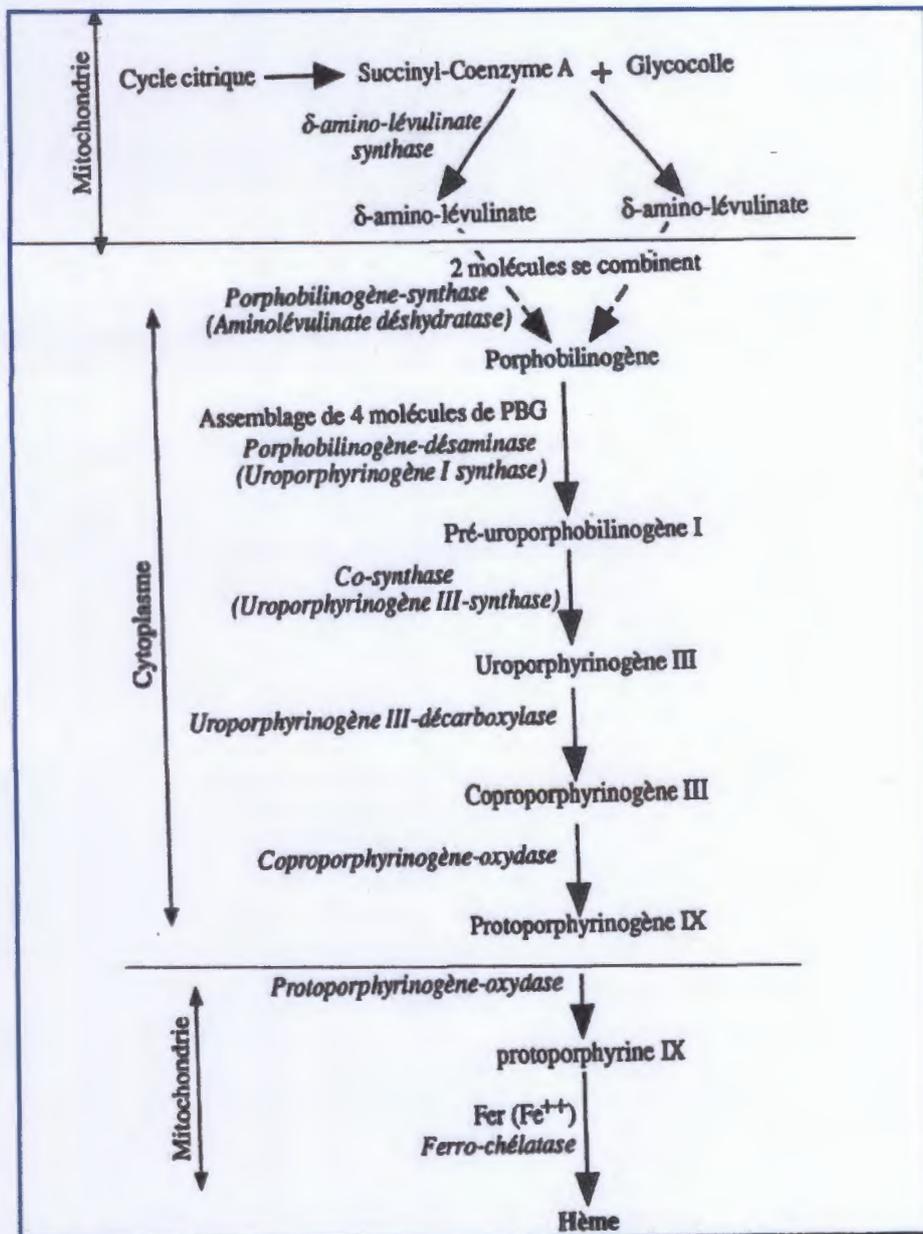


Fig.24 : étapes de la biosynthèse de l'hème [36].

• **Coordination de la synthèse de l'hème et de la globine**

Les chaînes peptidiques des globines sont synthétisées au niveau des ribosomes dans le cytoplasme. L'hème qui quitte la mitochondrie pour rejoindre la chaîne de globine et former un monomère d'hémoglobine. Quatre monomères s'assemblent pour former une molécule d'hémoglobine tétramérique [7].

L'hème contrôle sa propre synthèse en inhibant la δ -aminolévinolate synthétase et en réprimant sa synthèse. La régulation de la synthèse de la globine s'exercerait de la façon suivante : l'hème réagirait avec les chaînes α naissantes en favorisant leur terminaison et leur libération ; puis les chaînes α libérées réagirait à leur tour avec les chaînes β naissantes et permettraient leur achèvement et leur libération. L'utilisation continue de l'hème dans ce processus maintient la concentration de l'hème libre à un niveau bas, ce qui favorise la synthèse de la δ -aminolévinolate synthétase (et son action) et assure la coordination entre les deux systèmes (Figure 25) [23].

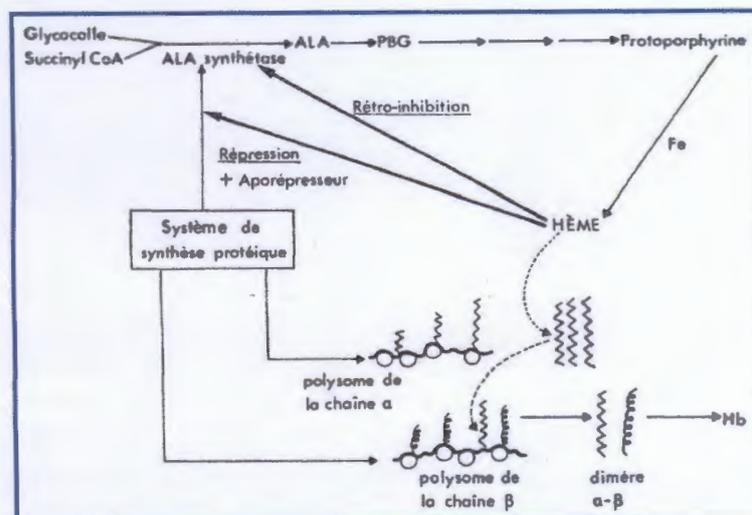


Fig.25 : Coordination de la synthèse de l'hème et de la globine [11].

II.2.2. Le catabolisme de l'hémoglobine

Le globule rouge à maturité, parvenu dans le sang circulant, survit encore 4 mois environ, pendant lesquels son hémoglobine ne subit pas de modification. [11] Chez les hommes adultes, dans des conditions physiologiques, de $1 \text{ à } 2 \times 10^8$ érythrocytes sont détruites par heure. Ainsi, en un jour, un homme de 70 Kg métabolise environ 6g d'hémoglobine [2].

II.2.2.1. Le catabolisme de la globine

Quand l'hémoglobine est détruite dans l'organisme, la fraction protéique (globine) peut être réutilisée telle quelle ou sous forme de ses acides aminés constituants [2].

II.2.2.2. Le catabolisme de l'hème

Le Fer de l'hème retourne au pool du Fer pour servir de nouveau. Cependant, la fraction porphyrique sans Fer de l'hème est dégradée, surtout dans les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et de la moelle osseuse [2]. L'oxydation de l'hème conduit à la synthèse de la biliverdine, puis de la bilirubine. Cette dernière est transportée au foie où elle va subir une glucuroconjugaison, la rendant hydrosoluble. Son élimination se fait normalement par la voie biliaire. Au niveau de l'intestin, la bilirubine subit, sous l'influence des bactéries intestinales, une série de transformations aboutissant aux pigments biliaires [11].

II.2.2.1.1. Etapes du catabolisme

II.2.2.1.1.1. Formation de la bilirubine

Le catabolisme de la bilirubine de l'hème et de toutes les hémoprotéines s'effectuerait dans les fractions microsomiques des cellules réticulo-endothéliales par un système enzymatique complexe appelé hème oxygénase. Lorsque l'hème des hémoprotéines atteint le système hème oxygénase, le Fer est habituellement sous forme ferrique, constituant l'hémine, et peut être faiblement liée à l'albumine formant méthémalbumine. Le système hème oxygénase est inductible par le substrat. Il est logé dans le voisinage du système microsomique de transport des électrons [2].

