

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université Mouloud MAMMERY
FACULTE DE MEDECINE
de Tizi Ouzou



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو

Département de Pharmacie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

N° D'ORDRE : 005/FM/DP/2016

Présenté et soutenu publiquement

Le 26 Juin 2016

En vu de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Thème

**Prise en charge des complications vaso-occlusives des
syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adultes au niveau
du CHU de Tizi Ouzou : à propos de 53 cas**

Réalisé par :

M^{lle} HAMICHE Nassima

M^{lle} ZEGAI Khadidja

Encadrées par :

Dr SI SMAIL Nedjma

Maitre assistante en Hémobiologie à UMMTO

Membres du jury :

| | | | |
|---------------|-----------------------------------|-------|--------------------|
| ARBANI Sarah | Maitre assistante en Immunologie | UMMTO | Présidente de jury |
| KESSAL Fatma | Maitre assistante en Hémobiologie | UMMTO | Examinatrice |
| MESSAD Hakima | Assistante en Epidémiologie | CHUTO | Co-promotrice |
| DRIF Rezki | Assistant en Hématologie | CHUTO | Co-promoteur |



Remerciement

Nous remercions ALLAH

Le tout puissant, le clément, le très miséricordieux tout commence par lui et tout fini par lui. Nous lui rendons grâce de nous avoir donné la vie, le courage et la santé sans quoi ce travail n'aurait été.

A notre promotrice Dr Si Smaïl



Nous portons une grande considération tant pour votre gentillesse que pour vos qualités professionnelles. Merci infiniment pour l'aide précieuse que vous nous avez apporté pour la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.

A notre co-promotrice Dr Messad



Les mots ne sauraient être suffisants pour vous témoigner toute notre reconnaissance. Vous avez beaucoup contribué à la réalisation de ce document, sans vous nous n'y serions certainement pas arrivés. Trouvez ici le manifeste de notre profonde gratitude.

A notre co-promoteur Dr Drif

Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand savoir et des orientations éclairantes accompagnées d'une grande gentillesse.

Au personnel du service d'épidémiologie et d'hématologie

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A notre présidente de jury

Vous nous faites un grand honneur et un plaisir en acceptant de présider ce jury de mémoire. Veuillez accepter nos sentiments d'estime et notre respect.

Aux Membres du jury Dr Kessal

Nous sommes très fiers et ravis à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que Je dédie ce mémoire...



A mes très chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Que dieu, le tout puissant, vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie et que ce travail vous apporte un peu de réconfort et vous comble de joie. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A mon frère et mes sœurs

A travers ce travail je vous exprime toute mon affection, mon attachement et mon amour éternel. Que dieu vous préserve un bon avenir plein de bonheur et de réussite. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A mes chers oncles, chères tantes, ainsi que mes chers cousins et cousines

J'espère du fond du cœur que tout ce petit monde familial, mon monde à moi, trouve ici un mot de reconnaissance.

A mes amies Sara, Imen, Nassima, Zahira, Hadjer, Meriem et Khadidja

Vous étiez toujours à mes côtés dans les moments de joie et même d'épreuves. Vos apports multiformes pour la réalisation de ce travail ont été sans limite. Merci à tous d'avoir fait partie de ma vie.

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

Merci pour les connaissances transmises. Je voudrais dire merci à toute ma promotion et à toutes les personnes qui de près ou de loin m'ont aidé d'une manière quelconque tant durant mes cycles d'étude que pendant ce travail de mémoire.



A mes chers parents

Merci pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie nchallah...

A Mes Frères et Sœurs : Akfi, merouane, Lydia et Taous

J'ai toujours apprécié, l'estime que vous portez à mon égard, sachez qu'elle est réciproque. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous vos vœux. Ce travail est aussi le vôtre. Courage et persévérance.

A mes neveux Anir et Amayas

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Puisse Dieu vous garder, vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A ma belle famille

Quoique je puisse dire, je ne peux exprimer mes sentiments d'amour et de respect à votre égard. Puisse le tout puissant, vous procurer une longue et heureuse vie.

A Khadidja, Meriem, Sarah, Imen, Zahira et Hadjer

Merci pour ces années de fous à notre faculté et à la résidence, les supers moments passés ensemble. Vous allez me manquer...

A mes copines d'enfance Sarah, Amina, Faten, Tourkja et Fatima,

Vous partagerez toujours une partie de ma vie et de mon cœur. Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez.

A mon très cher fiancé Fehim

Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves.

« Et à Tous les drépanocytaires du monde entier,
et à tous ceux qui œuvrent pour une meilleure prise en charge des drépanocytaires.
Gardons espoir... »



LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Représentation tridimensionnelle d'un tétramère d'hémoglobine | 3 |
| Figure 2 : Structure et organisation des deux familles de gènes-globine. | 4 |
| Figure 3 : Structure de l'HbS. | 8 |
| Figure 4 : Hématies falciformes (ou drépanocytes) au microscope électronique à balayage d'un sujet drépanocytaire. | 9 |
| Figure 5 : Modifications membranaires après polymérisation de l'HbS. | 11 |
| Figure 6 : Le mécanisme responsable de la déshydratation des globules rouges drépanocytaire.... | 12 |
| Figure 7 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose..... | 14 |
| Figure 8 : Représentation schématique de quelques mécanismes d'adhérence du globule rouge à l'endothélium de la microvasculature dans la maladie drépanocytaire. | 15 |
| Figure 9 : Syndrome pieds-mains. | 28 |
| Figure 10 : Répartition des patients drépanocytaires selon le sexe. | 47 |
| Figure 11 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome drépanocytaire.... | 48 |
| Figure 12 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et le sexe..... | 48 |
| Figure 13 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome drépanocytaire, le sexe et l'âge. | 49 |
| Figure 14 : Répartition des patients drépanocytaires selon l'origine géographique. | 50 |
| Figure 15 : Répartition des patients drépanocytaires selon la consanguinité. | 51 |
| Figure 16 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et la consanguinité. | 52 |
| Figure 17 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et les signes physiques et fonctionnel. | 53 |
| Figure 18 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et les signes fonctionnels. | 54 |
| Figure 19 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome les signes physiques. | 56 |
| Figure 20 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type splénomégalie..... | 57 |
| Figure 21 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et la splénomégalie. | 57 |
| Figure 22 : Répartition des patients drépanocytaires selon la présence ou non des complications.. | 58 |
| Figure 23 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et la présence ou non des complications. | 59 |
| Figure 24 : Répartition des patients drépanocytaires selon la présence ou non des complications chroniques et aiguës. | 59 |
| Figure 25 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et la présence ou non des complications aiguës. | 60 |
| Figure 26 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et la présence ou non d'anémie aiguë. | 61 |
| Figure 27 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et les infections... | 62 |
| Figure 28 : Répartition des patients drépanocytaires selon la présence des crises vaso-occlusives douloureuses et/ou les accidents vaso-occlusives. | 63 |
| Figure 29 : Répartition des patients drépanocytaires selon la présence des crises ostéoarticulaire et/ou des douleurs abdominales. | 63 |
| Figure 30 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et les crises ostéoarticulaires. | 64 |
| Figure 31 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et les douleurs abdominales. | 66 |

| | |
|--|----|
| Figure 32 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et la présence ou non des complications chroniques. | 67 |
| Figure 33 : Répartition des patients drépanocytaires selon le siège de la nécrose aseptique..... | 68 |
| Figure 34 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de l'atteinte hépatobiliaire..... | 69 |
| Figure 35 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et le taux d'hémoglobine. | 72 |
| Figure 36 : Répartition des patients drépanocytaires selon la prise d'autres traitements préventifs. | 75 |
| Figure 37 : Répartition des patients drépanocytaires selon Le type d'autres traitements préventifs. | 76 |
| Figure 38 : Répartition des patients drépanocytaires selon la prise d'un traitement antalgique et/ou adjuvant. | 77 |
| Figure 39 : Répartition des patients drépanocytaires selon la prise du traitement antalgique..... | 78 |
| Figure 40 : Répartition des patients drépanocytaires selon la prise du Paracétamol et/ ou des AINS. | 79 |
| Figure 41 : Répartition des patients drépanocytaires selon la prise d'autres traitements antalgiques. | 80 |
| Figure 42 : Répartition des patients drépanocytaires selon l'hospitalisation ou non..... | 82 |
| Figure 43 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type du traitement des crises vaso-occlusives. | 84 |
| Figure 44 : Répartition des patients drépanocytaires selon la prise du paracétamol et/ou des AINS. | 85 |
| Figure 45 : Répartition des patients drépanocytaires selon la réalisation d'échange transfusionnel et/ou de la transfusion simple. | 88 |
| Figure 46 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type des complications post-transfusionnelles. | 91 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Evolution ontogénique des hémoglobines humaines..... | 4 |
| Tableau 2 : Répartition des patients drépanocytaires selon l'âge. | 47 |
| Tableau 3 : Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et l'âge..... | 49 |
| Tableau 4 : Répartition des patients drépanocytaires selon le début d'année de suivi..... | 50 |
| Tableau 5 : Répartition des patients drépanocytaires selon le nombre des années de suivi..... | 51 |
| Tableau 6: Répartition des patients drépanocytaires selon les phénotypes des parents..... | 53 |
| Tableau 7 : Répartition des patients drépanocytaires selon les signes fonctionnels..... | 54 |
| Tableau 8: Répartition des patients drépanocytaires selon le type des signes fonctionnels..... | 55 |
| Tableau 9: Répartition des patients drépanocytaires selon les signes physiques..... | 55 |
| Tableau 10: Répartition des patients drépanocytaires le type des signes physiques..... | 56 |
| Tableau 11: Répartition des patients drépanocytaires selon les patients splénectomisés..... | 58 |
| Tableau 12: Répartition des patients drépanocytaires selon la présence ou non des complications aiguës. | 60 |
| Tableau 13: Répartition des patients drépanocytaires le type des complications aiguës..... | 61 |
| Tableau 14: Répartition des patients drépanocytaires selon le type d'infection..... | 62 |
| Tableau 15: Répartition des patients drépanocytaires selon le siège des crises ostéoarticulaire... | 65 |
| Tableau 16: Répartition des patients drépanocytaires selon le type des accidents vaso-occlusives. | 66 |
| Tableau 17: Répartition des patients drépanocytaires selon la présence ou non des complications chroniques..... | 67 |
| Tableau 18: Répartition des patients drépanocytaires selon le siège des complications chroniques. | 68 |
| Tableau 19: Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et l'atteinte ostéoarticulaire. | 69 |
| Tableau 20: Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome et l'atteinte hépatobiliaire. | 70 |
| Tableau 21: Répartition des patients drépanocytaires selon d'autres atteintes chroniques..... | 70 |
| Tableau 22: Répartition des patients drépanocytaires selon la présence ou non l'électrophorèse d'hémoglobine. | 71 |
| Tableau 23: Répartition des patients drépanocytaires selon le type du syndrome et l'électrophorèse. | 71 |
| Tableau 24: Répartition des patients drépanocytaires selon le traitement préventif..... | 73 |
| Tableau 25: Répartition des patients drépanocytaires selon le type du traitement préventif..... | 74 |
| Tableau 26: Répartition des patients drépanocytaires selon le type de l'antibioprophylaxie..... | 74 |
| Tableau 27: Répartition des patients drépanocytaires selon la prise du traitement préventif contre l'anémie | 75 |
| Tableau 28: Répartition des patients drépanocytaires selon la prise d'un traitement des crises vaso-occlusives. | 76 |
| Tableau 29: Répartition des patients drépanocytaires selon la prise d'un traitement antalgique... | 77 |
| Tableau 30: Répartition des patients drépanocytaires selon la prise des antalgiques de palier I... | 78 |
| Tableau 31: Répartition des patients drépanocytaires selon la prise des antalgiques de palier II... | 79 |
| Tableau 32: Répartition des patients drépanocytaires selon la prise d'un traitement adjuvant..... | 80 |
| Tableau 33: Répartition des patients drépanocytaires selon le type du traitement adjuvant..... | 81 |
| Tableau 34: Répartition des patients drépanocytaires selon le type d'antibiotiques..... | 81 |
| Tableau 35: Répartition des patients drépanocytaires selon le motif d'hospitalisation..... | 82 |
| Tableau 36: Répartition des patients drépanocytaires selon le service d'hospitalisation..... | 83 |
| Tableau 37: Répartition des patients drépanocytaires selon le traitement des CVO en hospitalisation. | 83 |

| | |
|--|----|
| Tableau 38: Répartition des patients drépanocytaires selon le traitement antalgique..... | 84 |
| Tableau 39: Répartition des patients drépanocytaires selon les antalgiques de palier I..... | 85 |
| Tableau 40: Répartition des patients drépanocytaires selon la prise des antalgiques de palier III. | 86 |
| Tableau 41: Répartition des patients drépanocytaires selon le traitement des infections..... | 86 |
| Tableau 42: Répartition des patients drépanocytaires selon le type l'antibiotique..... | 87 |
| Tableau 43: Répartition des patients drépanocytaires selon la transfusion..... | 87 |
| Tableau 44: Répartition des patients drépanocytaires selon l'échange transfusionnel..... | 88 |
| Tableau 45: Répartition des patients drépanocytaires selon le motif de l'échange transfusionnel. | 89 |
| Tableau 46: Répartition des patients drépanocytaires selon la transfusion simple..... | 90 |
| Tableau 47: Répartition des patients drépanocytaires selon le motif de la transfusion simple... | 90 |
| Tableau 48: Répartition des patients drépanocytaires selon les complications post- transfusionnelles. | 91 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---|---|
| 2,3-BPG : Acide 2,3-bisphosphoglycérique | g/dl : gramme par décilitre |
| 2,3-DPG : 2-3 diphosphoglycérate | Hb : Hémoglobine |
| 32P : Phosphore 32 | HbA : Hémoglobine A |
| °C : Degré celcius | HbA2 : Hémoglobine A2 |
| Å : ångström | HbC : Hémoglobine C |
| α : Alpha | HbD : Hémoglobine D |
| ADN : Acide désoxyribonucléique | HbE : Hémoglobine E |
| Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé | HbF : Hémoglobine F |
| AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien | HBG1 : Hemoglobin gamma A |
| AMM : Autorisation de mise sur le marché | HbM : Hémoglobine M |
| Arg : Arginine | HbO : Hémoglobine O |
| ARN : Acide ribonucléique | HbO₂ : Oxyhémoglobine |
| ARN_m : Acide ribonucléique messenger | HbS : Hémoglobine S |
| Asp : Acide aspartique | HCO₃⁻ : Bicarbonate |
| ATP : acide adénosine triphosphate | His : Histidine |
| AVC : Accident vasculaire cérébral | HLA : Antigènes des leucocytes humains |
| BCL11A : B-cell lymphoma/leukemia 11A | Hp : Haptoglobine |
| β : Bêta | ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule |
| C3 : Fraction C3 du complément | IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine |
| C3G : Céphalosporine de 3 ^{ème} génération | IEF : Isoélectrofocalisation |
| Ca²⁺ : Calcium | IgG : Immunoglobuline G |
| CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine | IL : Interleukine |
| Cl⁻ : Chlore | IL-1β : Interleukine-1β |
| CLHP : La chromatographie liquide haute performance | ITG : Interruption thérapeutique de la grossesse |
| CO : Monoxyde de carbone | IV : Intraveineux |
| CO₂ : Dioxyde de carbone | K⁺ : Potassium |
| CRP : La protéine C réactive | L : Litre |
| CVO : Crises vaso-occlusives | LCR : Locus control région |
| Cys : Cystéine | LDH : La lactico-déshydrogénase |
| δ : Delta | Leu : Leucine |
| DPN : Diagnostique prénatal | LFA-1 : Leukocyte functional adhesion-1 |
| ECBU : Examen cytbactériologique des urines | Lys : Lysine |
| EDTA : acide éthylène-diamino-tétraacétique | m : Mètre |
| EC : Electrophorèse capillaire | MEOPA : Mélange équimoléculaire d'oxygène et de protoxyde d'azote |
| EPO : Erythropoïétine | mg : milligramme |
| ε : Epsilon | Mg²⁺ : Magnésium |
| ET-1 : Endothéline-1 | mg/j : Milligramme par jour |
| EVA : Echelle visuelle analogique | mg/kg : Milligramme par kilogramme |
| fl : Femtolitres | mg/l : Milligramme par litre |
| γ : Gamma | mg/h : Milligramme par heure |
| Gln : Glutamine | ml/kg : Millilitre par kilogramme |
| GR : Globule rouge | mm³ : Millimètre |
| Glu : Acide glutamique | Mst II : Enzyme de restriction extrait de <i>Microcoleus species</i> |
| g : gramme | Na⁺ : Sodium |
| NABM : nomenclature des actes de biologie médicale | |

NO : Monoxyde d'azote
O₂ : Oxygène
pH : potentiel Hydrogène
Phe : Phenylalanine
PHHF : Persistance héréditaire de l'HbF
pg: Pétagramme
PO₂ : Pression partielle d'oxygène
Pro : Proline
PS : Phosphatidylserine
ψ : Psi
SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
SDM : Syndrome drépanocytaire majeur
Ser: Serine
SIG : sérum glucosé isotonique
SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène
SRE : Système réticuloendothélial
STA : syndrome thoracique aigu
TNF-α: Tumor necrosis factor
Tyr: Tyrosine
U/kg/j : Unité par kilogramme par jour
Val: Valine
VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule 1
VGM : Le volume globulaire moyen normal
VHC : *virus de l'hépatite C*
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLA-4: Very late antigen-4
vWF : Facteur de von Willebrand
μl: Microlitre
ζ : Zêta
% : Pour cent



LISTE DES ABREVIATIONS

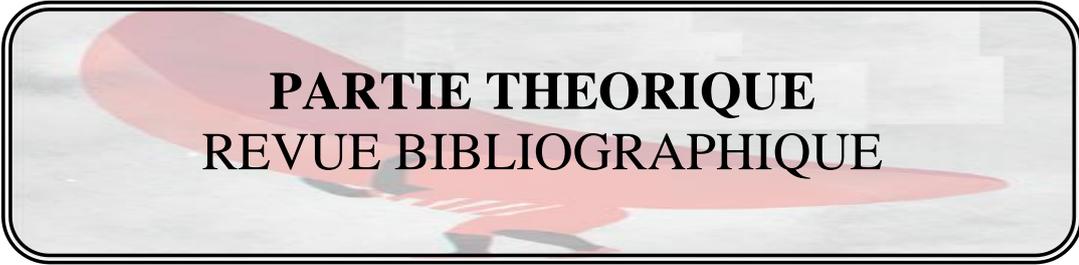
A red abstract graphic consisting of several overlapping, rounded shapes, resembling a stylized flame or a series of curved lines, positioned behind the title box.

TABLE DE MATIERES

TABLES DES MATIERES

| | |
|--|----|
| PARTIE THEORIQUE | |
| INTRODUCTION | 1 |
| OBJECTIF | 2 |
| CHAPITRE I : HEMOGLOBINE HUMAINE, STRUCTURE ET FONCTION | 3 |
| 1. Hémoglobine humaine, structure et fonction | 3 |
| 1.1. Structure | 3 |
| 1.2. Organisation des gènes de l'hémoglobine humaine..... | 3 |
| 1.3. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines..... | 4 |
| 1.4. Biosynthèse et catabolisme de l'hémoglobine..... | 5 |
| 1.5. Fonction de l'hémoglobine..... | 5 |
| 2. Hémoglobinopathies | 5 |
| CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE DE LA DREPANOCYTOSE | 6 |
| 1. Epidémiologie de la drépanocytose | 6 |
| 1.1. Définition..... | 6 |
| 1.2. Répartition géographique | 6 |
| 1.3. Transmission et bases moléculaires..... | 7 |
| CHAPITRE III : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DREPANOCYTOSE | 9 |
| 1. Physiopathologie de la drépanocytose | 9 |
| 1.1. Echelon moléculaire..... | 9 |
| 1.2. Echelon cellulaire | 10 |
| 1.3. Echelon vasculaire | 13 |
| 1.4. Mécanisme de l'anémie | 15 |
| 1.5. Mécanisme de la vaso-occlusion..... | 16 |
| CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC DE LA DREPANOCYTOSE | 18 |
| 1. DIAGNOSTIC DE LA DREPANOCYTOSE | 18 |
| 1.1. Diagnostic clinique..... | 18 |
| 1.1.1. Drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire..... | 18 |
| 1.1.2. Syndromes drépanocytaires majeurs | 18 |
| 1.2. Diagnostic biologique..... | 20 |
| 1.2.1. Hémogramme..... | 20 |
| 1.2.2. Etude de l'hémoglobine..... | 22 |
| 1.2.2.1. Etude phénotypique..... | 22 |
| 1.2.2.1.1. Mise en évidence de l'Hb..... | 22 |
| 1.2.2.1.2. Confirmation de la présence d'HbS..... | 23 |
| 1.2.2.1.3. Dosage de différentes fractions d'hémoglobine..... | 23 |
| 1.2.2.1.4. Interprétation des résultats..... | 24 |
| 1.2.2.2. Étude génotypique | 25 |
| 1.2.2.2.1. Identification de la mutation β S..... | 25 |
| 1.2.2.2.2. La détermination des haplotypes de restriction drépanocytaires..... | 25 |
| 1.2.2.2.3. Le niveau d'expression de l'HbF..... | 26 |
| 1.2.2.2.4. Recherche d'une α thalassémie | 26 |
| CHAPITRE V : LES COMPLIATIONS DE LA DREPANOCYTOSE | 27 |
| 1. Complications | 27 |
| 1.1. Complications aiguës..... | 27 |
| 1.1.1. Crises vaso-occlusives douloureuses..... | 27 |
| 1.1.2. Accidents vaso-occlusifs graves..... | 29 |
| 1.1.2.1. Syndrome thoracique aigu (STA) | 29 |
| 1.1.2.2. Complications cérébro-vasculaires | 29 |
| 1.1.2.3. Priapisme | 29 |
| 1.1.3. Infections..... | 30 |
| 1.1.4. Anémie aigue..... | 30 |

| | |
|---|-----|
| 1.2. Complications chroniques | 31 |
| 1.2.1. Atteintes ostéoarticulaires..... | 31 |
| 1.2.2. Atteinte pulmonaire | 32 |
| 1.2.3. Atteinte cardiaque | 32 |
| 1.2.4. Atteinte rénale..... | 32 |
| 1.2.5. Complications digestives et hépatobiliaires | 32 |
| 1.2.6. Complications dermatologiques..... | 33 |
| 1.2.7. Rétinopathie drépanocytaire..... | 33 |
| 1.3. Situations particulières..... | 33 |
| 1.3.1. Grossesse..... | 33 |
| 1.3.2. Chirurgie..... | 33 |
| CHAPITRE VI : LA PRISE EN CHARGE DE LA DREPANOCYTOSE | 34 |
| 1. Prise en charge de la drépanocytose | 34 |
| 1.1. Traitement préventif..... | 34 |
| 1.1.1. Prévention des crises vaso-occlusives | 34 |
| 1.1.2. Prévention des infections | 34 |
| 1.1.3. Prévention de l'anémie | 34 |
| 1.2. Traitement symptomatique..... | 35 |
| 1.2.1. Complications aiguës..... | 35 |
| 1.2.1.1. Crise vaso-occlusive douloureuse | 35 |
| 1.2.1.2. Syndrome thoracique aiguë..... | 36 |
| 1.2.1.3. Priapisme | 37 |
| 1.2.1.4. Accident vasculaire cérébral..... | 38 |
| 1.2.1.5. Traitement des infections bactériennes | 38 |
| 1.2.1.6. Traitement de l'anémie aiguë..... | 39 |
| 1.2.2. Complications chroniques | 39 |
| 1.2.2.1. Complications osseuses chroniques | 39 |
| 1.2.2.2. Complication rénale..... | 39 |
| 1.2.2.3. Complications hépatobiliaires | 39 |
| 1.2.2.4. Ulcère cutané | 40 |
| 1.2.2.5. Complications ophtalmologiques..... | 40 |
| 1.3. Traitement de fond | 40 |
| 1.3.1. Transfusion sanguine | 40 |
| 1.3.2. Hydroxyurée | 42 |
| 1.3.3. Erythropoïétines..... | 42 |
| 1.3.4. Butyrate et ses dérivés | 42 |
| 1.3.5. Modificateurs de transports ioniques trans-membranaires..... | 43 |
| 1.4. Traitement curatif | 43 |
| CHAPITRE VII : Dépistage de la drépanocytose | 44 |
| 1. Dépistage de la drépanocytose | 44 |
| 1.1. Dépistage de la drépanocytose | 44 |
| 1.1.1. Conseil génétique | 44 |
| 1.1.2. Diagnostique prénatal (DPN) | 44 |
| 1.1.3. Diagnostique néonatal..... | 44 |
| PARTIE PRATIQUE | |
| Méthodes et matériels | 45 |
| Nos résultats | 47 |
| Contraintes et biais de notre étude | 92 |
| Discussion | 93 |
| CONCLUSION | 101 |
| RECOMODATION | 102 |



PARTIE THEORIQUE
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine (Hb), transmise sur le mode autosomique récessif, caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S (HbS). Cette Hb a la propriété de se polymériser à l'état désoxygéné entraînant la « falciformation » du globule rouge (GR) ce qui est à l'origine d'une anémie hémolytique chronique et de phénomènes vaso-occlusifs.