L'hémine est réduite par l'intermédiaire du NADPH et une autre molécule de NADPH permet l'addition d'oxygène au pont α -méthynyle entre les anneaux pyrroles I et II de la porphyrine, et le Fer ferreux est oxydé de nouveau en Fer ferrique. Une quantité

additionnelle d'oxygène libère l'ion ferrique, produit le monoxyde de carbone et une quantité équimolaire de biliverdine II est formée par l'ouverture de l'anneau tétrapyrrolique. L'hème lui-même participe à cette réaction à titre de catalyseur [2].

Il est possible que cette oxydation puisse se produire après ou avant la séparation du groupement prosthétique et de la globine, quand elle se produit avant, il se forme intermédiairement de la choléglobine, puis de la verdoglobine [11].

Chez les mammifères une enzyme, la biliverdine réductase, réduit le pont méthynyle entre les anneaux pyrroles III et IV en un groupe méthylène pour produire la bilirubine IV- α , un pigment jaune (Figure 26) [2].

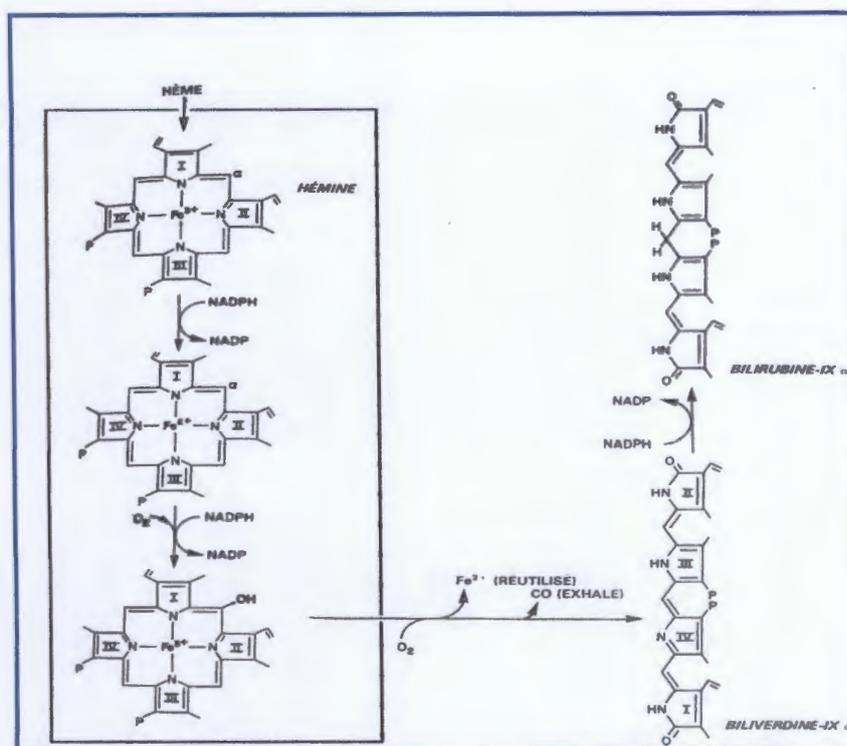


Fig.26 : Représentation schématique du système hème oxygénase [2].

II.2.2.1.1.2. Entrée de la bilirubine dans le foie

La bilirubine n'est que modérément soluble dans le plasma et l'eau. Mais dans le plasma, elle est liée de façon spécifique à une protéine, l'albumine [2].

Chaque molécule d'albumine semble posséder un site d'affinité élevé et un site de faible affinité pour la bilirubine. Dans 100 ml de plasma, environ 25 mg de bilirubine peut être liée fermement à l'albumine à son site de haute affinité. La bilirubine en excès ne peut être liée que faiblement, et elle peut aussi se détacher facilement et diffuser dans les tissus.

Dans le foie, la bilirubine semble se détacher de l'albumine et serait reprise à la surface sinusoidale des hépatocytes par un système de transporteur saturable ; l'OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide) [2, 37].

Ce système de transport facilité a un rendement très élevé. Aussi même dans des conditions pathologiques, le système ne semble pas limiter la vitesse du métabolisme de la bilirubine. [2].

Ensuite la bilirubine se lie à des protéines cytosoliques, en particulier la ligandine (appelée aussi glutathion-S-transférase B) [11].

II.2.2.1.1.3. Conjugaison de la bilirubine

Par addition de groupes polaires à la bilirubine, le foie transforme la bilirubine en une forme hydrosoluble qui peut, par la suite être sécrétée dans la bile. Ce processus d'augmentation de la solubilité dans l'eau ou de la polarité de la bilirubine s'effectue par conjugaison dans le réticulum endoplasmique lisse, à l'aide d'une série d'enzymes spécifiques. La plus grande partie de la bilirubine excrétée dans la bile est sous forme de diglucuronide de bilirubine (Figure 27) [2].

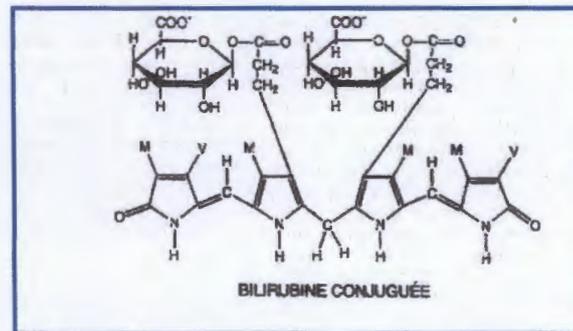


Fig.27 : Conjugaison de la bilirubine [11].

La formation des intermédiaires monoglucuronides de bilirubine est catalysée par l'uridine diphosphate glucuronyl transférase (UDP- glucuronyl transférase) ; une enzyme logée dans le réticulum endoplasmique lisse et qui comporte probablement plus d'une entité. La réaction est décrite dans la figure 28, elle s'effectue surtout dans le foie, le rein et la muqueuse intestinale [2].

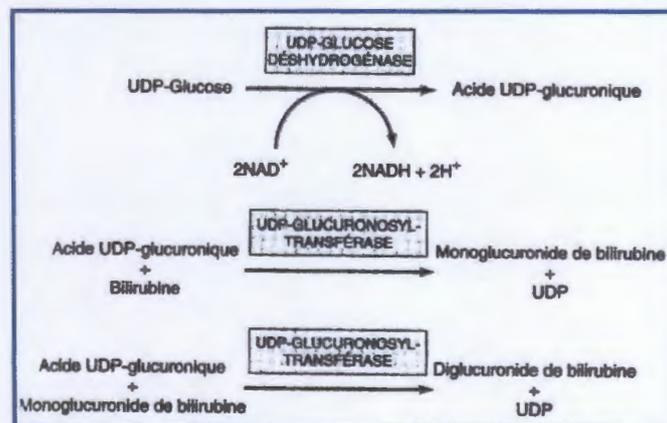


Fig.28. Conjugaison de la bilirubine à l'acide glucuronique [2].

II.2.2.1.1.4. Sécrétion de la bilirubine dans la bile

La sécrétion de la bilirubine conjuguée (dite bilirubine direct) dans la bile s'effectue contre un important gradient de concentration et elle est transportée par un mécanisme de transport actif qui limite probablement la vitesse du processus globale du métabolisme de la bilirubine hépatique. Cette excrétion est médiée par le transporteur CMOAT (Canalicular Multiple Organic Anion Transporter) (syn : MRP2, Multi-drug Resistance-associated Protein 2) [19]. Ainsi,

les systèmes de conjugaison et excrétion de la bilirubine agissent à la façon d'une unité fonctionnelle coordonnée.

Dans les conditions physiologiques absolument totale (> 97%), la bilirubine sécrétée dans la bile est conjuguée.

Le foie contient de multiples systèmes pour la sécrétion de produits naturels et pharmaceutiques dans la bile après leur métabolisme. Les diglucuronides de la bilirubine participent à l'un de ces systèmes de sécrétion. Mais les autres semblent fonctionner indépendamment [2].

II.2.2.1.1.5. Métabolisme de la bilirubine dans l'intestin et la sécrétion

Quand la bilirubine conjuguée atteint l'ilium terminal et le gros intestin, les glucuronides sont enlevées par des enzymes (β -glucuronidase) bactériennes spécifiques et le pigment est par la suite réduit par la flore fécale en un groupe de composés tétrapyrroliques incolores : L'urobilinogène et le stercobilinogène, qui s'autoxydent en urobiline et stercobiline (Figure 29). La plus grande partie est éliminée dans les selles [37].

Une petite partie d'urobilinogène subit un cycle antérohépatique : il retourne au foie par la circulation portale, puis est transportée par le sang jusqu'au reins où il est oxydé en urobiline qui est éliminée dans les urines ;jaune paille, cette dernière donne aux urines sa couleur sui generis [19].

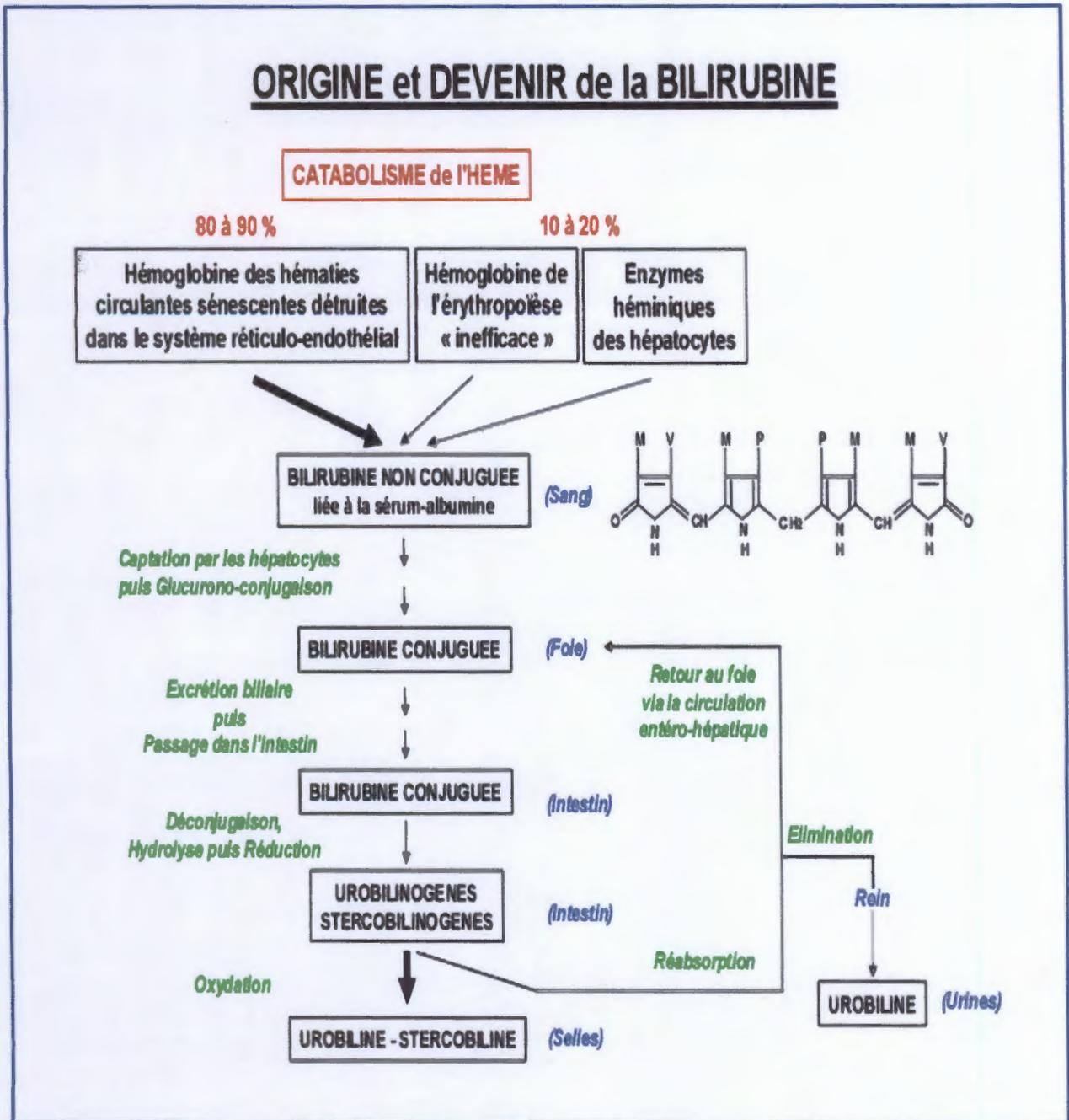


Fig. 29: Catabolisme de l'hème [38, 39].

CHAPITRE III

Anomalies constitutionnelles et acquises de l'hémoglobine

Les bases biochimiques de la biosynthèse et de la structure fonctionnelle de l'hémoglobine permettent de réduire les grands types d'anomalies constitutionnelles ou acquises qui conduiront soit à un dysfonctionnement de l'hémoglobine, soit à une anémie, soit au contraire à une polyglobulie [22].

Il existe : des anomalies de la synthèse de la globine, des altérations du taux ou de l'interaction avec l'hémoglobine du 2, 3-DPG, et des anomalies de la synthèse ou des modifications chimiques de l'hème [22].

III.1. Anomalies de la biosynthèse de la globine

Au-delà de 200 variantes d'hémoglobine humaine de structure biochimique connue ont été rapportées. La majorité d'entre elles furent découvertes fortuitement, et ne causent pas de dysfonctionnement ou de maladie. On réserve le terme d'hémoglobinopathies pour les hémoglobines anormales qui ont des répercussions physiopathologiques et cliniques. La plupart des variantes de l'hémoglobine humaine sont produites par une mutation de gène qui conduit à une substitution d'un seul acide aminé quelque part sur l'une ou l'autre des chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine humaine normale [21].

Les anomalies de biosynthèse de la globine donneront :

III.1.1. Une hémoglobine instable

Qui formera des précipités ou des cristaux dans certaines conditions *in vivo*, avec des répercussions sur la fonction de l'hémoglobine [21].

III.1.1.1. La drépanocytose

La drépanocytose (du grec dracons : faucille) est une hémoglobinopathie très fréquente dans certains pays, qui se caractérise par la présence d'une hémoglobine pathologique et par une anomalie morphologique particulière des globules rouges. L'hémoglobine pathologique, très facilement détectable par les techniques usuelles d'électrophorèse, est dénommée hémoglobine S (de sickle : faucille). L'anomalie morphologique des hématies est un aspect très particulier en faucille ou en croissant qui n'existe pas habituellement, du moins de façon permanente, dans le sang circulant, mais qui apparaît *in vivo* ou *in vitro* dès que les hématies sont privées d'oxygène ; ce phénomène peut être reproduit très facilement *in vitro*, ce qui fournit une méthode très simple de détection de la drépanocytose [14].

La maladie est conditionnée génétiquement par une mutation du gène de structure qui règle la synthèse des chaînes β , normalement l'acide glutamique, par de la valine ($\alpha_2\beta_2$ $^{6\text{glu}} \rightarrow \text{val}$). L'acide glutamique est un acide monoamine diacide, qui conserve dans la chaîne polypeptidique de la globine deux radicaux latéraux ionisés (COO^-) ; son remplacement par la valine, acide monoamine monoacide, dans les deux chaînes β de chaque molécule d'hémoglobine, entraîne la disparition de deux charges négatives et de ce fait une modification des propriétés électrophorétiques de l'hémoglobine. Cette fraction pathologique représente la totalité du pigment dans les formes homozygotes (hémoglobine SS) tandis que les formes hétérozygotes associent une fraction normale A_1 et une fraction S (hémoglobine S) (Figure 30) [14, 40, 41].

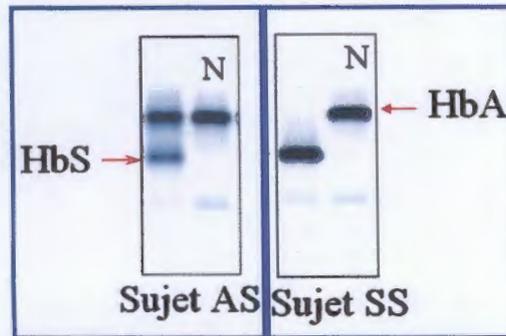


Fig.30 : Electrophorèse de l'HbS [42].

III.1.1.1.1. La répartition géographique

Au moins quatre événements mutationnelles indépendants, survenus dans l'histoire de l'humanité, sont à l'origine de la répartition géographique de la maladie, qui est observée d'une part en Afrique de l'ouest, d'autre part en Afrique de l'est, en Arabie et en Inde. L'HbS s'observe, en outre, dans le bassin méditerranéen et chez les noirs Américains, suite aux migrations et à la traite des noirs. La diffusion du gène muté s'explique par la protection dont bénéficient les hétérozygotes vis-à-vis de la maladie palustre [21,14].