Les crises douloureuses intenses, les infections, les épisodes d'anémie aiguë et les accidents vaso-occlusifs graves, sont les complications aiguës les plus fréquentes. Cependant des complications viscérales chroniques d'origine ischémique pouvant atteindre pratiquement tous les organes (œil, appareil ostéoarticulaire, poumon, cœur, système nerveux...)

C'est l'hémoglobinopathie la plus fréquente et la plus grave au monde qui frappe avec prédilection les sujets de race noire. Maladie complexe, son évolution est encore peu prévisible malgré la meilleure connaissance des risques et une prévention de mieux en mieux organisée.

La prise en charge débute par la détermination du génotype du syndrome drépanocytaire majeur (SDM) : homozygotie SS, hétérozygotie composite SC ou S β thalassémie, pour les trois syndromes les plus fréquemment rencontrés. Le traitement conventionnel est essentiel dans la drépanocytose : antibiothérapie, vaccinations, antalgiques et transfusion sanguine. Certains drépanocytaires ont des formes sévères de la maladie et doivent bénéficier d'intensification du traitement par la transfusion sanguine au long cours, de l'hydroxyurée ou de la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.

A ce jour, cette pathologie reste sans solution thérapeutique curative, ni même satisfaisante, malgré de nombreuses études et une accumulation considérable de connaissances depuis le niveau moléculaire jusqu'au niveau physiologique et clinique.

Le présent travail est une étude rétrospective des cas des patients présentant des SDM au niveau du CHU de Tizi Ouzou sur une période de 6 ans. Il évalue les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques tout en analysant et discutant nos résultats par rapport à d'autres études et ceux de la littérature.

OBJECTIFS

1. Objectif général

Etudier les modalités de la prise en charge des complications vaso-occlusives des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adulte au niveau de l'unité de consultation du service d'hématologie du CHU de Tizi Ouzou.

2. Objectifs spécifiques :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints d'un SDM ;
- Décrire les principaux signes cliniques et les principales complications aiguës et chroniques des SDM ;
- Analyser les paramètres biologiques des SDM ;
- Mettre l'accent sur les modalités de la prise en charge des SDM.



CHAPITRE I

HEMOGLOBINE HUMAINE et STRUCTURE ET FONCTION

1. Hémoglobine humaine, structure et fonction

1.1. Structure

L'Hb (hémoglobine) est la protéine majeure du GR (globule rouge) dont il est responsable de sa pigmentation rouge [1]. L'Hb est une protéine tétramérique, de structure globulaire de $65 \times 50 \times 55 \text{ \AA}$ (voir Figure 1). Elle est constituée de quatre sous-unités polypeptidiques identiques deux à deux dont la nature va caractériser le type d'Hb ; deux polypeptides ou globines alpha dont chaque une est formée de 141 résidus d'acides aminés, qui ont une arginine en position C-terminale, et deux globines non-alpha, qui possèdent 146 résidus, et se terminent par une histidine [3, 4, 5]. Chaque globine possède un groupe prosthétique, l'hème, constitué de la protoporphyrine IX et d'un atome de fer divalent qui fixe l'O₂ (oxygène), l'ensemble forme une sous-unité [1, 4].

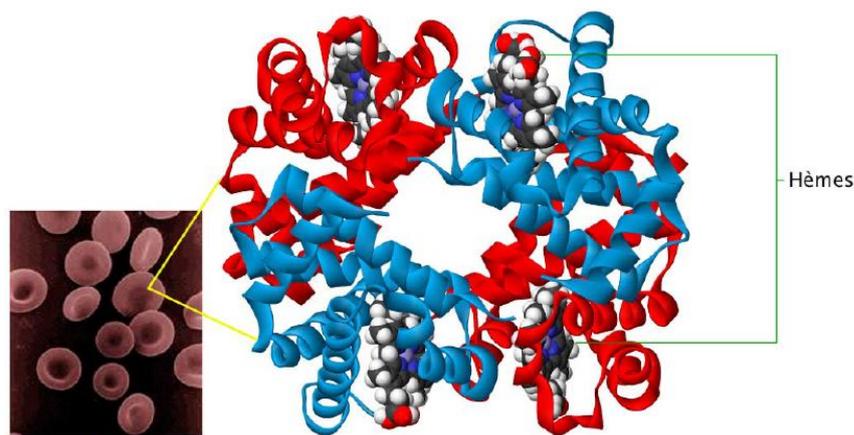


Figure 1 : Représentation tridimensionnelle d'un tétramère d'hémoglobine [2]

1.2. Organisation des gènes de l'hémoglobine humaine

Tous les gènes fonctionnels codant pour les chaînes de globine sont regroupés en famille (cluster : "agrégat") : α (ζ , $\alpha 2$, $\alpha 1$) et β (ϵ , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , β) [7]. La famille α -globine est localisée sur le bras court du chromosome 16, la famille β -globine sur le bras court du chromosome 11. Les gènes sont organisés de 5' en 3' selon leur ordre d'expression au cours du développement ontogénique [8]. En effet, la famille α comporte 3 gènes fonctionnels : le gène ζ embryonnaire qui code pour la chaîne embryonnaire ζ et qui précède les gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ codent tous les deux pour la même chaîne de globine α fœtaux et adultes. Les gènes $\psi\zeta$, $\psi\alpha 1$ et $\psi\alpha 2$ sont des pseudogènes non fonctionnels. Cependant, la famille β comporte 5 gènes fonctionnels : le

gène de la chaîne ϵ embryonnaire, suivi par les gènes de la chaîne $G\gamma$ et $A\gamma$ fœtaux, puis par les deux gènes δ (minoritaires) et β adultes [8, 9] (Voir Figure 2).

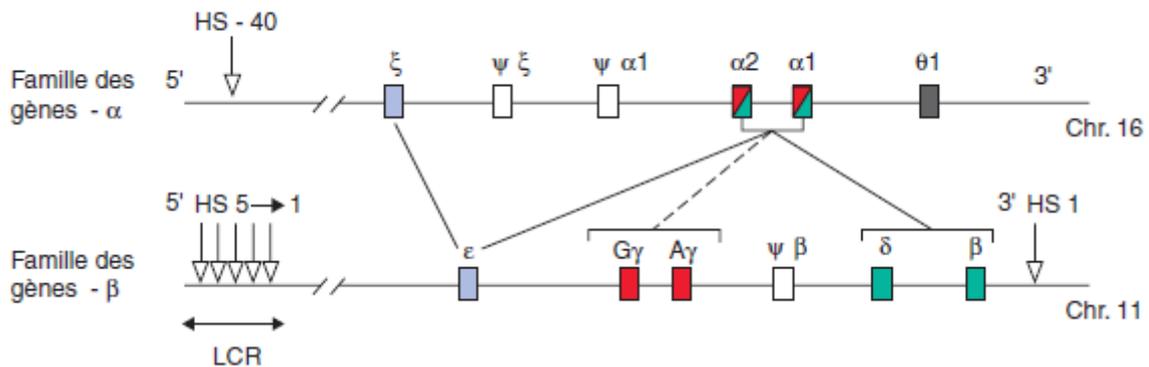


Figure 2 : Structure et organisation des deux familles de gènes-globine [8].

1.3. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

Au cours de l'évolution ontogénique, le profil des Hb change suite à des commutations (ou « Switch ») qui s'effectuent par ordre d'expression selon leur position topographique [5, 8]. Au niveau du locus α , le gène ζ est le premier exprimé durant l'embryogenèse. Les gènes $\alpha 2$ et $\alpha 1$ sont exprimés dès la vie fœtale et continueront à fonctionner durant la vie adulte [7]. Pour ce qui est du locus β , le gène ϵ est le premier à être exprimé, durant la vie embryonnaire mais il se restreint à ce stade. Les gènes γ sont très actifs pendant la période fœtale puis leur expression s'affaiblit à partir de la naissance. L'expression du gène β commence vers la fin du 1^{er} trimestre de grossesse et atteindra son plateau d'expression quelques mois après la naissance. Enfin, le gène δ , dont l'expression débute seulement après la naissance, est faiblement transcrit. Il n'intervient que pour 2 à 3% des tétramères (HbA2 : $\alpha 2 \gamma 2$) [7, 9]. La proportion des différentes Hb évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie [5, 9, 10] (Voir Tableau I).

Tableau 1 : Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

| | Chez l'embryon | Chez le fœtus | Chez l'adulte |
|-----------------------------|---|---|---|
| Lieu d'érythropoïèse | sac vitellin | foie et de la rate | moelle osseuse |
| Type de l'Hb | L'Hb Gower 1 : $\zeta 2 \epsilon 2$ L'Hb Gower 2 : $\alpha 2 \epsilon 2$ L'Hb Portland : $\zeta 2 \gamma 2$ | HbF : $\alpha 2 \gamma 2$ | HbA = plus de 97 % de l'Hb HbA2: $\alpha 2 \delta 2 = 2,2$ à $3,2$ % de l'Hb |
| Age d'acquisition | Stade embryonnaire | A partir de 37 ^e jour de la vie fœtale | 6 mois après naissance |

1.4. Biosynthèse et catabolisme de l'hémoglobine

1.4.1. Biosynthèse

La synthèse de la globine suit le schéma de la synthèse des protéines et est sous la dépendance de gène de structure autosomique [12]. La synchronisation de la synthèse de l'hème et de celle de la globine est assurée par l'hème qui stimule la synthèse des chaînes de globine [12]. La synthèse de l'hème s'effectue indépendamment de celle de la globine [11]. Elle a lieu dans les mitochondries à partir de la glycine et de l'acide succinique [12]. Le fer représente 0,34 % de la masse de l'Hb, c'est au total 3 g de fer, soit 75 % de l'ensemble du capital martial de l'organisme qui est ainsi stockés dans l'Hb circulante. La régulation de la synthèse est assurée par l'hème libre qui exerce une retro inhibition de sa synthèse lorsqu'il se trouve en excès par rapport aux chaînes de globine [11].

1.4.2. Catabolisme

Les hématies sont phagocytées par le SRE (système réticuloendothélial) surtout au niveau du foie, de la moelle osseuse et de la rate ce qui libère l'Hb [13, 14]. La globine est décomposée en acide aminé; le fer est réutilisé par l'hématopoïèse pour la synthèse d'une nouvelle molécule d'Hb (voir annexe V) [15]. Une hémolyse intravasculaire entraîne la libération d'Hb qui est captée par l'Hp (haptoglobine). Le complexe Hp-Hb est mené aux cellules du SRE pour la dégradation de l'Hb [13].

1.5. Fonction de l'hémoglobine

- Le transport de l'O₂ des poumons aux tissus, assuré lors du passage des GR dans les capillaires pulmonaires [17]. La courbe de dissociation de l'O₂ a une allure sigmoïde en raison du caractère allostérique de l'Hb et de la coopérativité des globines dans la cinétique de fixation de l'O₂ [14] ;
- L'élimination du dioxyde de carbone (CO₂) [17] ;
- Le maintien du pH intra-érythrocytaire [16] ;
- Le transport du monoxyde d'azote (NO) [5].

2. Hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont définies par la présence d'anomalies touchant les chaînes de globine, soit quantitatives résultent de la synthèse diminuée des chaînes de globine et/ou qualitatives conduisant à la production d'une Hb de structure anormale. Il existe, cependant, dans certains cas une association d'anomalies quantitatives et qualitatives de l'Hb [18] (Voir annexe I).

A large, semi-transparent red graphic element, resembling a stylized drop or a brushstroke, is positioned behind the text. It is centered horizontally and spans most of the width of the text box.

CHAPITRE II
EPIDEMIOLOGIE DE LA
DREPANOCYTOSE

1. Epidémiologie de la drépanocytose

1.1 Définition

Le mot « drépanocytose » vient du grec « δρεπανον drepanon » qui signifie faucille et de « κύτος » qui signifie cellule, désignant la déformation que prennent les GR dans certaines circonstances [31], plusieurs dénominations y contribuent : HbS (hémoglobinoses S), ou sicklémie, ou encore anémie à cellules falciformes et parfois anémie falciforme [32].

La drépanocytose est une hémoglobinopathie constitutionnelle, avec une anémie hémolytique, due à la présence d'une Hb anormale : HbS [33]. Elle est responsable des trois grandes catégories de manifestations : anémie hémolytique chronique, phénomènes vaso-occlusifs et susceptibilité extrême aux infections [34].

La drépanocytose présente des formes hétérozygotes (HbA/HbS), habituellement silencieuses appelées traits drépanocytaires, et des formes homozygotes (HbS/HbS) ou hétérozygotes composites essentiellement HbS/ β^0 thalassémie, HbS/ β^+ thalassémie; HbS/HbC, HbS/HbD Punjab ou HbS/HbO Arab, responsables des SDM (syndromes drépanocytaires majeurs) [35]. La drépanocytose est une maladie complexe, son évolution est encore peu prévisible malgré la meilleure connaissance des risques et une prise en charge organisée qui fait appel à de multiples compétences cliniques et biologiques dans des centres hospitalisés [36].

1.2 Répartition géographique

Malgré le caractère ubiquitaire de la drépanocytose, elle reste une hémoglobinopathie qui frappe avec prédilection les sujets de race noire. La drépanocytose se répand dans le monde du fait de l'augmentation des flux migratoires et de la diffusion géographique de certains gènes pathologiques [37] (Voir annexe II).

1.2.1 Afrique noire

Les plus hautes fréquences de l'HbS se trouvent en effet dans une zone géographique comprise entre le 10^{ème} parallèle Nord et le 15^{ème} parallèle Sud. Cette zone qui s'étend du sud du Sahara à la rivière Zambèze a été nommée "ceinture sicklémique" par LEHMANN [39].

1.2.2 Aux Etats-Unis d'Amérique

Dans le sud de ce pays, environ 7% de la population noire sont porteurs du trait drépanocytaire. Les hétérozygotes composites (S/C et S/ β +) sont également présents [40].

1.2.3 Pourtour du Bassin méditerranéen

C'est la race caucasienne qui est alors atteinte dont la majorité sont des hétérozygotes, certainement par métissage. Cette hémoglobinopathie se rencontre en Afrique du Nord, en Turquie, en Grèce, au sud de l'Italie et en Sicile [15].

1.2.4 En Algérie

Les hémoglobinopathies sont très fréquentes dans la zone frontalière algéro-tunisienne, dont 95% sont des SDM [41], les foyers de drépanocytose sont plus répandus à l'Est du pays, vu la fréquence élevée des mariages consanguins. La coexistence de la β -thalassémie fait que l'association drépanocytose-thalassémie soit fréquente [42].

1.2.5 Inde méridionale et Moyen-Orient

En Arabie saoudite, le trait drépanocytaire est très répandu, mais atteint sa plus forte prévalence dans la province orientale. En Inde, le trait se produit le plus souvent chez les peuples indigènes dans le centre de l'Inde avec un taux plus faible dans le sud du pays [44]. La structure de l'ADN qui code pour la globine diffère de celle de populations africaines, ce qui suggère l'existence d'un quatrième profil indépendant de la mutation HbS désigné sous l'haplotype asiatique [44].

1.3 Transmission et bases moléculaires

1.3.1 Transmission

La drépanocytose est une maladie génétique qui touche autant les hommes que les femmes avec un sex-ratio de 1 [35]. De point de vue des cliniciens, elle se transmet selon le mode autosomique récessif car seuls les homozygotes sont considérés comme symptomatiques, or les hétérozygotes AS sont des porteurs sains asymptomatiques. Par contre, pour les biochimistes, il s'agit d'une affection à transmission codominante, car l'HbS est également observée chez les hétérozygotes [45]. Il existe cinq possibilités de transmission de gène muté

par les deux parents selon qu'ils soient porteurs du gène sains, drépanocytaire ou porteurs d'une autre hémoglobinopathie [36] (Voir annexe IV).

1.3.2 Bases moléculaires

L'anomalie moléculaire responsable de la formation de l'HbS est la substitution sur la chaîne polypeptidique β de l'HbA, de l'Acide glutamique (acide aminé hydrophile) en position $\beta 6$ par la valine (acide aminé hydrophobe) aboutissant au remplacement de la chaîne latérale apolaire par une chaîne polaire [33]. Résultat d'une mutation qui touche le chromosome 11, et plus particulièrement l'allèle codant pour la β -globine [47]. Une adénine (GAG) est substituée par une thymine (GTG) au niveau du 6^{ème} codon du gène de la β globine [48]. Cette mutation entraîne une modification sévère de la conformation spatiale et des propriétés de la molécule d'Hb, alors que sa structure reste très proche de l'HbA [15].

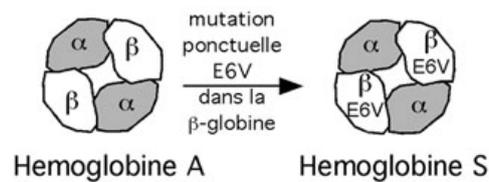


Figure 3 : Structure de l'HbS [35].

Le principe de la délétion réside, en effet, sur la mutation située au niveau d'une séquence reconnue par l'enzyme de restriction BsuI. L'ADN muté ne peut plus être coupé par l'enzyme à cet endroit.



CHAPITRE III
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA
DREPANOCYTOSE

1. Physiopathologie de la drépanocytose

1.1. Echelon moléculaire

1.1.1. Polymérisation de l'HbS

Chaque GR contient dans des conditions normales 270 millions de molécules d'Hb qui sont en contact les uns avec les autres. Elles ne peuvent se gélifier car il existe à leur surface une force répulsive les empêchant de se polymériser, néanmoins, lors de la drépanocytose, on aura une diminution de la solubilité de l'HbS, ce qui explique sa polymérisation dans des conditions de désoxygénation [35, 49].

Au cours de la désoxygénation qui suit le passage dans la microcirculation, l'HbS qui porte une charge électrique neutre subit un changement de conformation. Celui-ci permet à la valine $\beta 6$ d'établir des liaisons hydrophobes avec la chaîne β d'une autre molécule d'Hb, en particulier avec la phénylalanine $\beta 85$ et la leucine $\beta 88$ [50, 8]. Une seule des deux valines opère ce contact, de sorte que l'interaction β - β entraîne la formation d'un polymère, qu'on a pu le représenter comme l'enchaînement de deux rangées de molécules [8].

Cette polymérisation est un phénomène coopératif qui donne naissance à des structures très organisées constituées de molécules de désoxyhémoglobine S formant un gel d'HbS, à l'intérieur duquel se forment de longues fibres d'Hb s'associant en faisceaux [35, 51] (voir figure 4). Cette gélification modifie considérablement l'aspect de l'hématie, en lui conférant son aspect caractéristique en faucille ; appelé drépanocyte [15]. Ce phénomène est réversible ; lors de la réoxygénation, les fibres se dissocient et le GR oxygéné reprend sa forme et sa souplesse normale, jusqu'à la fixation définitive de la cellule sous forme de drépanocyte avec une perte complète de sa déformabilité et de sa flexibilité [35, 51].



Figure 4 : Hématies falciformes (ou drépanocytes) au microscope électronique à balayage d'un sujet drépanocytaire ; A : en présence de l'O₂, B : en l'absence de l'O₂ [52, 27]

Différents facteurs concourent à l'apparition de cette polymérisation. En premier lieu, nous pouvons citer la concentration seuil d'HbS dans le GR en situation d'hypoxie, plus la

concentration d'HbS est élevée, plus la polymérisation est rapide, le fait que les polymères deviennent moins solubles. Les facteurs augmentant la concentration intraérythrocytaire en HbS sont la déshydratation, l'acidose métabolique, la déplétion cellulaire en Mg (magnésium), la fièvre, un effort intense et le stress [36, 50]. Tandis qu'il existe d'autres facteurs qui réduisent la falciformation, notamment, les α -thalassémies (parfois associées à la drépanocytose) par la diminution des concentrations intra-érythrocytaires d'Hb. Le taux d'HbF est également à considérer car celle-ci ne polymérise pas avec l'HbS [53]. Les GR, qui contiennent plus de 20 %, gardent leur intégrité même en situation d'hypoxie [50].

Ces facteurs influent sur un phénomène cinétique remarquable qui est le "Delay time", en effet, des multiples études ont permis de conclure à l'existence d'un délai très variable d'un GR entre la désoxygénation et la polymérisation, sachant que dans les conditions physiologiques, celui-ci est supérieur au temps du trajet circulatoire [54, 55]. On note également un déplacement de la courbe de dissociation de l'Hb vers la droite chez les patients drépanocytaires selon Barcroft, l'HbS ayant une affinité moindre pour l'O₂ qui résulte de deux phénomènes : la présence de polymères d'HbS et la production de 2,3-DPG (2-3 diphosphoglycérate) qui favorise l'acidification du GR et participe par ce biais à l'aggravation de la polymérisation [50].

La polymérisation de l'HbS concerne essentiellement les patients drépanocytaires homozygotes, les doubles hétérozygotes SC et les β -thalassémiques. La survenue de crises nombreuses et répétitives rend la polymérisation irréversible en raison des lésions oxydatives membrano-érythrocytaires qui s'installent à moyen et à long terme [56] (Voir annexe III).