III.1.1.1.2. Mode de transmission

La maladie est transmise héréditairement. Le gène drépanocytaire se comporte comme un gène autosomique semi-dominant, dont l'expression très modérée à l'état hétérozygote se renforce considérablement dans l'homozygotisme qui traduit par une anémie hémolytique grave (Figure 31) [14].

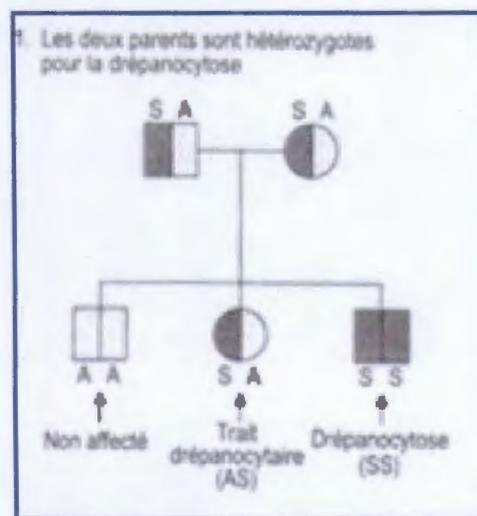


Fig.31 : La transmission drépanocytaire [42].

III.1.1.1.3. Signes cliniques

Elles sont semblables à celles des autres anémies hémolytiques chroniques y sont marquées par différents types de crises.

- **Occlusion des petits vaisseaux** provoquée par une augmentation de la déformation en lame de faux ; les facteurs déclenchant habituels sont les infections, la déshydratation,

l'acidose et la désoxygénation. La douleur abdominale est due à l'infarcissement des organes abdominaux, la douleur osseuse apparaît dans le dos, le bassin, les cotés et les os longs. L'infarcissement peut affecter le système nerveux central, en provoquant un accident vasculaire cérébral ou des crises épileptiques. Chez l'enfant, le « syndrome main-pied » est provoqué par un infarcissement des métaphyses des os courts [7, 42,43].

- **Crise de séquestration viscérale** provoquée par la déformation falciforme avec formation d'un pool d'érythrocytes dans le foie, la rate ou les poumons. La séquestration pulmonaire est partiellement responsable du syndrome thoracique aigu bien que l'infarcissement et l'infection y contribuent [7, 41,42].

- **Crises aplasiques** consécutives à une infection par le parvovirus B19. Celle-ci entraîne un arrêt temporaire de l'érythropoïèse qui reste sans conséquence chez les individus bien portants mais, chez les patients chez qui la survie des érythrocytes est réduite, comme l'HbSS, elle peut provoquer rapidement une anémie grave nécessitant une transfusion sanguine.

- **Les infections à pneumocoque** peuvent provoquer une pneumonie et une méningite. L'infarcissement de la muqueuse intestinale prédispose à l'infection par *Salmonella* et une ostéomyélite peut en résulter.

- **Les autres caractéristiques cliniques** incluent les lithiases vésiculaires pigmentaires avec cholécystite, des ulcères de jambe chroniques, une nécrose avasculaire des têtes fémorales et humérale ou d'autres os, une cardiomyopathie, une rétinopathie proliférative et une nécrose papillaire rénale (entraînant une polyurie, une insuffisance de concentration de l'urine et une tendance à la déshydratation) [7].

III.1.1.1.4. Signes biologiques

- Le taux d'hémoglobine atteint 7-9g/dl, mais les symptômes d'anémie sont habituellement légers (la courbe de dissociation de l'O₂ de l'HbS est déplacée vers la droite).
- Le frottis sanguin montre des cellules falciformes et souvent des caractéristiques d'atrophie splénique.
- Les examens de dépistage de la falciformation montre une augmentation de la turbidité du sang après désoxygénation (par exemple avec le dithionate ou le Na₂HPO₄). L'électrophorèse de l'hémoglobine avec migration anormale. Dans l'HbSS, l'HbA est absente. Le taux d'HbF est habituellement légèrement augmenté [7].

III.1.1.1.5. Traitement

- L'augmentation du taux d'hémoglobine fœtale dans les globules rouges induite par un antimétabolite (hydroxyurée ou hydroxycarbamide) réduit la sévérité de la maladie. Les résultats d'études récents ont suscité un certain espoir en montrant une réduction significative des crises douloureuses, des complications majeurs, des transfusions sanguines et des hospitalisations. Il persiste certains problèmes concernant la toxicité à long terme de ce médicament. C'est la raison pour laquelle il doit être réservé aux patients présentant les formes les plus sévères de la maladie, et doit être manipulé avec précaution.

- La greffe de cellules souches offre la possibilité de guérir certains patients, mais elle ne pourra pas être mise en œuvre à grande échelle tant que sa toxicité n'aura pas été réduite. La thérapie génique possède la capacité potentielle de guérir les patients sans les risques d'une transplantation de cellules souches [42].

III.1.1.2. Hémoglobines rares

III.1.1.2.1. Hémoglobinose C

Est une hémoglobine pathologique qui diffère de l'hémoglobine A₁ par une mutation de 6^{ème} acide aminé des chaînes β par la lysine. La structure de cette hémoglobine pathologique peut donc se schématiser par la formule $\alpha_2\beta_2^{6\text{glu}} \rightarrow \text{lys}$. L'homozygote présente une anémie hémolytique, splénomégalie, sans dyscrasie, tandis que l'hétérozygote est asymptomatique [14].

III.1.1.2.2. Hémoglobinose D

Cette hémoglobine est caractérisée chimiquement par le remplacement du 121^{ème} acide aminé des chaînes β, normalement de l'acide glutamique, par de la glutamine, la structure de cette hémoglobine peut s'exprimer par la formule : $\alpha_2\beta_2^{121\text{Glu}} \rightarrow \text{Gln}$. Les formes homozygotes et hétérozygotes sont habituellement asymptomatiques [14].

III.1.1.2.3. Hémoglobinose E

L'hémoglobine E est une hémoglobine pathologique qui résulte de la mutation du 26^{ème} acide aminé des chaînes β, qui, à l'état normal, est de l'acide glutamique et qui se trouve substitué par de la lysine (formule $\alpha_2\beta_2^{26\text{Glu}} \rightarrow \text{lys}$). L'homozygote se présente comme une anémie hémolytique modérée, l'hétérozygote ne présente aucune anomalie hématologique [14].

III.1.1.2.4. L'Hémoglobinose O arabia

Résulte d'une mutation identique à celle de l'hémoglobinose C et E, mais portant le 121^{ème} acide aminé des chaînes β ($\alpha_2\beta_2^{121\text{Glu}} \rightarrow \text{lys}$) [14].

III.1.1.2.5. L'hémoglobinose I

Est probablement la moins rare des hémoglobines anormales dans leur chaîne α. Elle est caractérisée par le remplacement du 16^{ème} acide aminé des chaînes α, normalement de la lysine, par de l'acide glutamique ($\alpha_2\beta_2^{\text{Lys}} \rightarrow \text{Glu}$) [14].

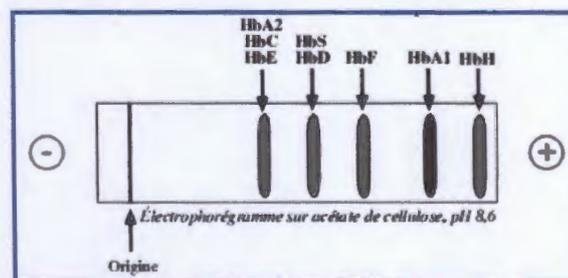


Fig.32 : Electrophorèse de l'Hb anormale [42].

III.1.1.3. Les formes associées

III.1.1.3.1. L'association thalassémie-drépanocytose

Ou maladie micro drépanocytaire de Silvestroni-Bianco [44], l'HbS /thalassémie β ressemble cliniquement à l'HbSS mais la rate reste habituellement hypertrophiée [07].

III.1.1.3.2. La double hétérozygotie SC

C'est la combinaison la plus fréquente. Elle se caractérise par des accidents thrombotiques, une splénomégalie [43].

III.1.1.3.3. L'association SD

Elle n'a d'intérêt clinique qu'en association avec l'hémoglobine S, les doubles hétérozygotes Hb SD étant symptomatiques avec une forme plus anémique que l'HbSC [22].

III.1.2. Un déséquilibre du taux de synthèse des chaînes polypeptidiques (Thalassémie)

Les thalassémies constituent un groupe hétérogène d'anomalies héréditaires de la synthèse de l'hémoglobine. Elles sont caractérisées par une réduction du taux de la synthèse, soit des chaînes alpha soit des chaînes bêta, et sont classées de manière correspondante (c'est-à-dire α -thalassémie-thalassémie). En générale, la sévérité clinique de thalassémie est proportionnelle au degré de déséquilibre dans la synthèse des chaînes α et β [42].

Les thalassémies sont parmi les maladies héréditaires les plus fréquentes. Les porteurs de l'anomalie bénéficient d'une certaine protection contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* [42].

III.1.2.1. Mode de transmission

La transmission génétique de ces affections est très complexe (maladie à transmission autosomique récessive), elles sont très répandues et constituent un des problèmes majeurs en matière de santé mondiale [22,42].

III.1.2.2. La répartition géographique

Des cas sporadiques peuvent être observés dans la plupart des populations, mais la fréquence la plus élevée des thalassémies est observée dans une région géographique assez large s'étendant de la méditerranée jusqu'au Moyen-Orient, l'Inde et le sud-est asiatique. On peut rappeler que le nom même de la maladie fait référence à la mer méditerranée (Thalassa) [42].

III.1.2.3. Classification

La classification présentée dans le tableau 2 est basée sur le mode de transmission de la thalassémie. Dans la mesure où le gène codant pour la chaîne α est présent en double exemplaire sur chaque chromosome, il peut se produire une perte totale de la production de chaînes α (désignée par le terme α^0 ou --/haplotype), ou une perte partielle

de la production de chaînes α provenant de la perte d'un seul des deux gènes (désigné par le symbole α^+ ou $-\alpha$ /haplotype) [42].

Les β -thalassémies se caractérisent par une réduction (β^+) ou une absence (β^0) de produire des chaînes β . Cependant, il existe une thalassémie homozygote légère (β^+) provoquant un syndrome clinique moindre, appelé « thalassémie intermédiaire » [42].

Tableau 2 : Classification des thalassémies [42].

Type de thalassémie	Hétérozygote	Homozygote
α -thalassémie		
α^0 (-- /)	Thalassémie mineure	Anasarque fœtoplacentaire
α^+ (- α /)	Thalassémie mineure	Thalassémie mineure
β -thalassémie		
β^0	Thalassémie mineure	Thalassémie majeure
β^+	Thalassémie mineure	Thalassémie majeure ou intermédiaire

III.1.2.4. Signes cliniques et biologiques

III.1.2.4.1. α - thalassémie

- Anasarque fœto-placentaire avec présence d'Hb Bart (--/--)

Dans ce cas la délétion des quatre gènes conduit à une absence totale de synthèse de chaîne α . dans la mesure où la chaîne α est nécessaire à la constitution de l'HbF, ainsi qu'à l'HbA, cette anomalie est responsable de la mort *in utero* (anasarque fœto-placentaire) [42,7].

- Hémoglobinose H ou maladie HbH (- α /-)

Elle est provoquée par suppression ou l'absence de fonctionnalité de trois des quatre gènes α . Anémie nettement microcytaire hypochrome (Hb 6-11,0 g/dl); splénomégalie fréquente. Absence de déformations osseuses et de signes de surcharge en Fer. L'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence 4-10% d'hémoglobine H (β_4) et la coloration supra vitale montre des érythrocytes « en balle de golf » [7,42].

- α - thalassémie hétérozygote

Il s'agit d'une suppression d'un ou de deux gènes avec érythrocytes hypochromes microscopiques avec augmentation du nombre d'érythrocytes ($< 5,5 \times 10^9/l$). Une anémie modérée apparaît dans certains cas avec délétion de deux gènes α [7].

Ces porteurs hétérozygotes peuvent être difficiles à identifier avec des analyses biologiques de routine, dans la mesure où l'électrophorèse de l'hémoglobine est normal

(les chaînes α étant présente dans les trois type d'Hb, leur atteinte n'affecte pas les proportions relatives de ces Hb) [42].

III.1.2.4.2. β -thalassémie

- β -thalassémie majeure (anémie de Cooley)

L'anémie sévère qui la caractérise (Hb inférieure à 7 g/dl) est provoquée par la présence d'un excès de chaînes α conduisant à une érythropoïèse inefficace et à une hémolyse. Les premiers signes d'anémie apparaissent dès l'âge de 3 à 6 mois, lorsque la production d'HbF diminue. L'enfant présente un retard de croissance et développe une hépatosplénomégalie. En l'absence de traitement, des complications peuvent apparaître, notamment des infections répétées, des fractures osseuses et des ulcères de jambe. On observe une anémie hypochrome microcytaire sévère avec des anomalies caractéristiques sur des frottis sanguin [42].

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre l'absence totale ou la présence minime d'HbA, avec de petites quantités d'HbA₂ et le reste d'HbF [42].

2. Thalassémie intermédiaire

La Thalassémie intermédiaire est un syndrome clinique qui peut provenir d'un grand nombre d'anomalies génétiques. Les caractéristiques cliniques sont moins sévères que dans la β -thalassémie majeure, dans la mesure où le déséquilibre entre les chaînes α et β est moins prononcé. Les patients présentent généralement des symptômes plus tardivement (généralement entre 2 et 5 ans), avec des taux d'Hb relativement élevés (8-10 g/dl), des altérations osseuses modérées et une croissance normale [42].

β -thalassémie hétérozygote (mineure)

Les hétérozygotes pour β^0 ou β^+ sont généralement asymptomatiques, et présentent des hématies microcytaires et hypochromes et un taux d'Hb légèrement réduit. La numération des hématies est élevée (supérieur à $5,5 \times 10^6/\mu\text{L}$); le signe biologique qui permet le diagnostic est l'augmentation de la proportion d'HbA₂ (entre 4 et 7 %). Il arrive que la maladie soit confondue avec une déplétion en Fer. Si les deux parents présentent une β -thalassémie hétérozygote, il existe 25% de risque qu'un enfant souffre d'une β -thalassémie majeure [42].

III.1.2.4.3. $\delta\beta$ thalassémies

Les thalassémies $\delta\beta$ sont provoquées par l'absence simultanée de ces deux chaînes. Chez les homozygotes, l'hémoglobine F est la seule à se former pour compenser l'absence des hémoglobines A et A₂. L'hémoglobine Lepore résulte d'un enjambement entre les gènes β et δ , ce qui forme un gène hybride, dont la partie initiale correspond au gène δ et la partie finale au gène β . La molécule protéique qui en résulte est instable. On a observé un autre cas de fusion, celle des gènes A _{γ} et A _{β} , qui détermine la formation de l'hémoglobine dite Kenya [36].

III.1.2.5. Traitement

Seule la forme homozygote nécessite un traitement avec prise en charge médico-sociale. La transfusion sanguine reste la composante fondamentale du traitement. L'augmentation du taux de l'hémoglobine réduit l'hypoxie tissulaire et refrène l'hématopoïèse qui est en grande partie inefficace. Les transfusions sont généralement effectuées toutes les deux à quatre semaines, afin de maintenir le taux d'hémoglobine à environ 12 g/dl. La splénectomie peut réduire la fréquence des transfusions. Avec un rythme aussi soutenu de transfusions, une chélation du Fer est nécessaire pour minimiser la surcharge martiale. Sans chélation, l'accumulation du Fer lèse le foie, les organes endocrines et le cœur, entraînant la mort entre 20 et 40ans [42].

La greffe de cellules souches constitue la voie la plus intéressante. La probabilité de survie dépasse 90%. Des méthodes expérimentales, notamment l'administration de médicaments destinés à stimuler la production d'hémoglobine fœtale et la thérapie génique somatique, ont été essayées [42].

III.1.3. Les hémoglobines à affinité modifiée pour l'oxygène

Sont des anomalies qui vont modifier en plus ou en moins l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, vraisemblablement dans la plupart des cas en entravant les glissements l'une sur l'autre des chaînes polypeptidiques qui se produisent au cours de la captation progressive de l'oxygène par les quatre molécules d'hème [21].