4.2. Echelon cellulaire

4.2.1. Altérations structurales et fonctionnelles de la membrane érythrocytaire

La conséquence de la falciformation des hématies, est une perte de l'asymétrie des phospholipides de la membrane, avec une externalisation massive de la PS (phosphatidylserine), associée à des signaux « Eat Me » cellulaires conduisant à leur élimination par les macrophages [58]. L'oxydation de l'Hb conduit à la formation de méthémoglobine, puis d'hémichromes qui forment des complexes avec les protéines membranaires, en particulier la bande 3 [34]. Son activation conduit à un « clustering » de la protéine menant à un démasquage d'un site permettant la reconnaissance par des IgG qui facilitent le processus de phagocytose par les macrophages [58].

La désoxyhémoglobine S se lie d'une façon irréversible aux lipides reflétant l'hydrophobicité de l'HbS qui est plus grande que celle de l'HbA [59]. On a aussi mis en évidence une oxydation de la β -actine avec formation d'un pont disulfure et altération du cytosquelette, avec exposition anormale des PS susceptibles de réagir avec les mécanismes de coagulation [34].

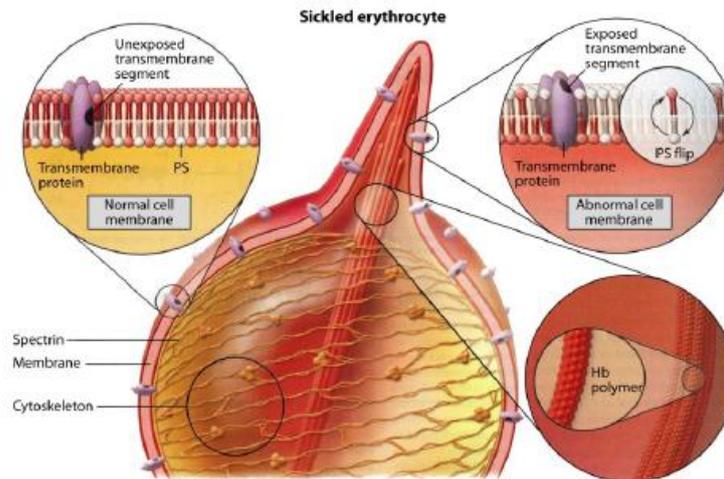


Figure 5 : Modifications membranaires après polymérisation de l'HbS [58].

1.2.2. Déshydratation des globules rouges

Le maintien du volume cellulaire est assuré par la régulation de son contenu en eau qui est en relation avec la concentration des cations (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , et Mg^{2+}) et des anions (Cl^- , HCO_3^- , 2,3-BPG et l'Hb), qui est fixée par l'effet de Donnan [60]. L'hydratation des GR dépend de trois systèmes de transports ioniques transmembranaires ; les canaux Gardos : canaux K^+ dépendants du Ca^{2+} , co-transport K^+/Cl^- et la pompe Na^+/K^+ [61]. La formation des fibres de polymères de HbS entraîne une dérégulation de l'homéostasie et une perméabilité non sélective accrue des cations notamment de Ca^{2+} et activation des canaux ioniques, co-transport KCl et le canal Gardos [58, 62] :

- **Canal K^+ activé par le Ca^{2+} appelé aussi canal Gardos (KCNN4 concernent des GR de densité déjà élevée)**

Les cycles de désoxygénation/réoxygénation et de polymérisation/dépolymérisation de l'HbS induisent une augmentation de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} , ceci active les canaux Gardos, rejetant les cations K^+ hors la cellule [61, 63]. L'excès de Ca^{2+} s'accumule dans des vésicules endocytiques qui empêchent sa détection par les pompes ATP (acide adénosine triphosphate), chargées d'évacuer le Ca^{2+} de la cellule [61]. La nécessité de

maintenir un équilibre osmotique et hydrique transmembranaire conduit à une perte d'eau et de chlore dans le milieu extracellulaire [64].

- Co-transport K-Cl Mg^{2+} dependent (KCC1/3/4)

Sachant que physiologiquement le Co-transport K-Cl réduit le volume du réticulocyte lors de sa maturation en GR jeune [34]. L'entrée massive de Ca^{2+} dans les hématies entraîne une phase secondaire d'acidose intracellulaire, celle ci active le co-transport K-Cl et entraîne une sortie massive de K^+ et d'eau [54]. La baisse de la concentration du Mg^{2+} est associée à une activité anormalement élevée du co-transport K-Cl du fait qu'il est modulé par la concentration de Mg^{2+} . L'activité de ce système est environ 10 fois plus élevée dans les GR drépanocytaires que dans les GR normaux, plus importante dans les fractions les plus légères correspondant aux réticulocytes et aux érythrocytes jeunes [65]. Ce qui explique que les hématies d'âge très jeunes surexpriment ce type de protéine, peuvent se transformer de façon très rapide en drépanocytes irréversibles ayant une densité cellulaire très élevée [54].

- La pompe Na^+ /K^+

La pompe Na^+ /K^+ qui, dans le but de corriger les perturbations de l'hémostasie cationique, excrète trois ions Na^+ pour deux ions K^+ ingéré, Ce qui concourent à augmenter la concentration de l'HbS qui peut atteindre 50 % du poids des GR les plus déshydratés en formant un contingent d'hématies désigné dans la littérature sous le terme de « cellules denses », caractérisées par une CCMH (concentration corpusculaire moyenne en Hb) très augmentée [34, 64, 65].

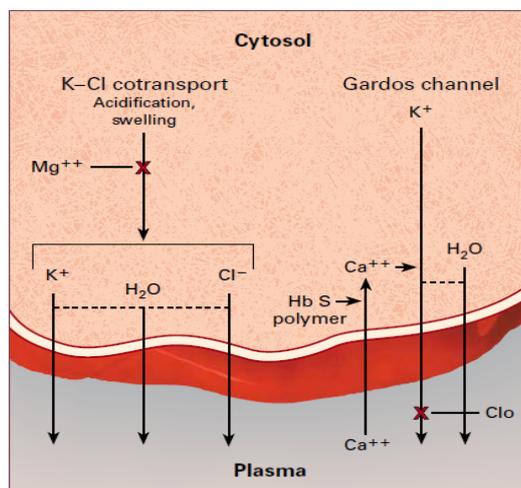


Figure 6 : Le mécanisme responsable de la déshydratation des globules rouges drépanocytaires [57].

1.3. Echelon vasculaire

1.3.1. Adhésion vasculaire du globule rouge

Les érythrocytes drépanocytaires montrent aussi une augmentation de l'adhérence à l'endothélium vasculaire qui contribue à l'initiation des CVO [65, 66]. Au cours de l'inflammation, des médiateurs tels que l'histamine, la thrombine et des cytokines comme IL-1 β (interleukine-1 β) et le TNF- α (facteur de nécrose tumorale- α) sont libérés, en activant les cellules endothéliales conduisant à une régulation positive pour certains récepteurs [67].

En effet, il existe une abondante population réticulocytaire qui garde un certain nombre de caractéristiques des érythroblastes [68, 54]. Cette population, dit « réticulocytes de stress », qui, prématurément sortis de la moelle osseuse, du fait d'une érythropoïèse stimulée en permanence par l'anémie chronique [34, 62]. Elles expriment à leur surface des protéines d'adhérence dont le rôle normal est précisément de les maintenir dans la moelle [62]. En première étape, les réticulocytes de stress peuvent, paradoxalement, contribuer à cette adhérence conduisant dans une deuxième étape à « l'entrappement » des drépanocytes irréversibles (GR vieilliss) [54, 69]. Parmi les molécules d'adhésion impliquées :

- **VLA-4 (very late antigen-4) ou l'intergrine $\alpha_4 \beta_1$**

C'est le récepteur de la fibronéctine sur les réticulocytes et de la VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) sur la cellule endothéliale [63]. L'activation de l'endothélium par les cytokines comme IL-1 (l'interleukine-1) ou le TNF (tumor necrosis factor), induit l'expression de molécules d'adhérence vasculaires qui n'existent pas sur les cellules à l'état basal, qui normalement exprimées au cours des premières étapes de l'érythropoïèse, sont pas retrouvées, ou à un niveau très faible, chez les GR circulants [34, 55].

- **La glycoprotéine CD36**

Ou GPIV, initialement décrite comme la glycoprotéine plaquettaire IV [70]. Le CD36 sur le GR interagit indirectement avec une autre molécule de CD36 sur l'endothélium, par l'intermédiaire de la thrombospondine libérée par les plaquettes activées [55].

- **Le facteur vonWillbrand sous forme multimérique**

Des études ont montré que le facteur de vWF (von Willebrand) est impliqué dans l'adhérence des GR drépanocytaires aux cellules endothéliales. En effet le vWF est présent

dans les plaquettes et les cellules endothéliales et peuvent être libérés dans l'environnement local sous des stimulations appropriées [71]. Il a été proposé également que les conglo­mé­rats que forment les hémichromes et la protéine bande 3 sur la membrane des GR drépanocytaires constituent des sites de fixation non spécifiques pour les protéines pro-adhésives incluant le vWF [70].

- **Les récepteurs Fc des cellules endothéliales et les immunoglobulines sur les GR denses**

Dès 1984, un taux anormalement élevé d'IgG à la surface des GR drépanocytaires a été signalé par plusieurs équipes [34, 41, 43]. Cette accumulation, qui peut atteindre un taux sept fois supérieur à celui observé sur des GR normaux, semble limitée aux GR les plus denses [70].

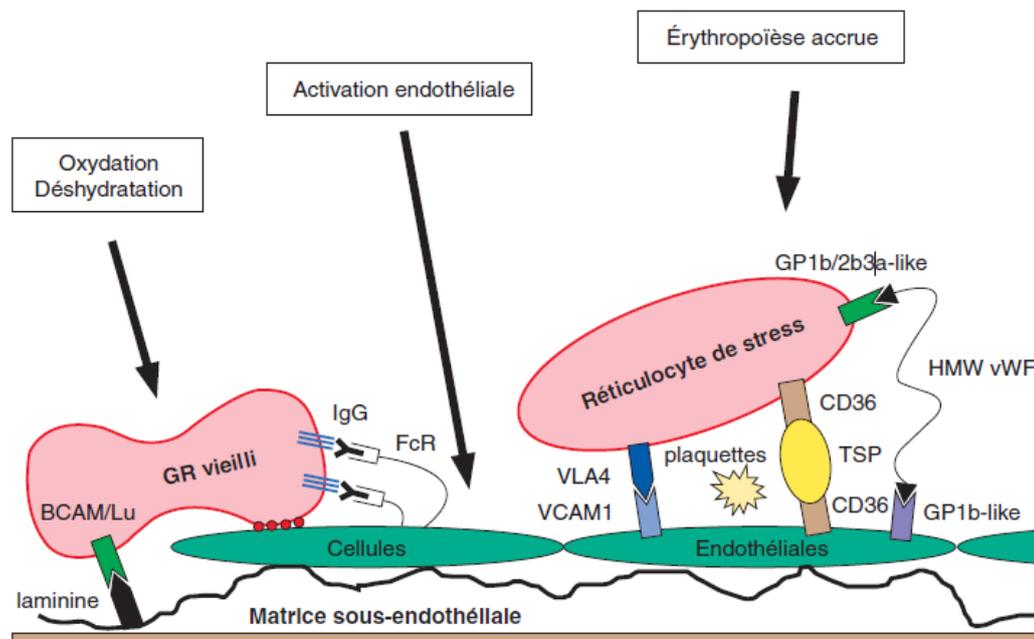


Figure 7: Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose [8].

L'expression des récepteurs varie selon les territoires vasculaires, par exemple VCAM-1 est spécifique de l'endothélium de la microcirculation, le facteur de vWF interviendrait au niveau des gros vaisseaux. L'antigène BCAM/Lu érythrocytaire interagit avec la laminine du sous-endothélium qui est exposé par des lésions de l'endothélium [62].

4.3.2. Caractéristiques rhéologiques

La rhéologie des GR drépanocytaires dépend de multiples paramètres : viscosité sanguine, hématocrite, CCMH, propriétés mécaniques. La viscosité sanguine moyenne est plus élevée

chez un sujet drépanocytaire que chez un sujet normal. La diminution de la déformabilité des GR, déjà présente en phase d'oxygénation, est aggravée par la désoxygénation, ce qui augmente la viscosité et l'incapacité des érythrocytes à traverser la microcirculation [72].

4.3.3. Modification de l'hémostase

Il a été rapporté chez les patients drépanocytaires, un profil d'hypercoagulabilité avec modification de presque chaque composante de l'hémostase, notamment la fonction plaquettaire et le système pro-coagulant, anticoagulant, fibrinolytiques [73, 74]. Ceci explique l'état de thrombophilie acquise chez ces patients [75]. Une perturbation complexe de l'hémostase a été rapportée dans la drépanocytose à l'état stable (en dehors de toute crise) et pendant les manifestations aiguës [76]. Les principales modifications observées sont une augmentation de l'activité du facteur VIII et des taux parfois élevés de fibrinogène, il existe également une augmentation de la proportion de larges multimères de vWF qui a été corrélée au degré d'hémolyse mesuré par le taux de LDH (la lactico-déshydrogénase) [73, 77].

On constate également une élévation des marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse (complexes thrombine-antithrombine, fragments F1 + 2 de la prothrombine, D-dimères, complexes plasmine-antiplasmine et de l'expression du facteur tissulaire), et une diminution de la protéine S [77]. L'Hb résultant de l'hémolyse peut contribuer à l'hypercoagulabilité chez ces patients [74].

4.4. Mécanisme de l'anémie

L'anémie désigne une diminution de taux d'Hb, et comme les GR en forme de faucille sont anormalement fragiles, ils sont facilement détruits ce qui entraîne une diminution de la durée de vie des GR drépanocytaires, qui est de 10 à 12 jours alors qu'elle est de 120 jours pour un érythrocyte normal provoquant ainsi une hémolyse chronique et une hématopoïèse très active [36, 78, 79]. L'hémolyse est à la base, un mécanisme physiologique normal d'apoptose des GR vieillissants et elle se trouve exacerbée chez les sujets drépanocytaires, cette hémolyse est à la fois extra et intravasculaire [64, 80] :

- **L'hémolyse extravasculaire (1/3 de l'hémolyse) :** s'effectue par le SRE qui est constitué des cellules capables de phagocyter les cellules érythrocytaires sénescents [80]. L'instabilité des membranes des GR drépanocytaires, favorisant la fixation d'IgG et du complément sur la protéine bande 3, le complexe ainsi formé est reconnu par le macrophage et détruit [64].

- **L'hémolyse intravasculaire (2/3 de l'hémolyse) :** quant à elle s'explique par l'exocytose des vésicules riches en protéines membranaires rendant les GR sensibles à la lyse, et par la fragilité mécanique qui accélère l'hémolyse [80]. Cette dernière forme d'hémolyse est la plus destructrice car elle entraîne le relargage dans la circulation systémique de l'Hb, qui sera neutralisé par les hémopexines, ces dernières vont ainsi diriger l'Hb et l'hème vers des compartiments de phagocytose ou d'endocytose [80].

Comparée à d'autres situations similaires d'anémie, la réponse érythropoïétique est insuffisante chez le drépanocytaire. En effet, la réponse des progéniteurs érythroïdes dépend des taux d'Epo (érythropoïétine), qui dépendent de récepteurs tissulaires à l'O₂. L'HbS a une faible affinité pour l'O₂ liée, qui entraîne une libération accrue d'O₂ aux tissus, masquant l'hypoxie réelle liée à l'anémie, réduisant ainsi la sensibilité des récepteurs à l'O₂ et la synthèse de l'Epo [61].

4.5. Mécanisme de la vaso-occlusion :

Le mécanisme de la vaso-occlusion est multifactoriel, les systèmes de la coagulation et de l'hémostase sont également impliqués, de même que tous les éléments figurés du sang [70]. La drépanocytose est caractérisée par un dysfonctionnement endothélial qui conduit notamment à une adhérence vasculaire accrue. Elle concerne les GR (cf Adhésion endothéliale de GR), les leucocytes et l'endothélium. Il en résulte des interactions GR/endothélium, GR /leucocytes et leucocytes/endothélium. Ces adhésions multicellulaires s'organisent préférentiellement au niveau des veinules postcapillaires et des capillaires [80].

Les polynucléaires neutrophiles semblent bien être des acteurs essentiels ; On sait qu'une hyperleucocytose est presque constante chez le drépanocytaire, les leucocytes sont de grandes cellules rigides et peu déformables ce qui leur confère un plus grand potentiel d'obstruction capillaire que celui des hématies discoïdes ou falciformées [62, 81]. L'adhérence est caractérisée par l'activation endothéliale qui est induite le TNF- α . Sous son action. Les granules des cellules endothéliales appelés grains de Weibele-Palade se vident de leur contenu, qui comprend la sélectine P préformée. Elle est donc exprimée à la surface des cellules endothéliales. Peu de temps, l'ARN la sélectine E est également synthétisé. Ces deux protéines interagissent avec le motif sialyl LewisX sulfaté, qui est présent à la surface des neutrophiles et des monocytes ce qui leur permet d'adhérer de manière réversible à la paroi vasculaire [82]. Par ailleurs, et suite à une exposition au TNF- α , l'ICAM-1 est fortement exprimé sur l'endothélium des petits vaisseaux. Il se lie alors au LFA-1 (leukocyte functional adhesion-1) des monocytes circulants et des polynucléaires, en particulier les neutrophiles

[69]. De plus, il existe une interaction directe entre hématies falciformées et leucocytes adhérents à la paroi vasculaire [81].

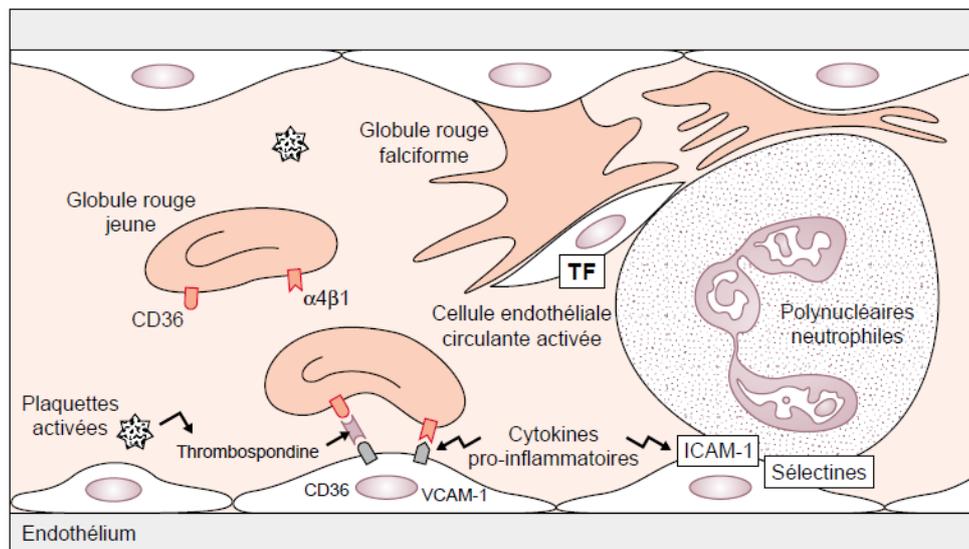


Figure 8 : Représentation schématique de quelques mécanismes d'adhérence du globule rouge à l'endothélium de la microvasculature dans la maladie drépanocytaire [55].

Les thromboses s'expliquent par la présence de drépanocytes rigides qui augmentent la viscosité du sang donc la durée du transit dans les capillaires où ils s'agglutinent et déterminent ainsi l'occlusion de la micro-circulation et des infarctus [36]. Récemment, il a été mis en évidence le rôle du NO et de l'ET-1 (endothéline-1) dans la pathologie vasculaire [8]. La régulation du tonus vasculaire dépend d'un équilibre entre des médiateurs produits par l'endothélium tels l'ET-1, à action vasoconstrictrice et le NO, à action vaso-dilatatrice. Dans la drépanocytose, le NO est abaissé et ET-1 est augmentée, particulièrement lors des CVO. Il en résulte un état vasoconstrictif susceptible de participer aussi au ralentissement du flux circulatoire [69].

Les travaux de Gladwin ont démontré que la libération d'Hb par hémolyse détruit le NO, ce qui diminue sa biodisponibilité. Cette déplétion en NO est encore accrue par le fait que l'hémolyse libère aussi l'arginase érythrocytaire dans le plasma, celle-ci dégrade la L-arg, substrat de l'enzyme produisant le NO (la NO synthase endothéliale) [69] (Voir annexe V).



CHAPITRE IV
DIAGNOSTIC DE LA DREPANOCYTOSE

1. Diagnostic de la drépanocytose

1.1. Diagnostic clinique

1.1.1. Drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire

Elle est asymptomatique dans la majorité des cas, les hétérozygotes se portent parfaitement bien avec une espérance de vie normale [36, 64]. Cependant, ils peuvent avoir une atteinte rénale (hématuries...), et certaines manifestations vaso-occlusives (infarctus splénique), dans des conditions d'hypoxémie sévère (altitude élevée, plongée sous-marine) [61, 83]. L'exemple du sportif AS, où le phénomène de falciformation s'accroît au cours d'exercices intenses et/ou prolongés, en altitude, voire en cas d'asthme concomitant [33]. Cette symptomatique peut être expliquée par la coexistence d'une autre anomalie érythrocytaire : mutation additionnelle sur le gène de l'HbS (comme dans l'HbS-Antilles), déficit enzymatique (habituellement en pyruvate kinase) facilitant la polymérisation de l'HbS ou maladie membranaire facilitant la déshydratation cellulaire [84].

1.1.2. Syndromes drépanocytaires majeurs

Les SDM regroupent trois formes génétiques principales: homozygoties S/S, hétérozygoties composites S/C et S/ β^0 et S/ β^+ thalassémies. Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/ β^0 thalassémies [85].

1.1.2.1. Drépanocytose homozygote S/S

Il s'agit de la forme la plus fréquente rencontrée parmi les SDM majeurs dont sa sévérité et ses complications varient d'un patient à un autre. Les signes cliniques de la maladie font leur apparition dans les premiers mois ou les premières années de vie, quand l'Hb drépanocytaire a progressivement remplacé l'HbF. Ces signes varient en fonction de l'âge [33, 46, 65]. La période néonatale (0 à 3 mois) est asymptomatique, la petite enfance (3 mois à 5 ans) présente essentiellement une séquestration splénique aiguë, tandis que la seconde enfance (de 5 à 15 ans) et chez l'adulte, les CVO douloureuses dominent la symptomatologie [65].

1.1.2.1.1. Au cours de la phase stationnaire

On appelle la phase stationnaire la période pendant laquelle le patient ne présente aucune manifestation aiguë, néanmoins on constate les manifestations cliniques suivantes [45].

- Une pâleur cutanéomuqueuse légère à modérée, sans risque de mauvaise tolérance de l'anémie [45, 86] ;
- Ictère conjonctival variable dans le temps et d'un cas à un autre [46] ;
- Une splénomégalie qui persiste quelques années puis disparaît spontanément (auto-splénectomie) que l'on peut lier à l'involution progressive de l'organe et à sa fibrose, avec parfois des calcifications en raison de micro infarctus multiples et répétés, sauf dans quelques cas où elle persiste [36, 45, 46, 86] ;
- l'hépatomégalie surtout retrouvée chez le nourrisson et le jeune enfant, souvent modérée, une augmentation plus importante est possible au cours de la maladie qui incite à rechercher une complication [36, 86] ;
- Retard staturopondérale [46] ;
- Souffle systolique fonctionnel avec une cardiomégalie précoce [46].

1.1.2.1. Crises vaso-occlusives

Les SDM sont marqués par la survenue d'épisodes des CVO de fréquence et d'intensité variable, séparés par des phases stationnaire. Des complications aiguës ou chroniques peuvent émailler cette évolution (cf. complications de la drépanocytose) [45]. Son tableau clinique est deux signes principaux qui sont la fièvre et la douleur :

- La fièvre peut être modérée aux alentours de 38 °C ou atteindre 39 voire 40°C. Elle cède avec la fin de la crise qui peut durer 5 à 10 jours [46].
- Les douleurs ostéo-articulaires et abdominales isolées ou associées [46, 86].

1.1.2.2. Drépanocytose hétérozygote composite SC

Cette maladie constitue une entité autonome, très différente de la drépanocytose homozygote. Les patients SC ont souvent une discrète splénomégalie qui persiste au-delà de la petite enfance. L'anémie est moins importante que dans la drépanocytose homozygote, voire n'existe pas [87, 46]. La symptomatologie clinique étant atténuée, il peut arriver que le diagnostic de drépanocytose SC ne soit porté qu'à l'âge adulte [88].

1.1.2.3. Drépanocytose hétérozygote composite Sβ-thalassémique

La Sβ-thalassémie représentée par deux génotypes, qui ont une expression clinique très différentes : la Sβ° et la Sβ+. Dans le premier type, la sévérité du tableau clinique est considérée comme proche de celle des homozygote SS. Cependant, l'hémolyse est moins marquée et l'atteinte glomérulaire est moins fréquente [87, 89]. Alors que chez les Sβ+, vu la persistance de la synthèse d'HbA, la sévérité de l'expression clinique est inversement proportionnelle à la quantité d'HbA présente. La drépanocytose Sβ+ est marquée par une

splénomégalie au-delà de la petite enfance, qui est souvent responsable d'un hypersplénisme qui majore l'anémie et dont le traitement est la splénectomie [46].

1.2. Diagnostic biologique

Le prélèvement de choix pour l'étude de l'Hb est un échantillon sanguin recueilli sur EDTA (indispensable pour les études génotypiques), mais peut être recueilli sur un autre anticoagulant, hépariné ou citraté. Il est conservé en sang total à 4 °C [3, 90].

1.2.1. Hémogramme

1.2.1.1. La drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire

Les caractéristiques hématimétriques du sang périphérique des patients drépanocytaires hétérozygotes sont identiques à celle du sang normal [90]. La morphologie des GR est normale mais lorsque elles sont incubées dans un milieu privé d'O₂ (test d'Emmel), le phénomène de falciformation se développe et fait apparaître des drépanocytes [90].

1.2.1.2. Drépanocytose homozygote SS

L'hémogramme peut présenter de profondes perturbations selon que le malade se trouve à l'état stationnaire ou en crise aiguë [1]. L'anémie chronique est généralement sévère, souvent de type normochrome normocytaire régénérative [15, 33]. Les paramètres varient de la manière suivante :

- Le taux d'Hb : varie de 6 à 11g / dl [1]. Il est important de connaître le taux d'Hb basal afin d'évaluer les variations par rapport au taux habituel [91] ;
- La numération des GR varie de 2-3,8 M/ μ l [1];
- L'hématocrite : varie de 16 à 30 % [1];
- Le VGM (volume globulaire moyen normal) varie de 70 à 100 femtolitres (fl) [1, 90];
- La CCMH varie de 32 – 35g/dl ;
- Le taux de réticulocytes, est toujours supérieure à 150 000 mm³ sauf en cas d'érythroblastopénie [1, 90, 91] ;
- Une hyperleucocytose constante et stable en dehors de toute infection dont la moyenne se situe à 12000 \pm 3000/ μ l à prédominance neutrophile [35, 90] ;
- Un taux normal des plaquettes 300 000 \pm 150 000/ μ l. Ce taux pouvant varier dans le sens de l'augmentation en cas de splénectomie avec une tendance à la thrombocytose et constitue une anomalie spécifique de cette hémoglobinopathie [33];

En cours de CVO une chute du taux d'Hb, pouvant atteindre 4 ou 5 g/dl, contemporaine d'une réticulocytose basse précédant une phase d'hypermélocytose qui persiste jusqu'à ce que le taux habituel d'Hb soit à nouveau atteint [33].

L'examen des hématies permet de mettre en évidence des drépanocytes irréversibles. Elles ont une forme allongée aux deux extrémités pointues. Cependant, l'existence d'un hypersplénisme réduit le nombre des drépanocytes au point de les rendre parfois indétectables [65, 91]. Une polychromasie traduisant une hyperréticulocytose, et un petit nombre de corps de Howell-Jolly, témoins de l'hyposplénisme (atrophie splénique) [34].

1.2.1.3. Double hétérozygote SC

L'anémie est absente ou modérée, souvent normochrome microcytaire ou hypochrome microcytaire, en dehors des crises hémolytiques, les caractères hématimétriques se caractérisent par un taux Hb entre 10-12 g/dl, VGM=79.4 fl, CCMH élevée, témoin d'une déshydratation cellulaire, ce qui se traduit par la présence de cellules denses [15, 34, 88], et un taux des réticulocytes entre 100-200 g/l. Le chiffre des globules blancs et des plaquettes est normal dans la majorité des cas [33, 34].

L'examen du frottis sanguin montre que plus de 50 % des GR sont des cellules cibles. Les drépanocytes sont peu nombreux. Quelques corps de Howell-Jolly sont parfois présents, en rapport avec l'hyposplénisme [33, 34].

1.2.1.4. Forme associée à une β -thalassémie

Elle présente un tableau hématologique très semblable à celui d'une drépanocytose homozygote [33]. Le taux d'Hb est abaissé, mais de façon moins importante que dans la drépanocytose homozygote, la réticulocytose est moins forte. Il existe une microcytose, en dehors de toute carence martiale ou d'une association avec une α thalassémie [34, 90]. Les valeurs des paramètres hématimétriques varient en fonction du type de thalassémie en cause, le taux d'Hb étant moins abaissé et les réticulocytes moins élevés dans les $S\beta^+$ que dans les $S\beta^0$ thalassémies.

Les drépanocytes sont plus nombreux dans les $S\beta^0$ que les $S\beta^+$ thalassémie, une microcytose, ponctuations basophiles et corps de Howell-Jolly surtout dans les $S\beta^0$ thalassémie [34].

1.2.2. Etude de l'hémoglobine

Elle permet d'établir le type de syndrome drépanocytaire en cause [34]. Selon la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale), « un bilan standard pour la recherche d'une Hb anormale » doit inclure 3 tests phénotypiques distincts, dont au moins une technique électrophorétique. Les techniques utilisées sont, soit séparatives (électrophorèse et chromatographie), soit non séparatives (test Itano) [3].

1.2.2.1. Etude phénotypique

1.2.2.1.1. Mise en évidence de l'Hb anormale

1.2.2.1.1.1. L'électrophorèse à pH alcalin sur support solide (acétate de cellulose ou agarose)

C'est la technique la plus utilisée qui permet de poser le diagnostic [3, 91]. La mutation $\beta 6\text{glu} \rightarrow \text{val}$ modifie le point isoélectrique de la chaîne β et, en conséquence, celui du tétramère $\alpha 2\beta 2$, et sur cette base que repose la caractérisation de l'HbS sur les techniques électrophorétiques [65]. À pH alcalin (8,6), les Hb sont chargées négativement et migrent vers l'anode (+). La révélation des bandes de l'Hb se fait par la coloration à l'aide du noir amide, le rouge ponceau S ou la benzidine [1].

L'HbS est caractérisée par une mobilité plus lente que l'Hb A, et l'HbC migre plus lentement que l'HbS, mais par cette technique l'Hb S migre comme les variantes D, G, Lepore tandis que C migre comme la variante A2, E et O. En plus de l'existence de plusieurs mutations ponctuelles de l'Hb, qui induisent un changement de charge analogue à celui provoqué par la mutation βS [3, 34, 65].

1.2.2.1.1.2. IEF (isoélectrofocalisation)

Actuellement, elle est la méthode de référence qui remplace l'électrophorèse à pH alcalin. Cependant, l'électrophorèse en citrate d'agar à pH acide en est le complément indispensable [85]. L'IEF consiste à établir un gradient de pH de 5 à 8 grâce à des ampholines, en gel d'agarose ou de polyacrylamide. Les différentes fractions d'Hb soumises à un champ électrique migrent jusqu'au niveau du pH correspondant à leur point isoélectrique [3, 22].

1.2.2.1.2. Confirmation de la présence d'HbS

Une seconde technique doit être mise en œuvre pour s'assurer que l'Hb anormale mise en évidence par la première technique soit bien de l'HbS et non un autre mutant de même migration (S-like). Le choix peut se porter sur l'électrophorèse sur agar à pH acide ou un test fonctionnel mettant en évidence la solubilité diminuée de la désoxyHbS [34, 84].

1.2.2.1.2.1. Electrophorèse à pH acide pH = 6 sur support solide (citrate agar ou agarose)

C'est une technique de seconde intention, utilisée pour confirmer l'identification de variants de l'Hb de migration anormale lors de l'électrophorèse à pH alcalin. Il est ainsi possible de différencier l'HbS des mutants « S-like », l'HbC de l'HbE et l'HbOArab, et l'HbS de l'HbD [20, 86]. Mais par cette méthode, l'Hb A migre comme les variantes D, G, E et Lepore [3].

1.2.2.1.2.2. Test Itano (test de solubilité réduite)

Il consiste à mélanger un hémolysat de GR avec un tampon phosphate concentré (pour accroître la polymérisation) en présence d'un réducteur, l'hydrosulfite de sodium qui sert à désoxygéner le milieu [88]. En présence d'HbS et à température ambiante, il apparaît un trouble, et après centrifugation, on observera un culot rose et un surnageant limpide. En l'absence HbS, le surnageant sera rouge [22, 65].

1.2.2.1.2.3. Test d'Emmel (test de falciformation)

Une technique manuelle qui met en évidence les drépanocytes sur lame lorsque le frottis est mis en condition hypoxique en présence d'une goutte de métabisulfite de sodium en créant artificiellement une atmosphère pauvre en O₂ [3, 22, 91].

1.2.2.1.3. Dosage de différentes fractions d'hémoglobine

1.2.2.1.3.1. CLHP (Chromatographie liquide haute performance)

Sépare les différentes fractions d'Hb en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations (chargée négativement) [3].

1.2.2.1.3.2. EC (Electrophorèse capillaire)

C'est une technique de séparation électrocinétique, la migration se fait dans un capillaire de silice avec un tampon alcalin soumis à un haut voltage, les différentes fractions d'Hb se séparent en fonction de leur mobilité électrophorétiques propre (donc de leur charge), et de leur rapport charge/masse [3, 94].

1.2.2.1.4. Interprétation des résultats

Pour l'interprétation, il faut se référer aux valeurs de référence établies par le laboratoire

- Profil d'un nouveau-né : HbF = 70 à 85 %, HbA = 15 à 30 %, HbA₂ non quantifiable ;
- Profil d'un adulte : HbA majoritaire (80 à 97 %), HbA₂ = 2,0 à 3,4 %, HbF < 1 %.

À noter qu'à l'âge de 1 an, le profil de l'enfant est équivalent à celui de l'adulte (en dehors de l'HbF, qui peut persister à des taux < 5 % jusqu'à 2-3 ans) [3].

1.2.2.1.4.1. Drépanocytose hétérozygote

L'électrophorèse de l'Hb montre une fraction majeure d'HbA (55 à 60 %), une fraction importante d'HbS (40 à 45 %), un constituant mineur l'HbA₂ (2 à 3 %) et < 1 % d'HbF. Une carence martiale ou une α thalassémie est suspectée devant une HbS < 35 % [3, 61, 65]. Au de la de 47 %, il s'agit peut être d'une forme S β ⁺ thalassémie ou d'un SDM transfusé où l'HbA du donneur disparaît du tracé électrophorétique dans les semaines qui suivent la transfusion [61, 65].

1.2.2.1.4.2. Drépanocytose homozygote

Le tracé électrophorétique met en évidence un constituant majoritaire, l'HbS (75-95%), associé à de l'HbA₂ (2-4%), de l'HbF (0.5-20 %) qui est variable, et une absence d'HbA [34]. À noter que l'absence d'HbA ne peut pas être affirmée seulement à partir de techniques électrophorétiques. En effet, en CLHP, la présence de fractions d'HbS glyquées ou dégradées apparaît comme un petit double pic identifié comme de l'HbA. Il est important de s'assurer par une autre technique de la présence effective d'HbA, afin de ne pas conclure à tort « hétérozygote composite S β ⁺ thalassémie » alors que la conclusion correcte est « homozygote SS » ou « hétérozygote composite S β ^o » [3].

1.2.2.1.4.3. Hétérozygotie composite SC

Le tracé électrophorétique à pH alcalin met en évidence deux bandes anormales, d'égale intensité, correspondant aux HbS et HbC et une absence d'HbA. Sur agar à pH acide, les HbC et HbS sont bien identifiables [34, 18]. Le taux d'HbS est de 40-50%, d'HbC est 40-50% et d'HbF est normale ou \pm augmenté [33].

1.2.2.1.4.4. Hétérozygotie composite S β thalassémie

Le tracé électrophorétique de la forme S β^0 thalassémie est identique à celui de forme SS [34]. La distinction entre homozygote SS et S β^0 thalassémie ne modifie en rien la prise en charge médicale, car la pathologie peut s'avérer aussi sévère dans un cas que dans l'autre [3]. La forme S β^+ est caractérisée par de faibles quantités d'HbA, dont le pourcentage est toujours inférieur à celui de l'HbS. Un taux d'Hb S supérieur à 50 % évoque l'association d'une drépanocytose hétérozygote avec une β^+ thalassémie, dans ce cas, l'HbA représente alors 5 à 20 % avec un taux d'HbA2 élevé (≥ 5 %) [18].

1.2.2.2. Étude génotypique

L'étude du génotype des patients drépanocytaires comporte l'identification de la mutation drépanocytaire, et des autres facteurs génétiques susceptibles de modifier l'expression clinique de la drépanocytose [3, 34].

1.2.2.2.1. Identification de la mutation β S

La recherche de la mutation β S est réalisée lors du diagnostic prénatal pour préciser le diagnostic de certains syndromes drépanocytaires (S β^0 thalassémie, S/PHHF par exemple). Ce diagnostic peut être effectué à partir de l'ADN préalablement amplifié et par l'utilisation de l'enzyme de restriction Mst II ou l'un de ses isoschizomères qui permettent de distinguer un codon 6 normal d'un codon 6 muté [34].

1.2.2.2.2. La détermination des haplotypes de restriction drépanocytaires

Les haplotypes, sont identifiés par des marqueurs fonctionnellement neutres correspondant à la présence ou à l'absence d'un certain nombre de sites permettant le clivage de l'ADN par des enzymes de restriction [95]. Certains haplotypes s'accompagnent souvent d'un taux plus élevé d'HbF (Sénégal et Arabo-indien) [3, 95]. D'autres haplotypes (Cameroun) se

caractérisent par une diminution d'expression de l'HbF qui est due, d'une part, à un polymorphisme de la chaîne γ et, d'autre part, à une délétion de 4 nucléotides [3].

1.2.2.2.3. Le niveau d'expression de l'HbF

L'HbF est un facteur pronostic important dans la drépanocytose puisque des taux élevés, supérieurs à 10%, inhibent partiellement la falciformation par la formation des molécules hybrides $\alpha\beta S\gamma$ qui interrompent la formation du polymère [96].

1.2.2.2.4. Recherche d'une α thalassémie

La présence d'une α thalassémie modifie le phénotype des patients en augmentant le taux d'Hb et en diminuant la réticulocytose. La diminution des valeurs des indices érythrocytaires, VGM et surtout CCMH, est proportionnelle au nombre de gènes α délétés [34].

A large, semi-transparent red graphic element, resembling a stylized drop or a brushstroke, is positioned behind the text. It has a soft, feathered edge and is centered horizontally.

CHAPITRE V

COMPLICATIONS DE LA DREPANOCYTOSE

1. Complications de la drépanocytose

1.1. Complications aiguës

Il s'agit de situations urgentes où le pronostic vital et fonctionnel peut être mis en jeu [100]. Les principales complications aiguës de la drépanocytose sont : les crises douloureuses, les accidents occlusifs, l'anémie aiguë et les infections [101].

1.1.1. Crises vaso-occlusives douloureuses

L'origine de ces douleurs est la stimulation des récepteurs nociceptifs par le biais d'une synthèse accrue des médiateurs de la douleur : les prostaglandines, l'histamine, les bradykinines, les cytokines... Actuellement, l'intensité de la douleur drépanocytaire réside aussi dans d'autres composantes neuropathiques et psychosociales. Ainsi, il est souvent décrit lors d'une crise douloureuse drépanocytaire des sensations de brûlures, de picotements, d'engourdissements et de névralgies trigéminées [56]. La fréquence de survenue des CVO est plus élevée chez les drépanocytaires SS et S β ^o que chez les hétérozygotes SC et les S β + [61]. Elles sont variées, en fonction des territoires occlus et de l'ischémie qui en résulte [102].

1.1.1.1. Crises douloureuses abdominales

Elles sont causées par les microthromboses viscérales mésentériques, hépatiques ou spléniques [33]. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant et rare chez l'adulte, peuvent durer 3 à 5 jours [36, 45]. Elles présentent des signes d'iléus paralytique, avec météorisme abdominal et vomissements [36, 46, 86]. Ainsi, toute douleur abdominale chez un adulte doit être considérée comme chirurgicale (appendicite, péritonite), jusqu'à preuve du contraire, et doit faire une recherche d'une lithiase biliaire [103, 104].

1.1.1.2. Crises douloureuses ostéoarticulaire

C'est une douleur intense, extrême, forte et migratrice, profonde, ou encore parfois oppressante et qui dépassent les capacités d'endurance des patients et les possibilités thérapeutiques à domicile [35, 85]. Elle peut être soudaine (ou aiguë) et transitoire ou chronique (c'est-à-dire durer plusieurs semaines) [79].

1.1.1.2.1. Syndrome pieds-mains

Le syndrome pied-main ou «dactylite» décrit une tuméfaction douloureuse, tendue, chaude et rouge de la région du dos de la main et du pied, qui peut évoluer vers une impotence

fonctionnelle à cause des douleurs très vives [45, 86, 105]. Ceci est expliqué par un infarctus de la moelle hématopoïétique des métacarpes, métatarses et phalanges [72]. L'apparition de ce syndrome dépend de l'âge ; avant 6 mois, le nourrisson est protégé par son taux élevé en HbF. Au-delà de 2 ans, les os longs de la main et du pied (métacarpiens et métatarsiens) n'ont plus de moelle rouge, ce qui explique qu'il n'y ait plus de CVO [72].



Figure 9 : Syndrome pieds-mains [35].

1.1.1.2.2. Douleurs ostéoarticulaires de l'enfant et de l'adulte

Il s'agit de la complication vaso-occlusive la plus fréquente surtout après l'âge de cinq ans, elle correspond à l'obstruction par les GR falciformes des *vasa vasoria* osseux localisées au niveau des os riches en tissu hématopoïétique, comme les vertèbres, le sternum, les côtes, le bassin et les grosses articulations [86]. Au décours d'une crise douloureuse ostéoarticulaire, deux complications sont redoutées : l'infarctus et l'ostéomyélite [106].

1.1.1.2.2.1. Infarctus osseux

Il est lié à l'occlusion des artères diaphysaires dont la localisation la plus redoutable est la tête fémorale qui se nécrose facilement du fait de son irrigation médiocre [79, 107].

1.1.1.2.2.2. Ostéomyélite aiguë

Survient toujours au décours d'une CVO et se développe au sein d'un infarctus osseux. Cette infection est surtout due aux salmonelles [106].

1.1.2. Accidents vaso-occlusifs graves

1.1.2.1. STA (Syndrome thoracique aigu)

Également appelé acute chest syndrom dans la littérature anglo-saxonne [65]. Il est plus fréquent chez les patients homozygotes que chez les autres drépanocytaires ($SS > S\beta^{\circ} > SC > S\beta+$) [61]. Il se définit par un infiltrat à la radiographie thoracique, apparaissant 24 h à 48 h après un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique, et anomalies auscultatoires [78, 108].

Sur le plan physiopathologique, le mécanisme déclenchant un STA est notamment une occlusion vasculaire siégeant au niveau de la veinule pulmonaire post-capillaire où la pression partielle en O_2 est plus faible d'où une hypoxie qui est l'un des facteurs déclenchant la falciformation [103]. Il associe quatre grandes causes : les thromboses in situ sans thrombose des membres inférieurs, les embolies graisseuses avec présence des macrophages spumeux, les pneumopathies infectieuses bactériennes ou virales et une hypoventilation avec atelectasies d'origine mécanique liées soit aux douleurs des infarctus osseux costaux soit à des pathologies sous-diaphragmatiques [103]. Il reste une pathologie sévère dont le risque majeur est l'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë [56].

1.1.2.2. Complications cérébro-vasculaires

Le mécanisme en cause est dû à une augmentation du volume et du débit sanguin cérébral et des vitesses circulatoires en relation avec l'anémie chronique qui entraîne une vasodilatation cérébrale afin de préserver l'oxygénation tissulaire qui s'accompagne d'une perte de l'autorégulation cérébrale provoquant un changement brutal de la pression de perfusion. En plus de l'hypoxie, et le profil adhésif des GR et des leucocytes, induisant une activation chronique de l'endothélium qui confère un état « préthrombotique », aggravant ainsi la situation [75]. Les AVC (accidents vasculaires cérébraux) peuvent être de type ischémique ou hémorragique [104] : L'atteinte ischémique apparaît dans l'enfance et se développe à partir de l'âge de 3 ans, alors qu'à l'âge adulte ce sont d'abord les accidents hémorragiques qui surviennent, suivis par les accidents ischémiques distaux [103].

1.1.2.3. Priapisme

Il se définit comme une érection prolongée, douloureuse et irréductible, survenant en dehors de toute stimulation et n'aboutissant pas à une éjaculation [109]. On distingue les

priapismes aigus évoluant, en l'absence de traitement vers une impuissance définitive par sclérose des corps caverneux, qui sont précédés généralement par les priapismes intermittents chroniques, spontanément résolutifs en moins de 3 heures [110]. Le mécanisme physiopathologique demeure dans la diminution de la saturation en O₂ du sang artériel au cours du sommeil paradoxal et l'hyperviscosité sanguine qui seraient à l'origine d'une falciformation qui entraverait le drainage veineux des corps érectiles [111]. Récemment des auteurs ont incriminé également une dysrégulation de la phosphodiesterase de type 5 du tissu érectile comme étant une étiologie du priapisme [111].