Des changements au niveau du contact α_1 - β_2 interfèrent souvent avec des modifications de la structure quaternaire de l'hémoglobine. La plupart de ces hémoglobines ont une affinité accrue pour l'O₂ et de ce fait n'en libèrent que des quantités inférieures à la normale dans les tissus. Les personnes qui ont cette Hb compensent ce défaut en augmentant la concentration d'érythrocytes dans leur sang. Cet état, appelé polycythémie, donne souvent un teint rougeâtre. Certaines substitutions d'acides aminés à l'interface α_1 - β_2 entraînent, au contraire, une diminution de l'affinité pour l'O₂. Les personnes ayant cette hémoglobine sont cyanosées [1].

Des substitutions d'acide aminé au contact α_1 - β_2 peuvent modifier les stabilités relatives des formes R et T de l'hémoglobine, changeant ainsi son affinité pour l'O₂. Par exemple, le remplacement de l'Asp G1 (99) β par une His dans l'Hb Yakima élimine la liaison hydrogène du contact α_1 - β_2 qui stabilise la forme T de l'Hb. Le noyau imidazole intrus joue également le rôle d'un coi qui écarte les sous-unités et leur fait prendre la conformation R. Cette modification déplace l'équilibre T \rightarrow R en faveur de l'état R ce qui explique la forte affinité de l'Hb Yakima pour l'O₂ et une absence totale de coopérativité. Par contre, le remplacement de l'Asn G4(102) β par une Thr dans l'Hb Kansas annule la liaison hydrogène du contact α_1 - β_2 qui stabilise l'état R et ainsi cette Hb reste à l'état T en se liant à l'O₂. L'Hb Kansas a donc une faible affinité pour l'O₂ et une faible coopérativité [1].

III.1.4. Anomalies de la poche centrale de l'hémoglobine

Parfois, l'anomalie structurale se situe au voisinage immédiat de l'hème.

En modifiant l'environnement électronique, elle peut alors être à l'origine d'une augmentation de l'affinité intrinsèque de la sous-unité pour l'O₂. Ceci est illustré dans l'Hb Fort de France ($\alpha 45$ (CD₃) His \rightarrow Arg) [16].

Dans les Hb Abruzzo et Littele Rock c'est l'un des sites de fixation du 2,3 DPG, l'Histidine $\beta 143$ (H21), qui est remplacé, respectivement par une Arginine ou une

Glutamine. L'affinité de ces hémoglobines pour les phosphates organiques est diminuée et la courbe de dissociation, tout en conservant une coopérativité normale, se trouve déplacée vers la gauche. Ailleurs les mécanismes moléculaires sont moins évidents. [35] La présence de ces hémoglobines hyperaffinés pour l'oxygène se traduit par une diminution de libération d'O₂ au niveau des tissus [16].

III.2. Modifications du taux du 2, 3-DPG intra-érythrocytaire ou de son interaction avec la globine

Les modifications des taux intra-érythrocytaire du 2, 3-DPG peuvent être congénitales, mais elles sont presque toujours acquises, au cours des états d'hyperphosphatémie chronique notamment comme dans l'insuffisance rénale. L'hyperphosphatémie conduit à une augmentation du taux de 2, 3-DPG intra-érythrocytaire, avec conséquemment une réduction de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, ce qui constitue un mécanisme d'adaptation compensateur, étant donné l'anémie chronique importante dont souffre ces malades. Les modifications de l'interaction du 2, 3-DPG avec la globine sont secondaires à une anomalie de cette dernière [21].

III.3. Anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hème

Il existe des déficiences habituellement acquises de la synthèse de l'hème, bien qu'une anomalie constitutionnelle, par carence enzymatique [36].

III.3.1. Les porphyries

Les porphyries sont définies non pas par une diminution de la synthèse de l'hème, mais par une production excessive de porphyrines ou de certains de leurs précurseurs. Ces perturbations sont vraisemblablement dues à des blocages partiels à l'une ou l'autre des étapes normales de la biosynthèse de l'hème, certaines des voies de compensation biochimique prenant la relève. Il existe trois types de porphyries [21] :

III.3.1.1. Porphyries érythropoïétiques

Les porphyries érythropoïétiques sont dues à une mutation de l'uroporphyrinogène III-synthase (gène porté par le chromosome 10) qui catalyse l'isomérisation du pro-uroporphyrinogène I en pro-uroporphyrinogène III. Elle provoque la porphyrie érythropoïétique congénitale, appelée aussi maladie de Gunther. Elle est extrêmement rare, de transmission autosomique récessive, survenant dans la petite enfance sous la forme d'une dermatose bulleuse. Il y a aussi des dépôts des porphyries dans les dents, qui deviennent le siège d'une fluorescence rouge. On constate l'élimination par l'urine d'uroporphyrine I, pigment rouge fluorescent inutilisable pour la synthèse de l'hème [36,44].

III.3.1.2. La protoporphyrie érythropoïétique

Résulte de la mutation de la Ferro-chélatase (gène sur le chromosome 18). Cette maladie, autosomique dominante ou récessive selon les familles atteintes, se développe dès l'enfance, sur un mode chronique et provoque des troubles de sensibilisation cutanée, [36] due au spectre d'absorption des composés porphyriniques formés en quantité

anormales dans cette maladie [02], avec apparition de grandes placards urticariens à la moindre exposition au soleil. La peau présente une fluorescence rouge, le plasma sanguin, les matières fécales, contiennent des quantités anormalement élevées de protoporphyrines IX, mais il n'y en a pas dans l'urine [36].

III.3.1.3. Protoporphyrines secondaires (acquises)

Les porphyries acquises sont provoquées en particulier par des intoxications par les métaux lourds comme le plomb et le mercure (maladies professionnelles), qui inhibent les enzymes uroporphyrinogène-synthase et ferro-chélatase. Il se forme un excès de porphyrines de type III qui se déposent dans le derme et provoquent des lésions cutanées, car elles ont un effet photo-sensibilisateur. D'autres se déposent dans certains nerfs et donnent lieu à des crises douloureuses abdominales intenses [36].

III.3.2. Formes dérivants de l'hémoglobine

III.3.2.1. Méthémoglobines

Diverses maladies constitutionnelles et plus souvent acquises provoquent l'oxydation de l'atome de fer, qui passe de l'état ferreux (Fe^{++}) à l'état ferrique (Fe^{+++}). Cette oxydation du fer produit une forme de dénaturation de l'hémoglobine inapte au transport de l'oxygène : c'est la méthémoglobine. L'érythrocyte possède une panoplie d'enzymes qui assurent la retransformation permanente de la méthémoglobine produite normalement en hémoglobine fonctionnelle. Ces enzymes travaillent en collaboration avec le NADH et le NADPH réduits. Il existe des méthémoglobinémies constitutionnelles qui sont dues à une déficience de l'une ou l'autre des enzymes réductrices, ou encore à une anomalie constitutionnelle de la globine (hémoglobine M). Dans ce dernier cas, il s'agit généralement d'une substitution d'un acide aminé au niveau de la poche de fixation de l'hème, et l'anomalie se situe habituellement au niveau de l'une des deux histidines [21].

Le remplacement de l'histidine proximale (87 en α , 92 en β) par un résidu de tyrosine provoque la formation de méthémoglobine. Dans ce cas, l'hème se lie de façon covalentielle à l'histidine distale (α 58 ou β 63), tandis qu'il s'établit une liaison ionique entre le fer de l'OH de la tyrosine en position α 87 ou β 92. C'est le cas pour les Hb M :

Hb M Iwate: α 87 (F8) His \rightarrow Tyr,

Hb M Hyde Park: β 92 (F8) His \rightarrow Tyr.

Dans deux autres exemples d'Hb M, on observe, au contraire, le remplacement de l'Histidine distale (α 58 ou β 63) par le résidu de Tyrosine : c'est le cas de l'Hb M Boston et l'Hb M Saskatoon [45].

Le passage à l'état ferrique peut s'expliquer dans ces quatre cas (Iwate, Hyde Park, Boston, Saskatoon) par la présence d'un OH de la Tyrosine [45].

Dans la cinquième hémoglobinopathie M, l'hémoglobine M Milwaukee-1, un résidu Glu remplace le résidu normale Val à la position E11 (67) de la chaîne β . Le groupement carboxyle de Glu se lie de façon coordonnée au Fe^{+++} et fait naître la structure quaternaire pour favoriser la forme T [2].

En résumé, pour les hémoglobines M porteuses de substitution dans les chaînes α , l'équilibre R-T est grandement en faveur de T, de tel sorte que l'affinité pour l' O_2 est réduite et que l'effet Bohr est inexistant. Dans les hémoglobines M avec substitution dans les chaînes β , la transition R-T existe et l'effet Bohr est donc présent [2].