1.1.3. Infections

Le risque infectieux est d'autant plus grand chez les petits enfants dans leurs premières années de vie et diminue avec l'âge, mais ce risque persiste toute la vie [46]. Les principaux facteurs expliquant la grande sensibilité des drépanocytaires aux infections sont les suivants.

- **Asplénisme fonctionnelle** : Les fonctions immunitaires de la rate se dégradent dès la naissance suite aux infarctus spléniques répétés, ce qui expose les patients drépanocytaires à un risque de développer des infections très graves [72, 103] ;
- **Déficit de l'opsonisation du sérum** : C'est le ralentissement de la phagocytose qui est dû à l'Hb libérée par l'hyperhémolyse dans le plasma qui active la voie alterne du complément avec inhibition du C3 [72] ;
- **Nécroses intestinales** : provoque le passage sanguin des bactéries présentes dans le tube digestif (salmonelles) [72]. En plus, les débris tissulaires dus à la nécrose qui sont des sites de colonisation bactérienne, l'hyperhémolyse favorise l'utilisation accrue du fer pour le métabolisme des bactéries [33].

En plus des germes banaux (staphylocoque, streptocoque, la tuberculose...), les germes les plus souvent rencontrés chez ces patients sont [72].

- **Le pneumocoque** : responsable de la plupart des méningites et des septicémies [46].
- **Les salmonelles** : sont responsables de la plupart des ostéomyélites aiguës et chroniques, surtout chez l'enfant, mais pouvant survenir à tout âge [46, 65] ;
- **Haemophilus et les méningocoques** : responsables de méningites et de pneumonies avant 5 ans [46] ;
- **Les infections urinaires** sont plus fréquentes chez la femme et surtout pendant la grossesse, elles l'exposent aux pyélonéphrites [78].

1.1.4. Anémie aigue

Chaque patient a un taux d'Hb de base qui lui est propre et qui reste stable en absence de complications [103]. Cependant, lors d'une CVO, le taux d'Hb est légèrement modifié. Une baisse de plus de 2 g/dl du taux d'Hb doit faire rechercher les complications suivantes [103].

1.1.4.1. Crise de séquestration splénique

Elle est expliquée par l'occlusion du retour capillaire veineux par des hématies falciformées alors que le débit artériel intrasplénique est préservé [45]. Il s'agit d'une complication fréquente chez l'enfant. Cependant, elle est plus rare chez l'adulte en raison de la répétition des épisodes de CVO entraînant une atrophie splénique [104].

1.1.4.2. Crise aiguë érythroblastopénique ou aplasique

Elle s'observe à tout âge et elle est due d'une part, au parvovirus B19 dont le tropisme pour la lignée érythroïde provoque un arrêt l'érythropoïèse et par conséquence une anémie arrégénérative, parfois une leucopénie ou même une thrombopénie [86, 110].

1.1.4.3. Hémolyse post-transfusionnelle retardée avec ou sans anticorps retrouvés

Elle peut survenir à distance d'une transfusion (10 à 15 jours), il ne faut pas transfuser le patient, on utilise l'EPO à forte dose pour augmenter le taux d'Hb plus rapidement [103].

1.1.4.4. Carence aiguë en folates

Provoque une anémie aiguë avec des LDH très élevées en raison de l'avortement intramédullaire des précurseurs érythroïdes [103].

1.2. Complications chroniques

Elles surviennent après quelques années d'évolution de la maladie drépanocytaire et leur fréquence augmente avec l'âge [45].

1.2.1. Atteintes ostéoarticulaires

L'ostéonécrose est la complication chronique la plus fréquente chez l'adulte, elle survient entre 30 et 60 ans [35]. Elle se manifeste par des articulations déformées et un cartilage endommagé (arthrose) qui se produisent lors d'un infarctus osseux répété [79].

1.2.1.1. Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale

Son diagnostic se fait classiquement par la scintigraphie, et les radiographies qui montrent une densification de la tête fémorale qui est le signe le plus précoce [49].

1.2.1.2. Ostéonécrose aseptique de la tête humérale

Habituellement bien tolérée, mais peut devenir gênante en cas d'arthrose secondaire [49].

1.2.2. Atteinte pulmonaire

Est une complication insidieuse, dont le STA présente un risque relatif dans sa survenue. Elle peut évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique [79].

1.2.3. Atteinte cardiaque

Le système cardiovasculaire peut être le siège de myocardiopathies et d'une hypertension artérielle pulmonaire [101].

1.2.4. Atteinte rénale

C'est une complication fréquente chez les patients drépanocytaires. Elle se manifeste par une atteinte à la fois glomérulaire et tubulaire qui évolue le plus souvent à bas bruit [35]. On constate aussi une hyposthénurie due à l'occlusion des *Vasa Recta* entraînant une polyurie de 2 à 3 litres/jour d'où le risque de déshydratation constituant un facteur déclenchant de la falciformation [36, 53]. Les occlusions micro-vasculaires touchent d'une part, les fins capillaires des néphrons provoquant une fibrose interstitielle médullaire souvent associées à l'existence de la glomérulosclérose. Et d'autre part, provoque une ischémie, à l'origine d'une nécrose papillaire qui se manifeste par une hématurie macroscopique douloureuse [53, 64, 79].

1.2.5. Complications digestives et hépatobiliaires

1.2.5.1. Lithiase biliaire

Elle peut apparaître dès l'enfance. Il s'agit essentiellement de lithiase pigmentaire peu ou pas calcifiée et qui peut être à l'origine des douleurs abdominales [61, 79].

1.2.5.2. Atteinte hépatique

L'hépatomégalie sans anomalies biologiques associées est constatée chez les patients drépanocytaires. Il faut rappeler que les complications hépatiques peuvent aussi être celles de la transfusion sanguine : hépatites B et C, surcharge en fer [61].

1.2.5.3. Atteinte du tube digestif

La survenue d'un iléus paralytique lors d'une CVO de l'intestin grêle est la conséquence d'une ischémie [61].

1.2.6. Complications dermatologiques

Les ulcères de jambe sont dus à l'hyperviscosité dont la conséquence est une occlusion des artérioles avec un risque deux à trois fois supérieur chez l'homme. C'est un ulcère par perte cutanée sans tendance à la cicatrisation qui siège au niveau de la malléole interne ou externe qui débute par un prurit précédé de brûlure avec une jambe très oedemaciée [35].

1.2.7. Rétinopathie drépanocytaire

Le diagnostic est posé à l'angiographie de la rétine pratiquée de façon systématique à partir de l'âge de 8 à 10 ans [45]. Elle est secondaire à l'occlusion des petits vaisseaux et à une néovascularisation rétinienne dont il existe deux formes ; proliférante et non proliférante [61].

1.3. Situations particulières

1.3.1. Grossesse

La grossesse est une période à haut risque de survenue de manifestations vaso-occlusives. Les accidents graves surviennent surtout en période de post-partum, même chez des patientes ayant un syndrome drépanocytaire dont l'expression clinique est peu sévère [78]. Les complications obstétricales sont plutôt de type vasculaire, avec un versant maternel (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, éclampsie) et un versant fœtal : (retard de croissance intra-utérin, mort fœtale inutero, prématurité) [31].

1.3.2. Chirurgie

L'anesthésie et l'intervention chirurgicale s'accompagnent d'un risque de complications per- et postopératoire, en particulier de syndrome thoracique aigu [112].

CHAPITRE VI

LA PRISE EN CHARGE DE LA DREPANOCYTOSE

1. Prise en charge des SDM

1.1. Traitement préventif

1.1.1. Prévention des crises vaso-occlusives

Les efforts inhabituels violents brutalement interrompus, le sport qui sollicite un effort cardiaque, le travail nocturne, l'altitude au-delà de 1200m... doivent être contrôlées, de plus, le port des vêtements amples est souhaitable [106, 113, 114]. Une hyperhydratation abondante doit être majorée dès les premiers signes évocateurs d'un début de crise douloureuse [115].

1.1.2. Prévention des infections

1.1.2.1. Antibio prophylaxie des infections pneumococciques

Elle repose sur l'administration quotidienne de pénicilline V (50 000 à 100 000 U/kg/j, en 2 à 3 prises) [115].

1.1.2.2. Calendrier vaccinal

- la vaccination par vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent aux 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} mois, avec un rappel par le même vaccin vers 16-18^{ème} mois, puis des rappels par le vaccin Pneumo 23 valent tous les 3 à 5 ans tout au long de la vie [115, 113] ;
- Vaccin grippal annuel en période hivernale, à partir de six mois [116] ;
- Vaccin antiméningococcique, à partir de deux mois (vaccin méningococcique C conjugué entre deux mois et deux ans, au-delà, vaccin polysaccharidique tétravalent A, C, Y, W135 ou vaccin méningococcique polysaccharidique A + C) [116] ;
- La vaccination contre l'hépatite B est systématique et une vaccination contre l'hépatite A à partir de 1 an [113].

1.1.3. Prévention de l'anémie

Le patient doit bien s'alimenter étant donné que les carences alimentaires amplifient l'anémie [114]. La prescription d'acide folique doit être continue et à vie pour compenser les besoins secondaires à l'activité régénératrice intense de la moelle osseuse à raison de 1 comprimé de 5 mg tous les 2 jours chez l'enfant et 1 à 2 comprimés par jours chez l'adulte [106, 115]. Cependant, la supplémentation martiale n'est pas recommandée en l'absence d'une carence avérée, du fait de la surcharge en fer liée aux transfusions potentielles [116].

1.2. Traitement symptomatique

1.2.1. Complications aiguës

1.2.1.1. Crise vaso-occlusive douloureuse

1.2.1.1.1. Traitement en ambulatoire

Pour chaque crise débutante d'intensité modérée, non accompagnée de fièvre ou de signes de gravité (signes respiratoires, fièvre supérieure à 38,5 °C), le traitement est commencé à domicile [110]. Les antalgiques prescrits sont les antalgiques de palier I ou II, les produits morphiniques ne sont jamais prescrits à domicile [85, 112].

Le traitement antalgique de la première intention est le paracétamol per os à la dose de 30 mg/kg, si cette prise est efficace, elle est à renouveler toutes les six heures à la dose de 15 mg/kg. En cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, les AINS dont l'ibuprofène à 10 mg/kg/dose per os, peut être associé au paracétamol. Si cette prise est efficace, elle est à renouveler toutes les six à huit heures, sauf en cas de douleurs abdominales, le phloroglucinol en lyophilisat oral et/ou le tiémonium sont recommandés. En cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, ou en cas de douleurs intenses d'emblée, la codéine par voie à 0,5 à 1 mg/kg/dose jusqu'à 30 mg, peut être associée au paracétamol et éventuellement à l'ibuprofène. Si cette prise est efficace, elle est à renouveler toutes les six heures [116].

En pratique, toute crise douloureuse osseuse anormale par sa durée, son intensité, sa résistance aux traitements antalgiques doit faire l'objet d'une hospitalisation [56]. Ceci n'est pas valable pour le nourrisson qui doit être immédiatement hospitalisé [106].

1.2.1.1.2. Traitement en hospitalisation

Tout d'abord, il faut évaluer la clinique de la douleur à l'aide de EVA (l'échelle visuelle analogique), rechercher le nombre de sites douloureux, mesurer la pression artérielle, les fréquences cardiaque et respiratoire, la PO₂, la température, le poids et renseigner sur les antalgiques pris à domicile afin d'évaluer la gravité de la situation [112]. En cas de fièvre associée à la CVO, la réalisation d'hémocultures devient impérative. La réalisation de ces examens complémentaires ne doit pas retarder la mise en route du traitement antalgique [117].

Pour la première étape du traitement antalgique à l'hôpital il est proposé l'inhalation d'un MEOPA (mélange équimoléculaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) dès l'arrivée, associée à la nalbuphine (0,4 à 0,5 mg/kg par voie intrarectale ou 0,2 à 0,3 mg/kg en intraveineuse

lente) en surveillant le degré de sédation et la fréquence respiratoire toutes les 20 minutes. En cas de persistance de douleurs ou de douleurs intenses d'emblées, la nalbuphine est remplacée par la morphine per os à libération immédiate à une dose de charge de 0,4 à 0,5 mg/kg sans dépasser 20 mg, ensuite une dose de 0,2 ou 0,4 mg/kg toutes les 30 minutes jusqu'au soulagement de la douleur. Puis un relais par de la morphine à libération prolongée à 2 à 5 mg/kg/24h, avec des interdoses de 0,2 à 0,3 mg/kg de morphine à libération immédiate toutes les deux à quatre heures [116]. Si le patient n'est pas soulagé, une prescription de la morphine par voie intraveineuse est recommandée à une dose de charge de 0,1 mg/kg, en réinjectant 3 mg toutes les 5 minutes puis des bolus supplémentaires de 3 mg à des intervalles de 15 minutes sont administrés jusqu'à l'obtention d'une analgésie correcte (EVA inférieure à 4) [110, 106]. L'adjonction de paracétamol est systématique afin de diminuer la dose totale de morphine et de limiter ainsi les risques d'effets secondaires (hypoventilation, nausées, prurit, constipation) [110]. De plus il faut vérifier la disponibilité du Naloxone (antidote de la morphine) pour éviter le risque d'intoxication [106].

Au cours des crises les plus sévères, on envisage le recours à la morphine à débit continu, en plus des bolus qui peuvent être réalisés toutes les 2 à 4 heures, en fonction de l'intensité des douleurs. Si le malade n'est pas soulagé malgré l'administration de morphine en continu, il faut rapprocher les bolus et non augmenter le débit de la pompe au-delà de 2 mg/h en raison des risques respiratoires [110].

1.2.1.1.3. Traitement adjuvant

- Hydratation a pour but d'abaisser la concentration ionique intraérythrocytaire par voie orale à domicile ou IV (intraveineuse) à l'hôpital, dans ce dernier cas, l'hydratation se fait par le SGI (sérum glucosé isotonique) auquel on ajoute des sels : NaCl 2 à 3 g/l, KCl 2 g/l et GluCa 1 g/l à raison de 2L/jour. En cas de CVO sévères la perfusion intraveineuse est de règle : 3L/m²/24heures soit 150ml/kg/24heures [36, 108, 118] ;
- Alcalinisation : 0,5 L d'eau de Vichy par jour par voie orale [112] ;
- Anticoagulation préventive : en cas d'alitement permanent ;
- Oxygénothérapie : en cas de douleurs thoraciques (SpO₂ < 96 %) ;
- Transfusion ou échange transfusionnel (cf. transfusion) [85].

1.2.1.2. Syndrome thoracique aiguë

En raison du risque imprévisible de décompensation brutale de l'état respiratoire, le STA justifie une hospitalisation systématique [110]. Son traitement repose sur les modalités thérapeutiques de toute crise vaso-occlusive (cf. Crise vaso-occlusive douloureuse) :

- En plus de l'hydratation, une oxygénothérapie nasale à haut débit ou une ventilation assistée en cas d'hypoxémie, jusqu'à l'obtention d'une $\text{SaO}_2 \geq 98\%$ [100, 102, 112] ;
- Une antibiothérapie à large spectre active sur les germes intracellulaires et le pneumocoque (macrolides et céfotaxime ou ceftriaxone) [116] ;
- La transfusion ou l'échange transfusionnel (cf. Transfusion) [110] ;
- La kinésithérapie respiratoire est utile pour améliorer l'ampliation thoracique [110] ;
- Le NO ou les donneurs de NO (arginine) ont un effet local sur la vasodilatation pulmonaire et périphérique et dans l'inhibition de la polymérisation de l'HbS par sa liaison qui modifie la conformation de l'Hb [78].

1.2.1.3. Priapisme

Un traitement initial par une hydratation abondante et des antalgiques doit être instauré que ce soit un priapisme intermittent ou aigu [116]:

1.2.1.3.1. Traitement du priapisme intermittent

Le traitement efficace du priapisme intermittent doit permettre d'éviter le passage en priapisme aigu [85]. Dès l'apparition des premiers symptômes, des exercices musculaires des membres inférieurs doivent être pratiqués et parfois des membres supérieurs [112]. Le traitement par étiléfrine (agoniste sélectif α_1 adrénergique) est entamé par voie orale à une dose de 20 à 50 mg/j, ou en auto-injection intra-caverneuse en cas de persistance. En l'absence d'amélioration après 30 minutes, une hospitalisation est recommandée [110, 85].

1.2.1.3.2. Traitement du priapisme aigu

En premier temps, il faut évaluer le temps écoulé depuis le début du priapisme: si la durée d'évolution du priapisme est inférieure à 3 heures, l'injection d'une ampoule d'étiléfrine en intracaverneux qui peut être répétée 20 minutes plus tard si la détumescence ne se produit pas, tout en surveillant les constantes cardiovasculaires (rythme cardiaque, TA) [112, 116, 119].

Si la durée d'évolution du priapisme est supérieure à 3 heures, il faut d'abord drainer sans lavage les corps caverneux par insertion d'une aiguille avec inhalation d'un mélange de MEOPA. Il faut laisser s'écouler le sang noir et visqueux jusqu'à obtention de sang rouge, l'injection d'étiléfrine est alors recommandée. En cas de nouvel échec, l'adrénaline est alors utilisée diluée en irrigation des corps caverneux [78, 119]. En cas de détumescence partielle ou de récurrence dans les heures ou les jours qui suivent, il peut être proposé des injections intracaverneuses d'étiléfrine (3 ou 4 par jour), voire une perfusion intracaverneuse continue à faible débit et faible volume (inférieur à 20 ml/24 h) sans dépasser 1 mg/kg par jour [116].

Prévoir un échange transfusionnel en urgence si les injections d'étiléfrine et le drainage restent inefficaces [78, 112]. En cas d'échec de ces traitements, une intervention chirurgicale est proposée (anastomose cavernospongieuse distale ou proximale, voire cavernosaphène), un traitement par cyprotérone ou finastéride peut être utilisé durant une courte période [78].

1.2.1.4. Accident vasculaire cérébral

Le traitement de la première attention, est l'échange transfusionnel au long cours [112]. La thrombolyse est déconseillée et l'emploi des anticoagulants est déconseillé [78].

1.2.1.5. Traitement des infections bactériennes

Toute température supérieure ou égale à 38,5 C° ou frissons doit faire envisager un risque d'infection bactérienne par un germe encapsulé (Pneumocoque, Haemophilus) et salmonelles mineures. Pour cette raison, des prélèvements doivent être pratiqués dont l'hémoculture, une bandelette urinaire avec ECBU [112].

1.2.1.5.1. Infections broncho-pulmonaires

En plus d'une hyperhydratation et une oxygénothérapie, une antibiothérapie est recommandée soit par association d'amoxicilline-acide clavulanique et d'un macrolide, ou amoxicilline acide clavulanique seule en première intention puis, 48 heures plus tard, évaluation et adjonction d'un macrolide si une amélioration n'est pas notée [118].

1.2.1.5.2. Septicémies

Les salmonelles représentant 70 % des germes retrouvés dans ce cas. L'antibiotique utilisé est le chloramphénicol (100 mg/kg/j), associé à l'ampicilline ou à l'amoxicilline [118].

1.2.1.5.3. Méningites

L'antibiothérapie de première intention conseillée reste le chloramphénicol associé à l'ampicilline ou à l'amoxicilline [118].

1.2.1.5.4. Ostéomyélites aiguës

Le traitement à base de phénicolés, ne met pas à l'abri le passage à la chronicité. Si bien que l'alternative d'une C3G (céphalosporine de 3^{ème} génération) associée à un aminoside devient de plus en plus incontournable [118].

1.2.1.5.5. Infections urinaires

Les germes Gram négatif : Klebsiella, E. coli, Enterobacter, sont le plus souvent en cause. Seules les C3G sont actives [118].

1.2.1.6. Traitement de l'anémie aiguë

Le traitement recommandé en cas d'anémie aiguë (Hb < 5 g/dl) est la transfusion (voir cf. transfusion) [112]. Quoiqu'il en soit, l'anémie ne doit jamais être corrigée au-delà de 11 g/dl d'Hb totale car l'hyperviscosité sanguine est susceptible d'aggraver le tableau clinique [120].

1.2.2. Complications chroniques

1.2.2.1. Complications osseuses chroniques

Le traitement de l'ostéonécrose aseptique repose sur la mise en décharge de l'articulation douloureuse : repos couché au lit, puis utilisation de cannes anglaises ainsi qu'un traitement antalgique. La persistance de la douleur (plus de 1 mois), doit être un objet pour une chirurgie ou un remplacement prothétique avec un échange transfusionnel préopératoire [112].

1.2.2.2. Complication rénale

Son traitement repose sur la prescription des IEC ou Sartan lorsque la protéinurie est supérieure à 30 mg/mmol et une hydratation avec une alcalinisation des urines (eau de Vichy). Il faut éviter les médicaments néphrotoxiques comme les AINS [112].

1.2.2.3. Complications hépato-biliaires

1.2.2.3.1. Lithiase biliaire et boue biliaire

La présence de boue biliaire doit conduire à une surveillance échographique semestrielle et une cholécystectomie par voie laparoscopique [112].

1.2.2.3.2. Hémochromatose

L'hémochromatose post-transfusionnelle est la principale complication chronique hépatique qui peut aboutir rarement à une cirrhose. Un traitement par un chélateur du fer doit être recommandé pour les patients ayant eu de multiples transfusions [112].

1.2.2.4. Ulcère cutané

La prise en charge repose sur des mesures générales : le repos au lit et la surélévation du membre atteint et l'application de pansements humidifiés par du sérum physiologique [112, 116]. L'application d'antiseptiques locaux en cas de colonisation (eau boricuée à 2 % ou vaseline boricuée à 2 %) [85]. Un traitement antibiotique par voie générale, adapté au germe en cas de surinfection aiguë [116]. Lorsque la cicatrisation ne se fait pas correctement et en cas d'anémie importante, le recours à une transfusion peut être discuté [85].

1.2.2.5. Complications ophtalmologiques

La prise en charge repose sur la prévention par les examens ophtalmologiques au moins annuelle. La chirurgie est recommandée en cas d'hémorragie intravitréenne avec décollement de rétine. Sachant que le diamox® est contre-indiqué (risque d'acidose métabolique) [112].

1.3. Traitement de fond

1.3.1. Transfusion sanguine

Son intérêt est de diminuer la proportion de l'HbS et de corriger l'anémie [112, 121]. En règle générale, le produit sanguin utilisé est le concentré de culot phénotypé (Rhésus complet et Kell), déleucocyté sauf urgence absolue [116]. Les transfusions vont se réaliser dans un contexte aigu ou chronique mais surtout dans un contexte préventif [121].

1.3.1.1. Transfusion simple

1.3.1.1.1. La transfusion simple ponctuelle

En effet, les risques d'accidents vaso-occlusifs induits par la transfusion simple unique ou répétée sont que ses indications sont limitées :

- Aux Aggravations mal tolérées de l'anémie dont le taux d'Hb < de 2g/dl par rapport à la concentration en Hb de base du malade ou pour toute concentration en Hb < 7g/dl [65, 122, 123]. En effet, il n'est pas souhaitable de dépasser le chiffre habituel car le pourcentage d'hématies drépanocytaires résiduelles, même faible, peut provoquer des accidents vaso-occlusifs sévères en raison de l'hyperviscosité sanguine qu'elles induisent lorsque l'hématocrite s'élève (doit être maintenu en dessous de 33 %) [61] ;
- Au STA avec un taux d'Hb < 9 g/dl et s'il n'existe pas de défaillance viscérale associée (la transfusion doit être lente, par exemple 2 à 3 mg/kg par heure) [116] ;
- Aux situations cliniques graves : septicémie, insuffisance respiratoire aiguë, décompensation cardiaque ... [122] ;
- Aux situations d'anémie chronique résistant au traitement par l'EPO [122].

1.3.1.1.2. La transfusion simple à long court

Sa seule indication est la prévention de la récurrence d'une séquestration splénique, après le 2^{ème} épisode jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée [116].

1.3.1.1.3. Les modalités de transfusion

Les modalités de transfusion reposent sur la transfusion de 3 ml/kg de culot globulaire ou 6 ml/kg de sang total pour obtenir un gain de 1g/dl d'Hb [33].

1.3.1.2. Echange transfusionnel

Il est réalisé avec une saignée, de façon à réaliser un échange isovolémique. Il est pratiqué soit ponctuellement, soit au long cours (échange programmé) [36].

1.3.1.2.1. Echange transfusionnel ponctuel

L'échange ponctuel est recommandé en cas :

- D'accident vasculaire cérébral, pour obtenir un taux d'HbS < 30 % ;
- Préparation à un acte chirurgical par une anesthésie générale prolongée pour obtenir un taux d'HbS < 40% dans les 8 jours précédant le geste chirurgical [112, 116]. En effet, le risque de complications postopératoires vaso-occlusives est élevé [115];
- crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou syndrome thoracique aigu avec un taux d'Hb > 9 g/dl ou s'il existe une défaillance viscérale associée et un priapisme aigu résistant à l'injection d'étiléfrine et au drainage [33].

1.3.1.2.2. Echange transfusionnel à long court

Les principales indications sont : les crises douloureuses répétées et d'antécédents d'AVC pour éviter les récurrences en cas d'échec ou de contre-indications à l'hydroxyurée, les STA sévères et récidivants, la grossesse, les ulcères drépanocytaires, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'existence d'autres atteintes viscérales [78, 116, 122].

1.3.1.2.3. Les modalités de l'échange transfusionnel

- Soustraire 45 ml/kg de sang et transfuser 30 ml/kg de culot globulaire en 3 étapes [33]:
- Soustraire 10 ml/kg de sang et perfuser 10 ml/kg de sérum physiologique ;
- Soustraire 35 ml/kg de sang et transfuser simultanément 35 ml/kg de culot globulaire ;
- Réajuster l'hématocrite à 45% par une perfusion de sérum physiologique.

1.3.1.3. Complications de la transfusion

Elle comporte des risques particuliers chez ces patients :

- Une hyperviscosité quand l'Hb est remontée à une valeur trop élevée [65, 112];
- Allo-immunisation en raison des différents antigènes de groupe sanguin [65,112] ;
- Surcharge en fer ou l'hémochromatose au-delà de 50 culots reçus [24] ;
- L'hyperhémolyse post-transfusionnelle [112] ;
- Il est recommandé une surveillance des sérologies VIH et VHC trois mois après un acte transfusionnel, ou tous les six mois en cas de transfusions chroniques [116].

1.3.2. Hydroxyurée

C'est un médicament cytostatique antimétabolite, inhibiteur de la synthèse de l'ADN appelé aussi hydroxycarbamide possédant un effet préventif sur la survenue des CVO par augmentation de l'HbF et qui semble importante chez les drépanocytaires SS que chez S/β thalassémiques mais il reste déconseillé dans les formes SC de drépanocytose [61, 124, 125]. L'effet de l'hydroxyurée résulte de la stimulation pharmacologique de la synthèse de l'Hb F aux dépens sans doute de l'Hb S [126]. Elle possède aussi d'autres mécanismes d'action, notamment la réduction du nombre des réticulocytes drépanocytaires VLA-4 et dans une moindre mesure CD36 et leur adhésion excessive à l'endothélium ainsi que la modulation des processus inflammatoires. Il joue aussi un rôle d'un donneur de NO, activant ainsi la guanylate-cyclase soluble et la voie de signalisation du GMP cyclique. [124, 127]. Sa posologie initiale est de 10 à 15 mg/kg/24 h [33]. Les indications concernent :

- Les patients qui ont eu trois hospitalisations dans l'année pour CVO et STA [85] ;
- L'existence d'une anémie chronique profonde après avoir éliminé une cause curable d'aggravation et dans le cas où l'anémie est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale notamment rénale ou cardiaque et la prévention des AVC [85].

1.3.3. Erythropoïétines

Les agents stimulant l'EPO sont utilisés dans les situations suivantes [85] :

- Anémie aiguë sans possibilité de recours à une transfusion (hors AMM, prescription sur avis du médecin spécialisé dans la drépanocytose) ;
- Insuffisance rénale : La diminution de production d'EPO secondaire aux lésions tubulo-intersticielles participe à l'aggravation de l'anémie [112] ;
- Aggravation d'anémie chronique sans installation d'une insuffisance rénale (hors AMM, non validé par l'Afssaps).

1.3.4. Butyrate et ses dérivés

Il agit sur le promoteur du gène γ responsable de la synthèse de la chaîne γ de l'HbF [36].

1.3.5. Modificateurs de transports ioniques trans-membranaires

Ils diminuent la déshydratation érythrocytaire en inhibant l'activité du canal Gardos par le Clotrimazole, et le canal assurant le co-transport KCL qui peut être inhibé par le Mg^{2+} [36].

1.4. Traitement curatif

1.4.1. Transplantation médullaire

C'est le seul traitement curatif à ce jour qui nécessite un donneur intra-familial HLA-identique [119]. Elle est indiquée chez des enfants (< 16 ans) qui présentent des complications graves : essentiellement les AVC avec séquelles motrices et les STA répétés [61].

1.4.2. Thérapie génique

Elle consiste à agir directement sur les gènes responsables de la maladie, il s'agit de prélever des cellules souches de la moelle du malade et de les modifier génétiquement avec une protéine thérapeutique et de les réinjecter au malade [36].



CHAPITRE VII

DEPISTAGE DE LA DREPANOCYTOSE

1. Dépistage de la drépanocytose

1.1. Dépistage de la drépanocytose

Le but ultime du dépistage de porteurs sains est d'identifier, non pas des porteurs sains isolés, mais des couples dont les deux membres sont porteurs et qui présentent donc un risque sur quatre à chaque grossesse de donner naissance à un enfant malade. Après identification des sujets porteurs, il faut pouvoir proposer à un couple un conseil génétique [93].

1.1.1. Conseil génétique

Toute femme originaire d'une ethnie à risque, en âge de procréer, devrait donc bénéficier d'une recherche d'HbS et d'un trait β -thalassémique. Un résultat positif implique l'étude du conjoint. Lorsque les deux partenaires sont porteurs d'HbS ou d'une association susceptible d'aboutir à SDM, le médecin praticien doit leur expliquer le risque théorique de 25 % d'avoir un enfant atteint [95]. Le conseil génétique doit délivrer une information la plus précise possible avec une formulation adaptée à l'interlocuteur, le mode de transmission et le type d'analyse effectuée ainsi que ses résultats et leurs conséquences et de proposer la meilleure prise en charge possible. Par ailleurs, il permet d'informer le couple, après avoir dépisté les couples à risque de mettre en place, pendant la grossesse, les modalités du diagnostic néonatal et prénatal pour les grossesses suivantes [128, 129].

1.1.2. DPN (Diagnostic prénatal)

Après avoir expliqué au couple le risque d'une grossesse et si les parents l'acceptent, ils doivent savoir qu'ils peuvent bénéficier d'un diagnostic prénatal à effectuer à partir de la 11e semaine d'aménorrhée et d'une interruption thérapeutique de grossesse [95, 130]. Le diagnostic prénatal des SDM est réalisé par deux méthodes. La décision d'interruption thérapeutique de la grossesse (ITG), si le fœtus est atteint d'un SDM, est légalement possible. La décision de recours au DPN transcende les cultures et les religions [131].

1.1.3. Diagnostic néonatal

Il a pour but de dépister les enfants atteints de SDM, avant que des manifestations graves potentiellement létales apparaissent, pour mettre en place une prise en charge en amont des premières complications, dès les premières semaines de la vie. Cette prise en charge comporte, outre l'éducation des parents aux gestes quotidiens simples, une pénicillinothérapie quotidienne, vaccinations, suivi régulier [65, 131].

A horizontal red brushstroke graphic that tapers at both ends, positioned behind the text.

PARTIE PRATIQUE

EXPERIMENTALE



MATERIELS ET METHODES

METHODES ET MATERIELS

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective avec un recul de 6 ans.

2. Population d'étude

Tout patient présentant un syndrome drépanocytaire majeur suivi à l'unité de consultation adulte du service d'Hématologie du CHU de Tizi Ouzou pendant la période d'étude.

2. Période d'étude

Entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015.

4. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude, les patients définis comme drépanocytaires majeurs confirmés à l'électrophorèse d'hémoglobine et étant suivis à l'unité de consultation adulte du service d'Hématologie du CHU de Tizi Ouzou pendant la période d'étude. Il s'agissait de patients chez qui le diagnostic a été posé à l'âge adulte et également de patients suivis antérieurement dans d'autres structures pendant l'enfance (service de Pédiatrie).

5. Critères d'exclusion

Les patients chez qui les fiches médicales n'ont pas été retrouvées.

6. Echantillonnage

Il s'agit d'une étude exhaustive (elle a inclus la totalité des patients drépanocytaires majeurs suivis à l'unité de consultation adulte du service d'Hématologie du CHU de Tizi Ouzou pendant la période d'étude).

7. Déroulement de l'étude

Après une autorisation verbale faite auprès du chef de service d'Hématologie, la collecte des données a été faite quotidiennement de 9h à 12h sur une durée de deux mois.

8. Collecte des données

Elle a été effectuée sur la base des registres et des fiches de consultation ainsi que des registres d'hospitalisation et des dossiers médicaux des patients hospitalisés. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête préétablie qui comporte plusieurs volets :

- **Un volet épidémiologique** : le phénotype, le sexe, l'âge, l'origine géographique, l'enquête familiale, le suivi en pédiatrie.
- **Un volet clinique** : les signes fonctionnels et physiques, les complications aiguës et chroniques et l'hospitalisation.
- **Un volet biologique** : les taux de base de l'hémoglobine, des plaquettes et des globules blancs et l'électrophorèse d'hémoglobine.
- **Un volet prise en charge** : la prise en charge en ambulatoire et en hospitalisation, la transfusion, et les complications post-transfusionnelles, le statut vaccinal, la durée du suivi et la présence ou non des traitements préventifs.

9. Considérations éthiques

Nos données ont été recueillies et traitées dans le strict respect du secret professionnel.

10. La saisie et l'analyse des données

Elles ont été effectuées sur les logiciels « IBM SPSS statistics 21 et office Excel 2007 ».

11. L'analyse statistique

Nous avons calculé des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes avec les écarts types pour les variables quantitatives ; le test T de student a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Les résultats étaient considérés comme étant significatifs quand le P était inférieur à 0,05.

12. Définition des variables

Hémogramme [132] :

- **Anémie** : taux d'Hb inférieur à 12g/dl chez la femme, 13g/dl chez l'homme et inférieur à 11 g/dL chez la femme enceinte ;
- **Microcytose** : VGM inférieur à 82 fl chez l'adulte ;
- **Macrocytose** : VGM supérieur à 98 fl ;
- **Hypochromie** : CCMH inférieur à 32 pg ;
- **Hyperleucocytose** : taux des leucocytes supérieur à 10 000/mm³ ;
- **Leucopénie** : taux des leucocytes inférieurs à 4 000/mm³ ;
- **Thrombocytose** : taux des plaquettes supérieur à 400 000/mm³ ;
- **Thrombopénie** : taux des plaquettes inférieur à 150 000/mm³.



NOS RESULTATS

1. Aspect épidémiologique

Au total 53 malades ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou pendant la période allant du 1 janvier 2010 jusqu'au 31 décembre 2015 pour syndrome drépanocytaire majeur (SDM) ont été inclus dans notre étude.

1.1. Répartition selon le sexe

Dans la série étudiée, 25 patients étaient de sexe masculin et 28 de sexe féminin, soit respectivement 47.2% et 52.8% de l'ensemble des cas, avec un sex-ratio de 0.89 (Figure 10).



Figure 10 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le sexe.

1.2. Répartition selon l'âge

Deux tiers (2/3) des patients étaient âgés de moins de 30 ans. L'âge moyen des patients était de 26 ± 9.35 ans avec des extrêmes allant de 15 à 57 ans (Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon l'âge

| Classe d'âge | Effectif | Pourcentage |
|--------------|-----------|-------------|
| [15-30[| 33 | 62.3 |
| [30-45[| 18 | 33.9 |
| [45-60] | 2 | 3.8 |
| Total | 53 | 100 |

1.3. Répartition selon le type de syndrome drépanocytaire, le sexe et l'âge

1.3.1. Répartition selon le type de syndrome drépanocytaire

Parmi les malades inclus dans notre étude 39.6% étaient homozygote SS, 37.8 % des hétérozygotes S β et 22.6 % des hétérozygotes SC (Figure 11).

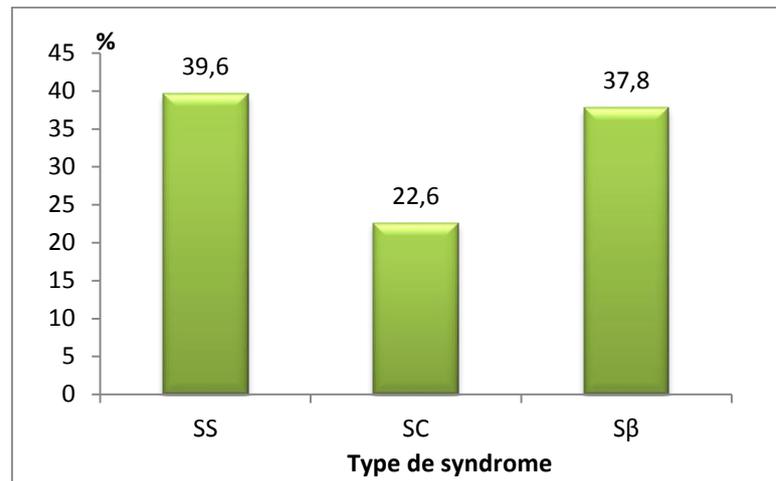


Figure 11 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome drépanocytaire.

1.3.2. Répartition selon le type de syndrome et le sexe

Chez les patients homozygotes SS, 57.1% étaient de sexe masculin. Chez les patients hétérozygotes S β , 2/3 étaient de sexe féminin (Figure 12).

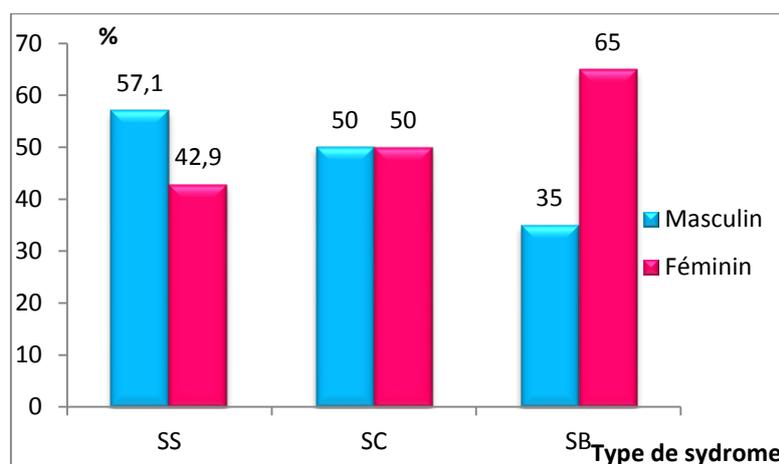


Figure 12 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et le sexe.

1.3.3. Répartition selon le type de syndrome et l'âge

Les patients âgés de moins de 30 ans étaient prédominants chez chaque type de syndrome (Tableau 3)

Tableau 3 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et l'âge.

| | Classe d'âge | Effectif | Pourcentage |
|----|--------------|----------|-------------|
| SS | [15-30[| 15 | 71.4 |
| | [30-45[| 5 | 23.8 |
| | [45-60] | 1 | 4.8 |
| | Total | 21 | 100 |
| SC | [15-30[| 8 | 66.7 |
| | [30-45[| 4 | 33.3 |
| | [45-60] | 0 | 0 |
| | Total | 12 | 100 |
| Sβ | [15-30[| 10 | 50 |
| | [30-45[| 9 | 45 |
| | [45-60] | 1 | 5 |
| | Total | 20 | 100 |

1.3.4. Répartition des patients drépanocytaires selon le type de syndrome drépanocytaire, sexe et classe d'âge.

Chez les patients homozygotes SS, le sexe masculin prédominait chez les moins de 30. Chez les patients hétérozygotes Sβ et SC, le sexe féminin prédominait dans les différentes classes d'âge (Figure 13).

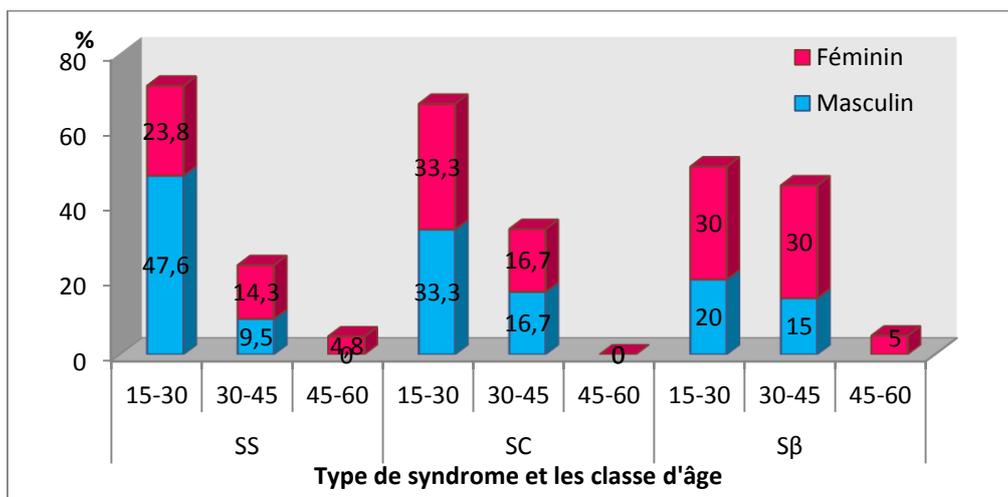


Figure 13 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome drépanocytaire, le sexe et l'âge.

1.4. Répartition géographique

Parmi les patients inclus dans notre étude, 29 cas (45.7%) étaient originaires de la Wilaya de Tizi Ouzou. (Figure 14).

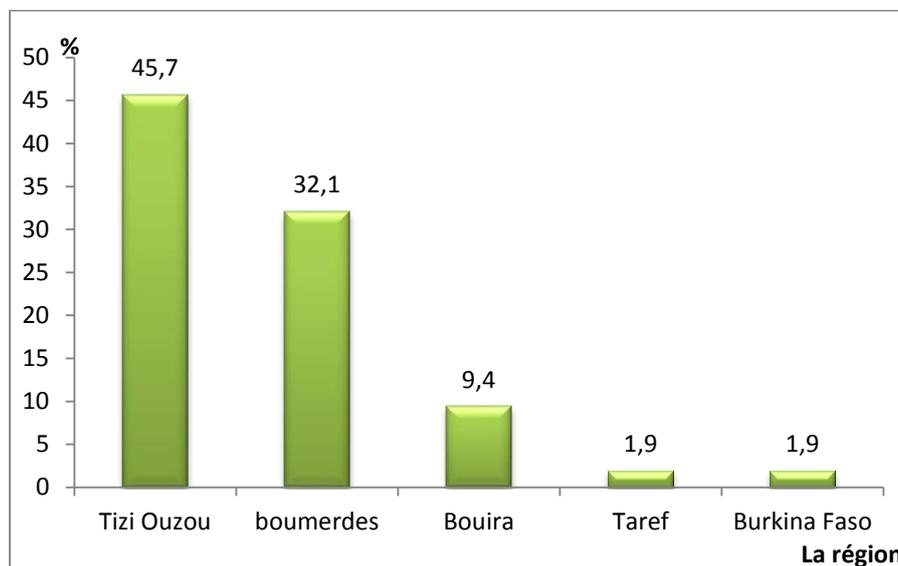


Figure 14 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon l'origine géographique.

2. Aspect clinique

2.1. Suivi en consultation

2.1.1. Début d'année de suivi

Durant la période d'étude, 2010 était l'année où on a recensé plus de patients (Tableau 4)

Tableau 4 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le début d'année de suivi.

| Nombre d'année de suivi | Effectif | Pourcentage |
|-------------------------|----------|-------------|
| 2010 | 27 | 50.9 |
| 2011 | 2 | 3.8 |
| 2012 | 7 | 13.2 |
| 2013 | 7 | 13.2 |
| 2014 | 7 | 13.2 |
| 2015 | 3 | 5.7 |
| total | 53 | 100 |

2.1.2. Nombre d'année de suivi

Durant la période d'étude, 16 patients (30,2%) ont été suivis pendant 6 ans. Les patients ont été suivis en moyenne pendant 3.87 ± 1.76 ans (Tableau 5).

Tableau 5 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le nombre des années de suivi

| Nombre d'année de suivi | Effectif | Pourcentage |
|-------------------------|-----------|-------------|
| 1 | 4 | 7.5 |
| 2 | 12 | 22.6 |
| 3 | 9 | 17 |
| 4 | 6 | 11.3 |
| 5 | 6 | 11.3 |
| 6 | 16 | 30.2 |
| total | 53 | 100 |

2.1.3. Moyenne du nombre consultation par année

La moyenne annuelle du nombre de consultation était de $4,27 \pm 2.57$ avec des extrêmes allant de 0,5 à 11.7 consultations par année.

2.1.4. Enquête familiale

2.1.4.1. Consanguinité

Parmi les 53 patients, on ne dispose pas de données de l'enquête familiale chez 29 cas (54.7%), chez les autres patients, la moitié était issue d'un mariage consanguin (Figure 15).