Les méthémoglobinémies sont caractérisées cliniquement par une cyanose intense, bleue ardoisé, tirant quelquefois sur le brun chocolat, avec dyspnée, fatigue musculaire,

étourdissements ou syncope. Des symptômes d'anémie hémolytique peuvent s'ajouter aux signes précédents si l'agent toxique est aussi hémolytique. L'examen spectrophotométrique du sang, après réaction avec le cyanure de potassium, découvre une bande caractéristique [36, 46, 47].

III.3.2.2. Sulfhémoglobines

Le gaz hydrogène sulfuré (SH_2) est toxique parce qu'il se fixe sur l'hème et réduit celui-ci en un pigment vert, la sulfhémoglobine, incapable de fixer l' O_2 et de transporter celui-ci. Fort heureusement, sa mauvaise odeur facilite sa détection. La fixation est irréversible. L'inhalation de faibles traces de ce gaz pendant une longue durée pourrait causer des troubles chroniques, avec des lésions pulmonaires et nerveuses. L'intoxication aiguë produit des troubles respiratoires, digestifs (vomissement, diarrhée verdâtre), nerveux et la mort par inhibition du centre respiratoire. L'examen spectroscopique du sang décèle les trois bandes caractéristiques de la sulfhémoglobine [36].

III.3.2.3. Carboxyhémoglobine

La carboxyhémoglobine (HbCO) se forme à partir de l'Hb en présence de monoxyde de carbone, l'affinité pour celui-ci étant environ 200 fois plus grande que pour l' O_2 . Ainsi, des petites quantités de monoxyde de carbone dans l'air inspiré peuvent entraîner la formation de grandes quantités de HbCO et, de ce fait, considérablement diminuer la capacité de transport de l' O_2 du sang. La liaison du monoxyde de carbone à l'hémoglobine provoque aussi un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, diminuant la disponibilité de l'oxygène pour les tissus [39].

III.4. L'hémoglobine glycosylée

L'hémoglobine humaine adulte se compose normalement de HbA ($\sim 97\%$), HbA_2 ($\sim 2,5\%$) et HbF ($\sim 0,5\%$). L'analyse chromatographique de l'hémoglobine A montre qu'elle comprend aussi un petit nombre d'hémoglobines mineures $\sim 5 - 8\%$ soit HbA_{1a} , HbA_{1b} , HbA_{1c} , HbA_{1e} globalement désignées sous l'appellation de HbA_1 (fast hemoglobin, hémoglobine glycosylée, glycohémoglobine). De ces petites fractions la mieux connue et la plus importante quantitativement est l' HbA_{1c} . Elle est constituée par la condensation du glucose avec l'amine terminale de la valine de chaque chaîne Bêta formant ainsi un composé d'abord instable qui subit un réarrangement moléculaire (réarrangement d'Amadori) pour donner une structure céto-amine plus stable. Cette fixation du glucose sur l'hémoglobine lors de sa formation par les ribosomes n'est pas innée mais survient au moyen d'un processus lent, non catalytique, au cours de la durée de vie de l'érythrocyte. Son taux reflète donc un processus cumulatif d'exposition aux valeurs de la glycémie durant l'espérance de vie du globule rouge [21].

III.4.1. Signification biologique

La plupart des auteurs pensent que le taux d' HbA_{1c} mémorise la glycémie moyenne des trois à dix semaines précédant sa détermination, il n'est pas en rapport avec les variations à court terme du glucose et par conséquent il fournit une appréciation objective du contrôle du diabète. La normalisation du métabolisme glucidique chez les diabétiques s'accompagne d'une diminution du taux de l' HbA_{1c} [21].

Comme l'interprétation de l'HbA_{1c} est fondée sur la présomption d'une durée de vie normale du globule rouge, les patients souffrant de maladie hémolytique ou d'autres pathologies qui raccourcissent la survie du globule rouge ont une diminution significative de l'hémoglobine glycosylée. Par contre les splénectomisés auront des résultats plus élevés. L'HbA_{1c} ne peut être utilisée de façon fiable chez les patients avec hémoglobinopathie [21].

III.4.2. Valeurs de référence et intérêt

Le taux d'HbA_{1c} doit être interprété par rapport aux valeurs de référence du laboratoire responsable du dosage. Il est bien évident que les méthodes qui dosent l'HbA₁ totale donnent des valeurs plus élevées que celles dosant l'HbA_{1c}. Cependant ceci n'a pas une trop grande signification puisque les études cliniques ont montré que les deux valeurs HbA₁ et HbA_{1c} présentent une bonne corrélation [21].

Normalement : HbA₁ \simeq 5 - 8 % du total, HbA_{1c} \simeq 3 - 6 % du total [21].

L'hémoglobine glycosylée permet donc au clinicien une meilleure adaptation de la thérapeutique à l'équilibre du diabète, la possibilité d'objectiver la coopération du patient en permettant de vérifier s'il existe une concordance entre le contrôle quotidien de la glycémie et l'équilibre à long terme, une meilleure surveillance du diabète gestationnel. Les dosages trop rapprochés n'ont aucun intérêt car les variations ne sont significatives que dans \simeq un mois. Il est rationnel de les obtenir tous les trois mois. Dans le diabète gestationnel, on suggère une fois par mois [21].

CONCLUSION

L'hémoglobine est une hémoprotéine facilement disponible dans le corps humain. Elle accomplit une fonction bien connue, le transport d'O₂ des poumons aux tissus périphérique, et du CO₂ des tissus périphériques aux poumons. Cependant, cette fonction est en outre régulée par le 2,3-DPG. Différents types d'Hb se succèdent au cours de la vie ; embryonnaire, fœtale, et périnatale.

Tous les mécanismes de pathologie génique sont retrouvés au niveau des gènes de l'hémoglobine qui ont été les modèles privilégiés des biologistes moléculaires. Le plus fréquemment, ils résultent de mutations, plus rarement des délétions. D'un point de vue physiopathologique, on distingue deux types de mutations : les mutations siégeant dans une région exonique traduite sont responsables de la biosynthèse d'hémoglobines anormales et donc, d'hémoglobinopathies, telle la drépanocytose, et les mutations qui affectent, non pas la structure des globines, mais la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de l'hémoglobine majeure de l'adulte, sont à l'origine des α -thalassémies ou des β -thalassémies, selon que la chaîne concernée est de type α ou de type β .