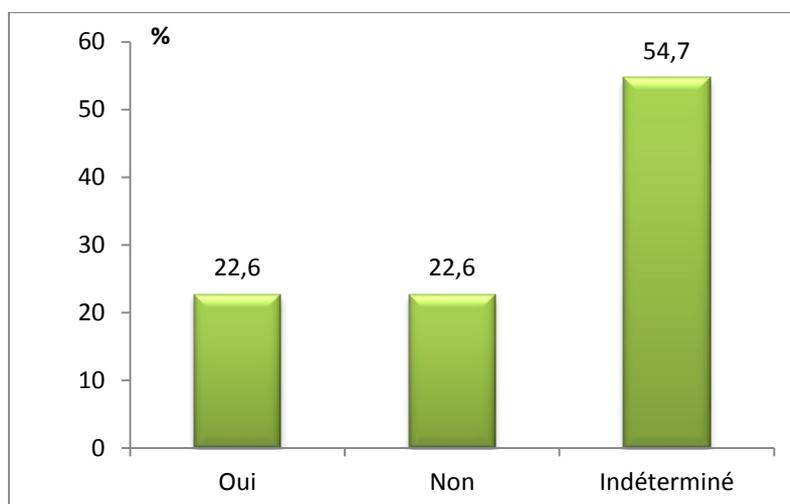


Figure 15 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la consanguinité

2.1.4.2. Consanguinité et type de syndrome

La notion de consanguinité était retrouvée plus fréquemment chez les patients homozygotes SS (Figure 16).

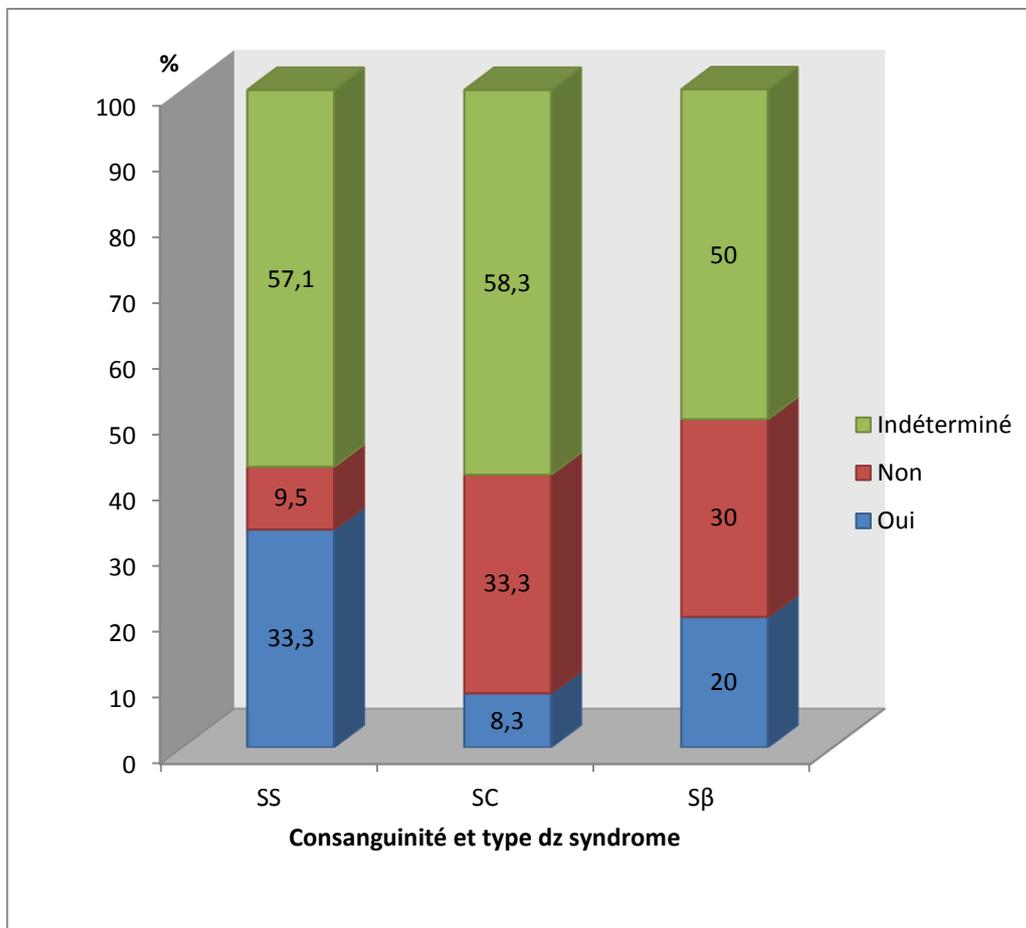


Figure 16 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et la consanguinité.

2.1.4.3. Phénotype des parents

Sur l'ensemble des patients ayant fait une enquête familiale (26 cas), tous les patients sont issus des parents hétérozygotes (Tableau 6).

Tableau 6: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU du Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon les phénotypes des parents.

| Type de syndrome | Le couple | Effectif | % | Total |
|------------------|---|----------|------|-------|
| SS |  | 9 | 42.9 | 21 |
| SC |  | 1 | 8.3 | 12 |
| |  | 3 | 25 | |
| S β |  | 5 | 25 | 20 |
| |  | 5 | 25 | |

2.2. Signes cliniques

La majorité des patients que de notre étude présentaient en même temps des signes physiques et fonctionnels (Figure 17).

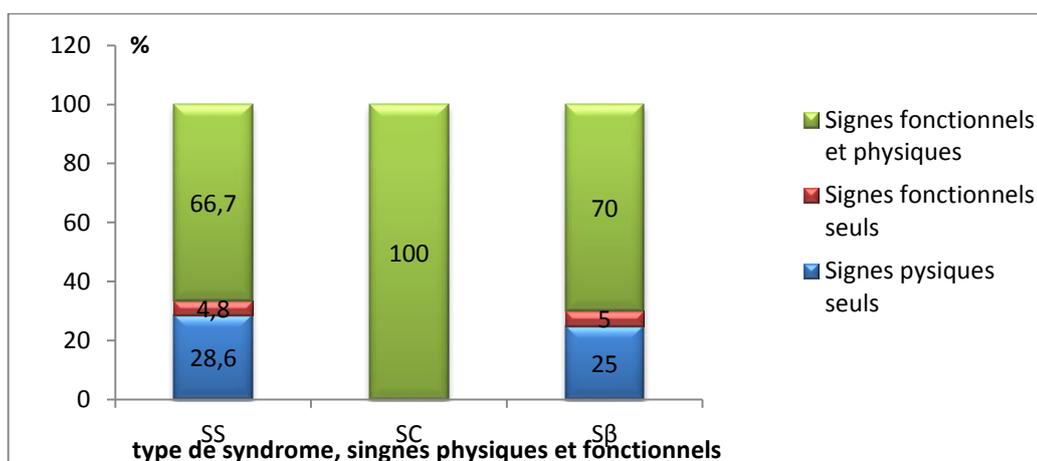


Figure 17 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et les signes physiques et fonctionnel.

2.2.1. Signes fonctionnels

Sur l'ensemble des patients de notre étude, 42 cas (79.2%) présentaient des signes cliniques fonctionnels. Le nombre moyen des signes fonctionnels présentés par les patients était de $2,24 \pm 1,36$ avec des extrêmes allant de 1 à 5 (Tableau 7).

Tableau 7: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon les signes fonctionnels.

| signes fonctionnels | Effectif | Pourcentage |
|---------------------|-----------|-------------|
| Oui | 42 | 79.2 |
| Non | 11 | 20.8 |
| Total | 53 | 100 |

2.2.1.1. Répartition des signes fonctionnels selon le type de syndrome

Quelque soit le type de syndrome, la majorité des patients ont présenté des signes fonctionnels (Figure 18).

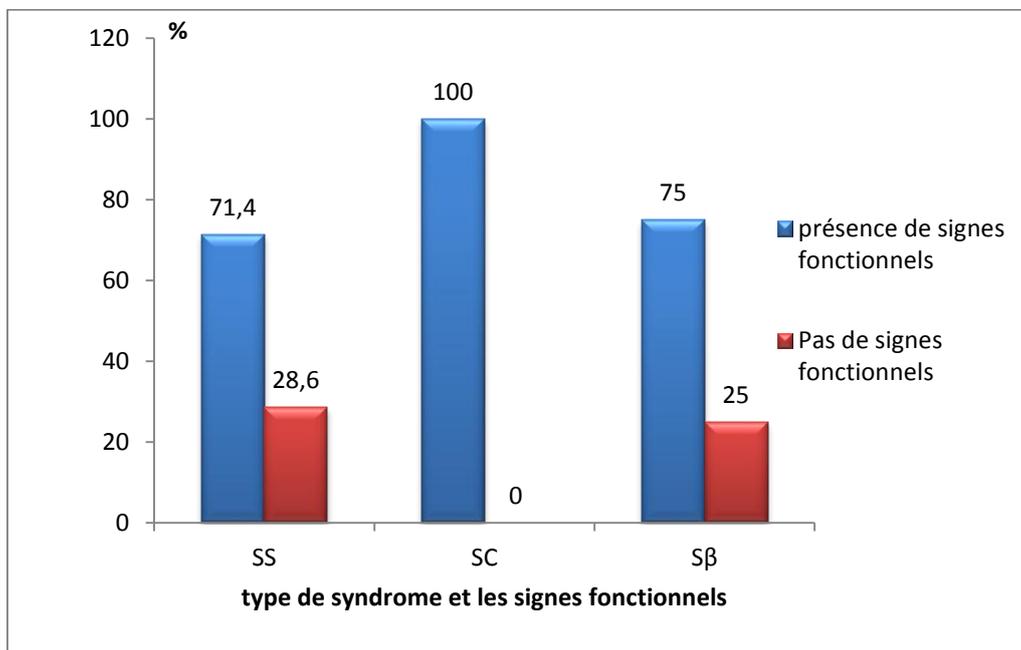


Figure 18 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et les signes fonctionnels.

2.2.1.2. Répartition des différents types des signes fonctionnels

Chez les 42 patients ayant présenté des signes fonctionnels, la douleur était le signe le plus fréquemment retrouvé (Tableau 8).

Tableau 8: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type des signes fonctionnels.

| Les signes fonctionnels | Effectif | % |
|---------------------------|----------|------|
| Douleur | 37 | 88.1 |
| Asthénie | 24 | 57.1 |
| Toux | 9 | 21.4 |
| Hyperthermie | 7 | 16.7 |
| Altération de l'EG | 7 | 16.7 |
| Dyspnée | 4 | 9.5 |
| Boîtie | 3 | 7.1 |
| Céphalées | 2 | 4.8 |
| Total effectifs | 42 | |

2.2.2. Signes physiques

Sur l'ensemble des patients de notre étude, 51 cas (96.2%) ont présenté des signes physiques. Le nombre moyen des signes physiques retrouvés chez les patients était de $2,33 \pm 1,86$ avec des extrêmes allant de 1 à 4 signes (Tableau 9).

Tableau 9: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon les signes physiques.

| signes physiques | Effectif | Pourcentage |
|------------------|----------|-------------|
| Oui | 51 | 96.2 |
| Non | 2 | 3.8 |
| Total | 53 | 100 |

2.2.2.1. Répartition des signes physiques selon le type de syndrome

Quelque soit le type de syndrome, la majorité des patients ont présenté des signes physiques (Figure 19).

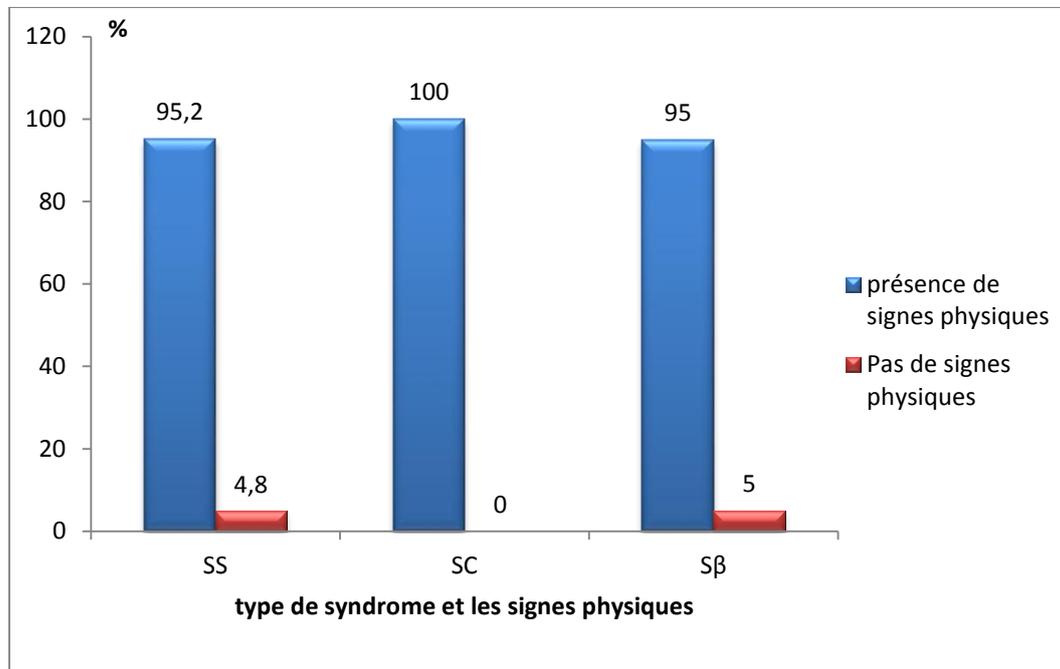


Figure 19 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome les signes physiques.

2.2.1.2. Répartition des différents types des signes physiques

La triade hémolytique (pâleur, ictère, splénomégalie) était retrouvée chez la majorité des patients (Tableau 10).

Tableau 10: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 le type des signes physiques.

| Les signes physiques | Effectif | % |
|------------------------|-----------|------|
| PCM | 47 | 92.2 |
| Subictère conjonctival | 40 | 78.4 |
| Splénomégalie | 23 | 54.1 |
| Hépatomégalie | 8 | 15.7 |
| Total effectifs | 51 | |

2.2.1.2.1. Répartition selon les différents types de splénomégalie

Les types de splénomégalie retrouvés étaient le type II (30,4%), le type III (34,8%) et le type IV (26,1%) (Figure 20).

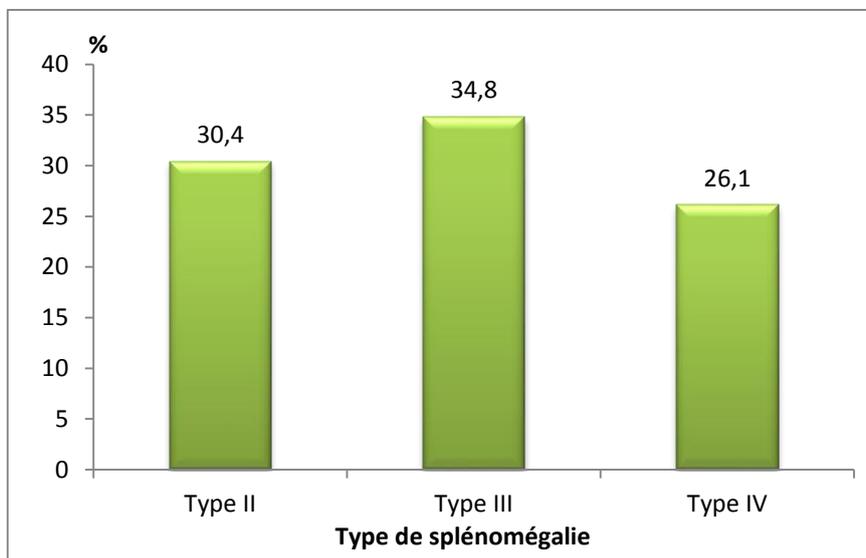


Figure 20 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type splénomégalie.

2.2.1.2.2. Répartition selon le type de syndrome drépanocyttaire et la splénomégalie

La splénomégalie était retrouvée le plus fréquemment chez les patients hétérozygotes SC dans 75% des cas (Figure 21).

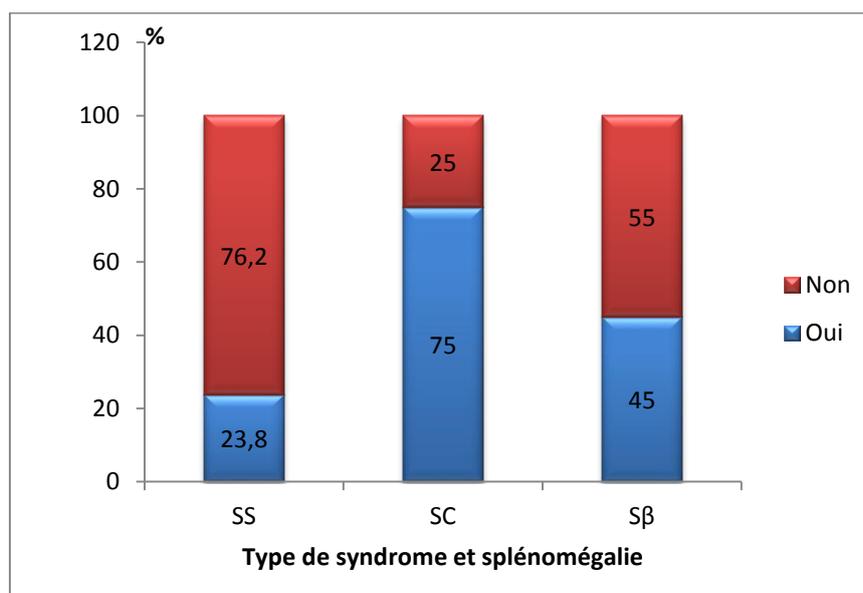


Figure 21 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et la splénomégalie.

2.2.1.2.3. Répartition selon la splénectomie

Sur la totalité des patients de notre étude, 6 patients (11.3%) avaient été splénectomisés, cependant, l'information n'a pas été retrouvée chez 54.7% des patients (Tableau 11).

Tableau 11: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon les patients splénectomisés.

| Splénectomie | Effectif | Pourcentage |
|------------------------|-----------|-------------|
| Oui | 6 | 11,3 |
| Non | 23 | 43,4 |
| Indéterminé | 24 | 54,7 |
| Total effectifs | 53 | |

2.3. Complications

2.3.1. Répartition globale

Sur l'ensemble des patients, 46 cas (86,8%) avaient présenté des complications aiguës et/ou chroniques (Figure 22).

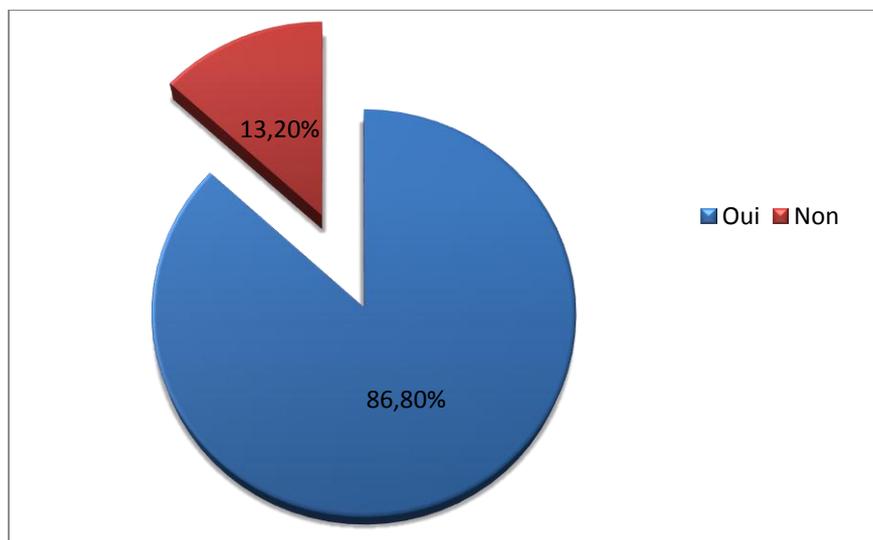


Figure 22 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la présence ou non des complications.

2.3.2. Répartition selon le type de syndrome drépanocytaire

La totalité des patients hétérozygotes SC ont présenté des complications aiguës et/ou chroniques (Figure 23).

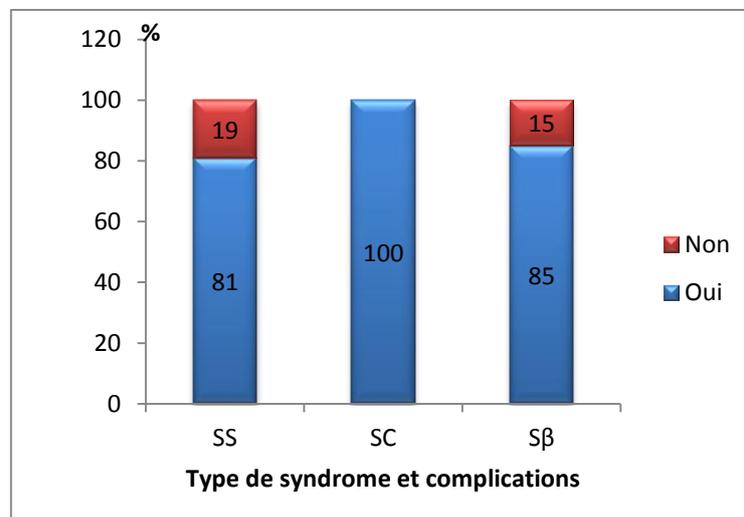


Figure 23: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et la présence ou non des complications.

2.3.3. Répartition selon l'association des complications

Les complications aiguës étaient associées aux complications chroniques chez plus de la moitié des patients (Figure 24).

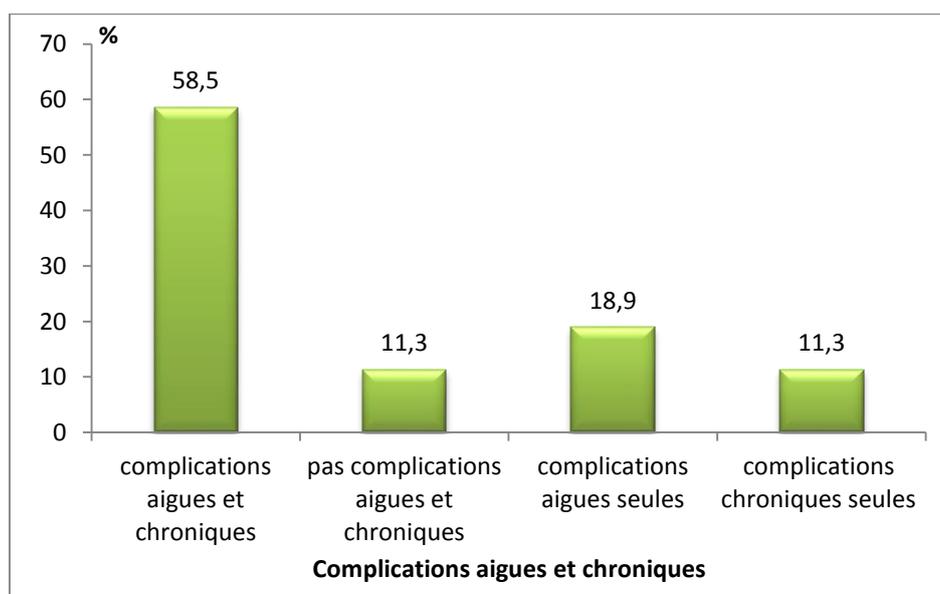


Figure 24 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la présence ou non des complications chroniques et aiguës.

2.3.4. Complications aiguës

Parmi les 46 malades qui ont présenté des complications, 41 cas (soit 89,1%) avaient présenté des complications aiguës (Tableau 12).