Références bibliographiques

- [1] D.Voet J.G-Voet. Biochimie, 2^{ème} édition. De Boeck et Larcier. 2007, p320, 321, 340,341.
- [2] D.W Martin, M.D Peter et V.W Rodwell. Précis de biochimie ,6^{ème} édition. ESKA Québec, Paris, 1985, P45-53,359-370.
- [3] fr.encarta.msn.com/encyclopedia-761567357-3/hémoglobine.htm/.
- [4] F.Grillhösl, I.Moc et S.Berghold. Biochimie humaine, 1^{ère} édition. Flammarion, 2005, p 484, 485,492.
- [5] J.Kendrew, R.E Dickerson, B.E Strandberg and R.G Hart. Structure of myoglobin. A three dimensional Fourier synthesis at 2 Å resolutions. Nature. 1960; 185: 422-427.
- [6] M.F Perutz, M.G Rossman and A.F Cullis. Structure of haemoglobin. A three-dimensional Fourier synthesis at 5.5Å resolution, obtained by x-ray analysis. Nature. 1960, 185, 416-422
- [7] A.B Mehta et A.V Hoffbrand. Hématologie, 1^{ère} édition. De Boeck, Paris. Mars 2003 p 15.
- [8] C.Carip. Biochimie : base biochimique de la diététique, 2^{ème} édition, Lavoisier. 2007, p 185.
- [9] D.Charmot-Bensimon. Famille des gènes de globine, Laboratoire de génétique et physiologie du développement, Centre universitaire de Marseille Luminy. Case 907,13288 Marseille cedex 9, France.
- [10] J.H.Weil, Biochimie, 9^{ème} édition. Dunod, Paris. 2001, p 49-58.
- [11] P.Kamoun, A.Lavoine et H.De vernier. Biochimie et biologie moléculaire, 1^{ère} édition. Flammarion, Paris. 2003, p 368,369.
- [12] R. Zittoun . Manuel d'hématologie, 4^{ème} édition. Malouin, Paris. 1992.
- [13] P. Louisot. Biochimie générale et médicale, 1 édition Sinep, 1989.
- [14] A.Orsini, H.Perimoud, L.Vovan et M.Matter, Hématologie pédiatrique, 1^{ère} édition, Flammarion, Paris, 1982, p 17-19,154-160.
- [15] J.Jaque Bernard, J.Michel Duprez et M.Huille. Manuel de biologie physiologie, 1^{ère} édition. Ellipse, S.A, 2006, p 63.
- [16] J.Rosa, Wajcmanh et Blouquit.7-Hémoglobine-édition Techniques-Encycl-Med.chr. (Paris-France), Hématologie, Tome1, 13000-s10. 1993,14p.
- [17] N.Peter, campbell, D.Anthony et Smith, Biochimie illustrée, 1^{ère} édition. Malouine, Paris. 2002, p98.
- [18] D.B.Markes. Biochimie, 1^{ère} édition. Pradel, France. 1998, p32.
- [19] L.Stryer. Biochimie, 4^{ème} édition Flammarion, Paris. 1997, p156, 162.
- [20] <http://www.vulgarismedical.com/ENCYCLOPEDIE : hémoglobine-2241/physiologie-htm1.>
- [21] F.Jobin et P.F. Leblond. Les cahiers d'hématologie, Centre d'hématologie du CHA. 2006, p 105-118.
- [22] J.P.Levy, B.Varet, et J.P.Claudel. Hématologie et transfusion, 2^{ème} édition. Elsevier Masson, Paris. 2008, p 106,108.
- [23] Sherwood. Physiologie humaine, 2^{ème} édition. De Boeck, Espagne. 2006, p 318, 388,389.
- [24] M.F.Perutz, M.G. Rossman, A.F. Cullis and H. Muirhead, Structure of haemoglobin. A three-dimensional Fourier synthesis at 5.5Å resolution, obtained by x-ray analysis. Nature. 1960; 185: 416-42
- [25] S.Weinman et P.Méhul Toute la biochimie, 2^{ème} édition. Dunod, Paris. 2006, p 308, 396.

- [26] J.Kruh. *Biochimie : Etude médicale et biologiques*, Hermann, Paris. 1989, p 37.
- [27] C.Sigogneau et P.Dassier. *Abrégé thérapeutique et pratique de la transfusion sanguine*, Edition Hospitalières. 1996, p 21.
- [28] R.E Gale, G.B Clegg et E.R Huehns . *Human embryonic haemoglobins Gower 1 and 2*. *Nature*. 1979 ; 280 : 162-164 .
- [29] H.Kamuzora, R.T.Jones, H. Lehmann. *The zeta-chain, an alpha-like chain of human embryonic haemoglobin* *FEBS Lett*. 1974; 195-199.
- [30] P. M. Zandecki, *Hématologie biologique*, Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France, 2006.
- [31] J.Monod, J.Wyman et J.P.Changeux. *On the nature of allosteric transitions: a plausible model* *J. Mol. Biol.* 1965; p 88,118.
- [32] R.K.Murray, D.R.Granner et P.A. Mayes. *Biochimie de HARPER*, 25^{ème} édition. de Boeck, Belgique. 2003.
- [33] P.Boulanger, J.Polonoveski et F.Tayeau, *Biochimie médicale*, 10^{ème} édition. Masson, 1973, p 22,23.
- [34] W.Muller-Esterl. *Biochimie et biologie moléculaire*, Dunod, Paris. 2007, p 602,603.
- [35] L.Stryer. *La biochimie de Lubert Stryer*, 3^{ème} édition. Flammarion, Paris. 1992, p 595.
- [36] J.P. Borel. *Biochimie pour le clinicien : Mécanisme moléculaire et chimique à l'origine des maladies*, Frisson-Roch, Paris. 1999, p178, 181-184.
- [37] C.Moussard. *Biochimie structurale et métabolique*, 3^{ème} édition. De Boeck, 2007, p 317.
- [38] L. Guenet. *Constituants azotés non protéiques du plasma*, Département de biochimie et biologie moléculaire DCEM1, Rennes, 2007-2008.
- [39] S.Bernard. *Biochimie clinique*, 1^{ère} édition. Malouine, Paris. 1985, p 288.
- [40] F.Garban et C.Barro. *Guide pratique d'hématologie*, 1^{ère} édition. Masson, Paris. 2003.
- [41] E.Solary et J.P.Belon. *Thérapeutique pour le pharmacien Hématologie*, 1^{ère} édition. Masson, Paris. 1999.
- [42] M.R.Howard et P.J.Hamilton. *Hématologie*, 1^{ère} édition. Elsevier, Paris. 2004, p 32-35.
- [43] W.S.Klug, M.R.Cummings et C.A. Spencer. *Génétique*, 8^{ème} édition. Pearson, Paris. 2006, p 354.
- [44] P.M.Schmidt. *Bases physiopathologiques en hématologie générale*, CHUV, Lausanne, 2008 p 26.
- [45] P.Boulanger, J.Polonoveski et F.Tayeau. *Biochimie médicale*, 1^{ère} édition. Masson, Paris. 1977, p 56, 61,62.
- [46] J.V.Kilmartin and L.Rossi-Bernardi. *Interaction of haemoglobin with hydrogen ions, carbon dioxide, and organic phosphates* *Physiol. Rev.* 1973; 53: 836-889.
- [47] S.Herold. *Interaction of nitrogen monoxide with haemoglobin and the artefactual production of S-nitroso-hemoglobin* *C. R. Biol.* 2003 . 326 , 533-541.

Présenté par : kecies Meriem
Kouahi Dounia
Lourci Ibtissem

Dirigé par : Laib Essaid

Date de soutenance : 13 Juin 2009.

Physiopathologie de l'hémoglobine
Diplôme d'Etudes Supérieures
DES

Résumé

L'hémoglobine est un pigment de coloration rouge contenant par les globules rouges (hématies) et permettant le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus.

Une hémoglobinopathie appelée également hémoglobinose est une affection héréditaire sanguine concernant l'hémoglobine et dont la transmission est variable des parents aux enfants, selon la variété d'hémoglobinose. Les anomalies les plus fréquentes dans le monde sont la thalassémie et la drépanocytose, qui touchent surtout les enfants.

Malgré les recherches développées dans le domaine médicale, les patients restent toujours souffres des complications du traitement qui est compris seulement dans la transfusion sanguine, et la plupart des malades meurent jeunes. Pour éviter ces conséquences graves, nous conseillons les couples de faire les analyses indispensables avant le mariage.

Mots clés : Hémoglobine, hémoglobinose, drépanocytose, thalassémie, porphyrines.

المخلص

الهيموغلوبين صبغة ذات لون احمر محتواة داخل الكريات الحمراء وتسمح بنقل الأوكسجين من الرئتين إلى الأنسجة. أمراض الهيموغلوبين عدوى وراثية يكون فيها الانتقال متغير من الآباء إلى الأبناء، حسب تنوع هذا الأخير. التشوهات الأكثر انتشارا في العالم هي الطلاسمية و المنجلية، التي تمس خصوصا الأطفال. بالرغم من الأبحاث المتطورة في المجال الطبي يبقى المرضى يعانون من تعقيدات العلاج الذي ينحصر فقط في نقل الدم، و أغلبية المرضى تموت مبكرا. من اجل تفادي هذه النتائج الوخيمة، ننصح المقبلين على الزواج بالقيام بالتحاليل الضرورية قبل الزواج.

الكلمات المفتاحية: الهيموغلوبين ، أمراض الهيموغلوبين ، المنجلية ، الطلاسمية ، البورفيرينات.

Summary

Hemoglobin is an red pigment containing in red blood cells (RBCs) and allowing the transport of oxygen from the lungs to the tissues.

Hemoglobinopathy, also called a hemoglobinose, is an inherited disorder concerning the blood hemoglobin and the transmission of which varies from parent to child, depending on the variety of hemoglobinose. The most frequent anomalies in the world are thalassemia and sickle cell disease, affecting mainly children.

Despite the developed research in the medical field, patients are still suffering from the complications of treatment that is only in the blood transfusion, and most patients die young. To avoid these serious consequences, we advise couples to do the necessary tests before marriage.

Key words : Hemoglobin, hemoglobinose, sickle cell disease, thalassemia, porphyrins.