Tableau 12 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la présence ou non des complications aiguës.

| Complications aiguës | Effectif | Pourcentage |
|----------------------|----------|-------------|
| Oui | 41 | 89.1 |
| Non | 5 | 10.9 |
| Total | 53 | 100 |

2.3.4.1. Répartition des complications aiguës selon le type de syndrome

La totalité des patients SC avaient présenté des complications aiguës (Figure 25).

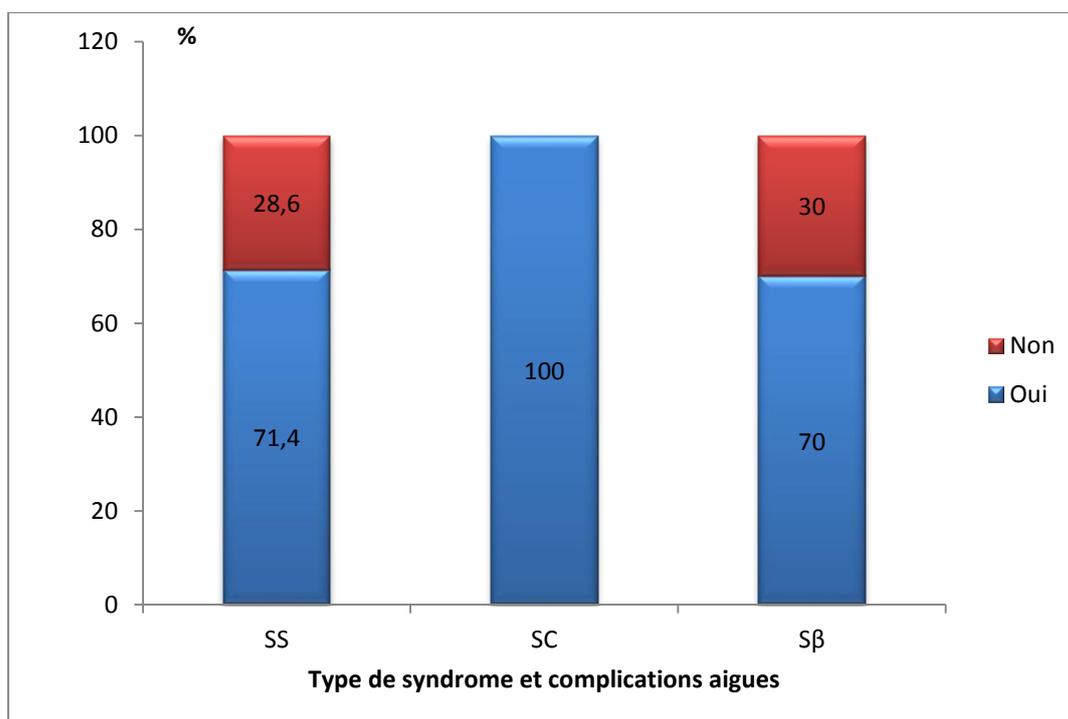


Figure 25: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et la présence ou non des complications aiguës.

2.3.4.2. Répartition selon le type de la complication aigue

Parmi les 41 malades qui ont présenté des complications aiguës, les CVO étaient les plus fréquemment retrouvées (92.7%) (Tableau 13).

Tableau 13: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 le type des complications aiguës.

| Complications aiguës | Effectif | % |
|-------------------------------|-----------|-------------|
| Crises vaso-occlusives | 38 | 92.7 |
| Infections | 22 | 53.7 |
| Anémie aigue | 16 | 39 |
| Total effectif | 41 | |

2.3.4.2.1. Anémie aigue

Chez les 41 patients qui ont présenté des complications aiguës, l'anémie aigue était retrouvée plus fréquemment chez les homozygotes SS (Figure 26).

Le nombre moyen d'épisode de la survenue d'une anémie aigue chez les patients de notre étude était de $2,48 \pm 2,44$ avec des extrêmes allant de 0,2 à 8,5 épisode par année. La moyenne annuelle de l'hémoglobine la plus basse était de $5,48 \pm 0,88$ avec des extrêmes allant de 4 à 7 g/dl.

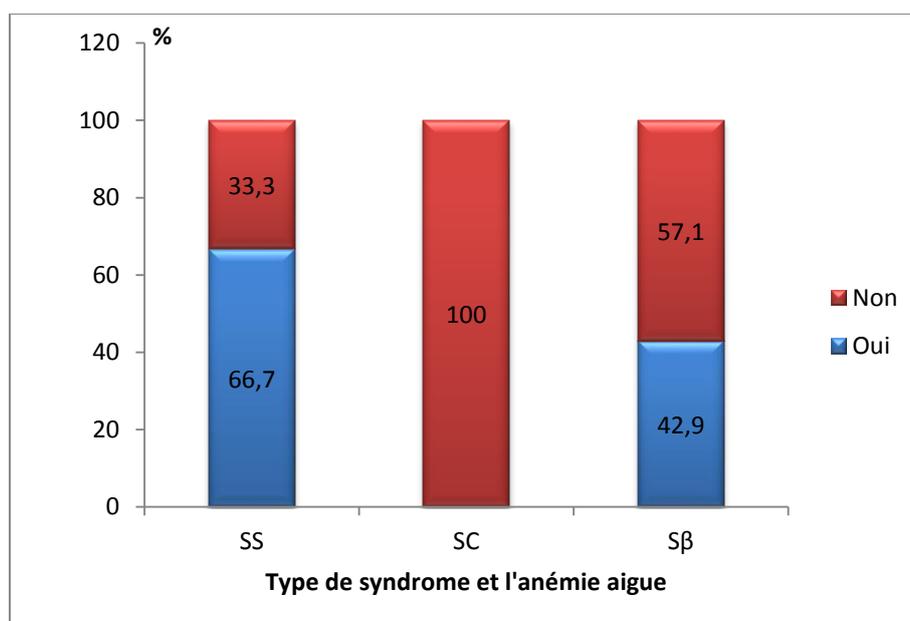


Figure 26 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et la présence ou non d'anémie aigue.

2.3.4.2.2. Infections

Chez les 41 patients qui ont présenté des complications aiguës, l'infection était retrouvée plus fréquemment chez 73,3 % des patients homozygotes SS (Figure 27).

Le nombre moyen d'épisode de survenue d'infection chez les patients de notre étude était de $0,43 \pm 0,38$ avec des extrêmes allant de 0,2 à 1,8 épisodes par année.

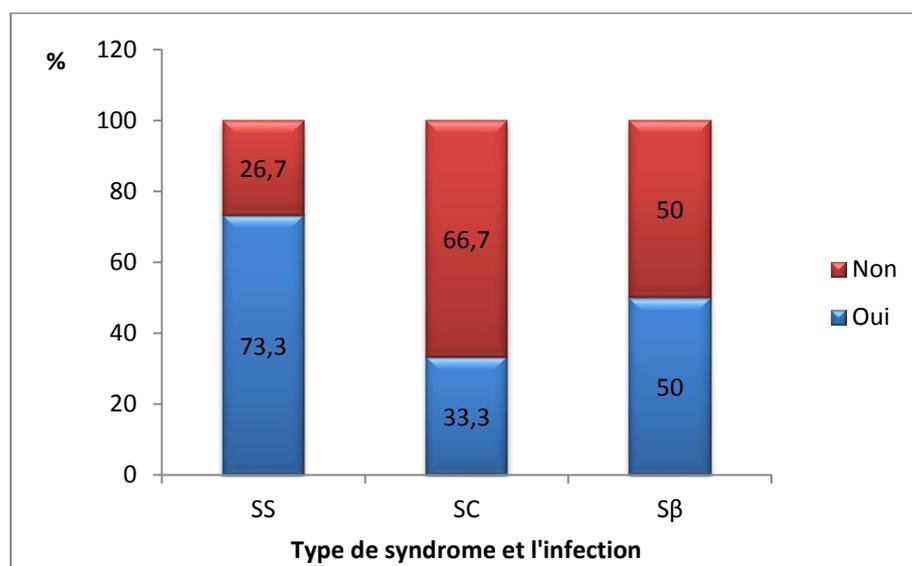


Figure 27 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et les infections.

2.3.4.2.2.1. Répartition selon le type d'infection

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des infections (22 cas), les infections respiratoires étaient les plus fréquentes dans 68,2% des patients (Tableau 14).

On note aussi :

- Deux cas (9,1%) avaient présenté un herpès labial ;
- Deux cas (9,1%) avaient présenté une éruption cutanée ;
- Un cas (4,5%) avait présenté une infection des voies lacrymales ;
- Un cas (4,5%) avait présenté une ostéomyélite ;
- Un cas (4,5%) avait présenté une sinusite.

Tableau 14: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type d'infection.

| | Effectif | % |
|-------------------------|-----------|-------------|
| Syndrome grippal | 8 | 36.4 |
| Angine | 7 | 31.8 |
| Infection pulmonaire | 4 | 18.2 |
| Infection urinaire | 2 | 9.1 |
| Total effectif | 22 | |

2.3.4.2.3. Complications vaso-occlusives

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des CVO (38 cas), les crises vaso-occlusives douloureuses (CVOD) étaient les plus retrouvées dans 91,7% des cas (Figure 28).

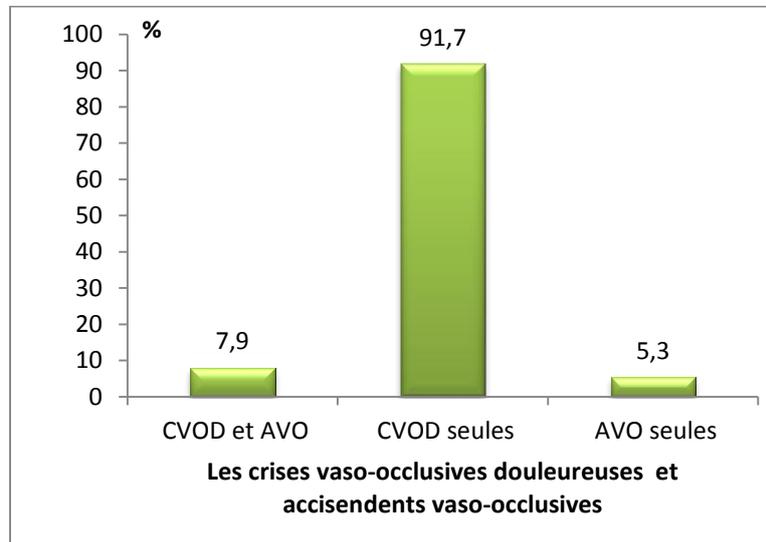


Figure 28 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la présence des crises vaso-occlusives douloureuses (CVOD) et/ou les accidents vaso-occlusives (AVO).

2.3.4.2.3.1. Crises vaso-occlusives douloureuses

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des crises vaso-occlusives douloureuses (36 cas), la crise ostéoarticulaire seule était la plus retrouvée (72.2%) (Figure 29).

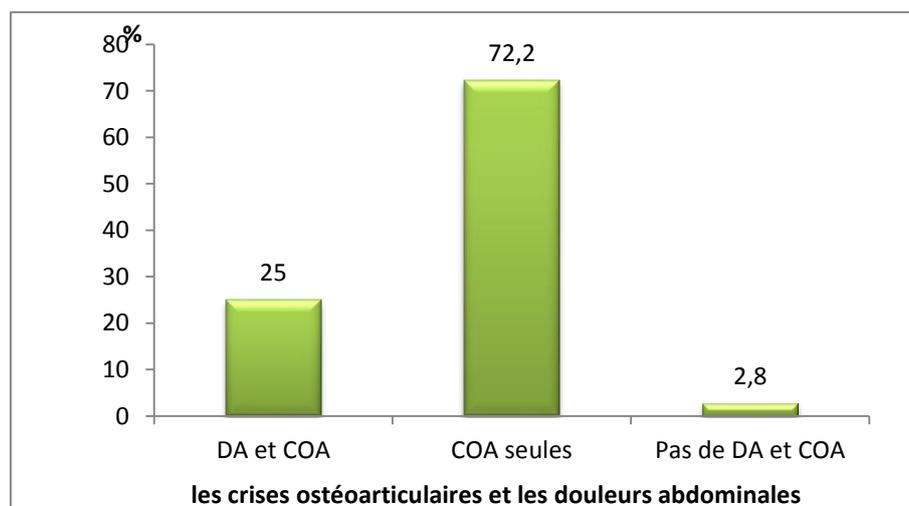


Figure 29 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la présence des crises ostéoarticulaire (COA) et/ou des douleurs abdominales (DA).

2.3.4.2.3.1.1. Crises ostéoarticulaires

Sur 36 patients ayant présenté des crises vaso-occlusives douloureuses, les crises ostéoarticulaires étaient retrouvées chez presque la totalité des patients quelque soit le type de syndrome (Figure 30).

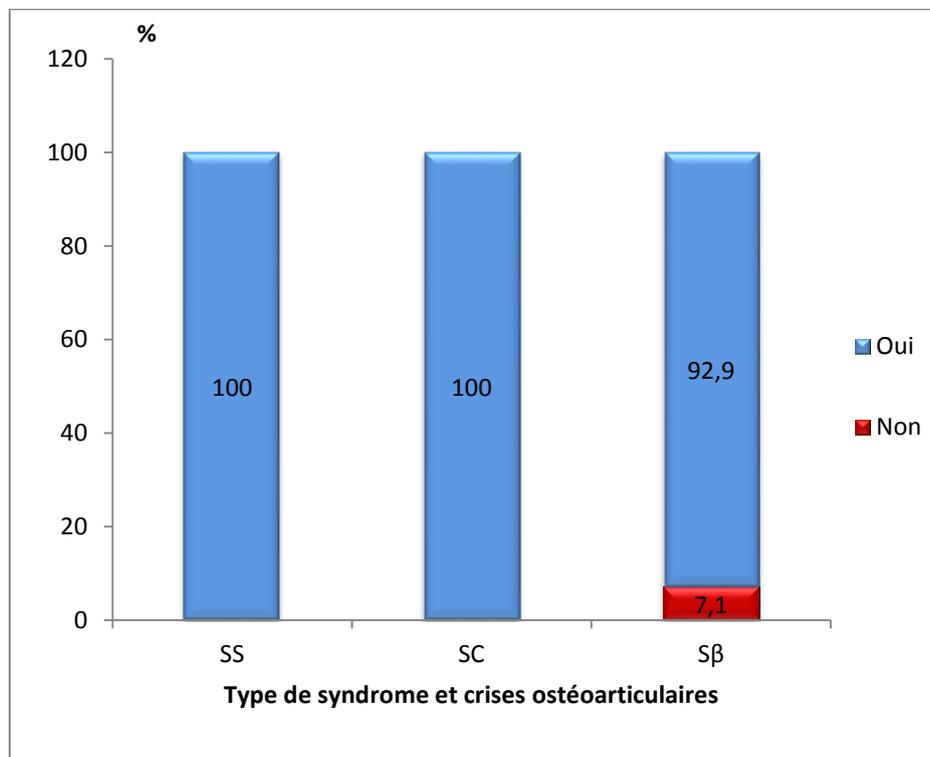


Figure 30 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et les crises ostéoarticulaires.

2.3.4.2.3.1.1.1. Siège des crises douloureuses ostéoarticulaires

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des crises ostéoarticulaires (35 cas), le membre inférieur était le plus touché dans 82.9% des cas. (Tableau 15).

On note aussi :

- Deux cas (5.7%) ont présenté des tuméfactions au niveau de cheville et la jambe ;
- Deux cas (5.7%) ont présenté des œdèmes au niveau de cheville et le membre inférieur ;
- Deux cas (5.7%) ont présenté un syndrome pieds main.

Tableau 15: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le siège des crises ostéoarticulaire.

| Siège de la douleur | Effectif | Pourcentage % |
|-------------------------|-----------|---------------|
| Membre inférieur | 29 | 82.9 |
| Rachis | 18 | 51.4 |
| Membre supérieur | 17 | 48.6 |
| Thorax | 10 | 28,6 |
| Bassin | 9 | 25,7 |
| Généralisée | 9 | 20 |
| Total effectif | 35 | |

2.3.4.2.3.1.1.2. Fréquence des crises

La moyenne annuelle des crises était de 1.3 ± 1.2 épisodes, avec des extrêmes allant de 0.2 à 5.3 épisodes par année.

2.3.4.2.3.1.1.3. Durée des crises

Sur 9 patients, la moyenne de la durée des crises était de 5.2 ± 3.09 jour avec des extrêmes allant de 0.5 à 10 jours.

2.3.4.2.3.1.2. Douleurs abdominales

Sur 36 patients qui ont présenté des crises douloureuses, les patients homozygotes SS étaient les plus touchés par les crises abdominales (36,4%) (Figure 31).

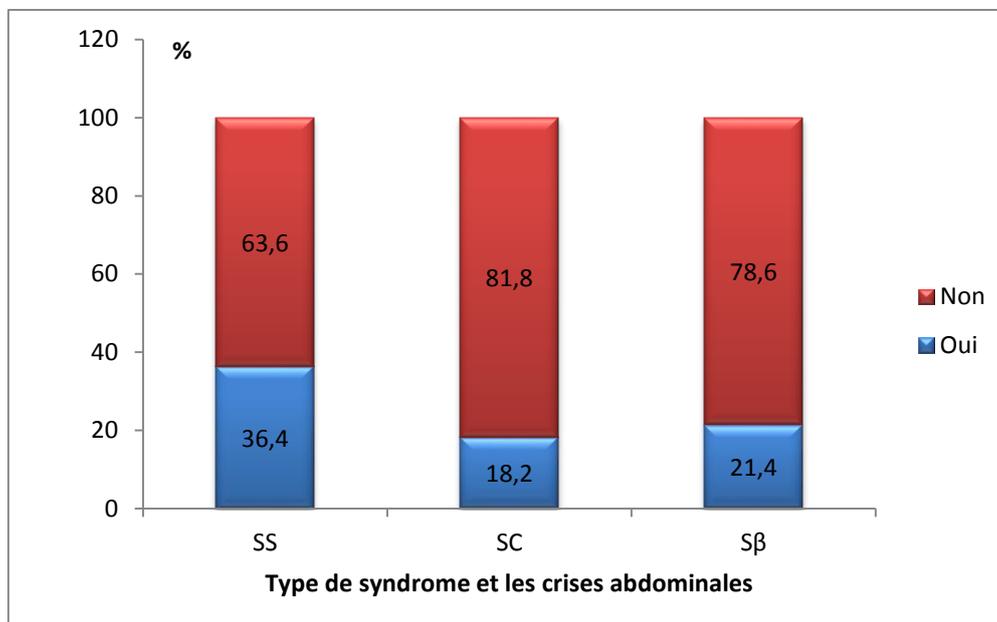


Figure 31 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et les douleurs abdominales.

2.3.4.2.3.1.2.1. Fréquence

La moyenne annuelle des crises abdominales était de 0.3 ± 0.20 épisodes, avec des extrêmes allant de 0.1 à 0.8 épisodes par année.

2.3.4.2.3.2. Accidents vaso-occlusifs

Sur les 5 patients ayant présenté des accidents vaso-occlusifs :

- Un cas (20%) avait présenté un priapisme ;
- Deux cas (40%) avaient présenté un STA ;
- Deux cas (40%) avaient présenté un AVC (Tableau 16).

Tableau 16: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type des accidents vaso-occlusives.

| | Effectif | % |
|----------------|----------|----|
| STA | 2 | 40 |
| AVC | 2 | 40 |
| Priapisme | 1 | 20 |
| Total effectif | 5 | |

2.3.5. Complications chroniques

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des complications, 78.3 % des cas avaient présenté des complications chroniques (Tableau 17).

Tableau 17: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la présence ou non des complications chroniques.

| Complications chroniques | Effectif | Pourcentage |
|--------------------------|----------|-------------|
| Oui | 36 | 78.3 |
| Non | 10 | 21.7 |
| Total | 46 | 100 |

2.3.5.1. Répartition des complications chroniques selon le type de syndrome drépanocyttaire

Sur l'ensemble des 46 patients ayant présenté des complications, la majorité des patients avaient présenté des complications chroniques pour chaque type de syndrome (Figure 32).

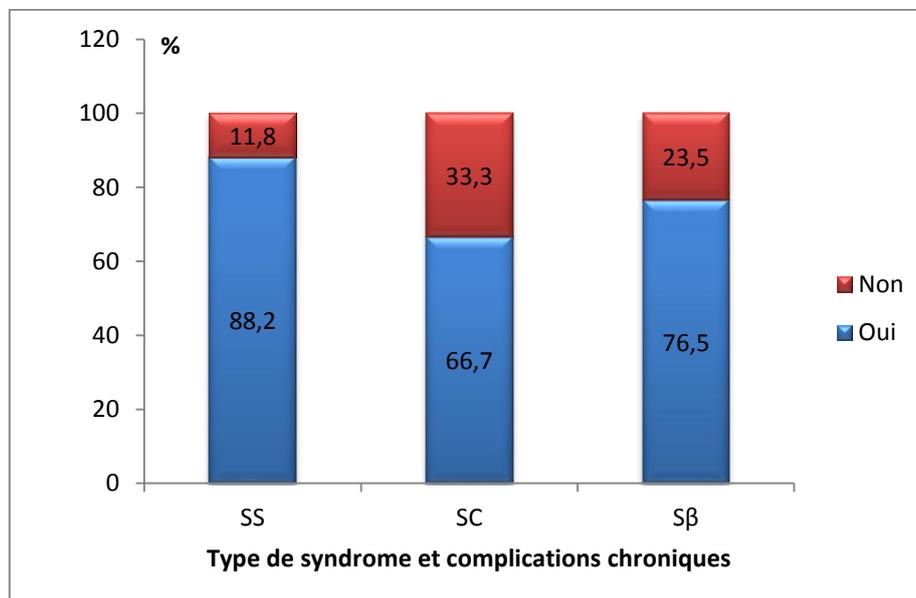


Figure 32 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et la présence ou non des complications chroniques.

2.3.5.2. Siège des complications chroniques

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des complications chroniques (36 cas), l'atteinte hépatobiliaire était la complication la plus fréquente (47.2 %) (Tableau 18).

La moyenne du nombre de complications chroniques était de 1.89 ± 1.19 avec des extrêmes allant de 1 à 4 complications par année.

Tableau 18: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le siège des complications chroniques.

| Siège de la douleur | Effectif | Pourcentage % |
|-------------------------|----------|---------------|
| Atteinte hépatobiliaire | 17 | 47.2 |
| Ostéoarticulaire | 13 | 36.1 |
| Cardiaques | 7 | 19.4 |
| Rénales | 7 | 19.7 |
| Rétinopathie | 6 | 16.7 |
| Retard staturo-pondéral | 5 | 13.9 |
| Pulmonaire | 2 | 5.6 |
| Ulcère de jambe | 2 | 5.6 |
| Total effectif | 36 | |

2.3.5.2.1. Atteinte ostéoarticulaire

2.3.5.2.1.1. Siège de la nécrose aseptique

Sur l'ensemble des patients ayant présenté une complication chronique de type ostéoarticulaire (13 cas), la nécrose aseptique de la tête fémorale était la plus fréquente 92.3% (Figure 33).

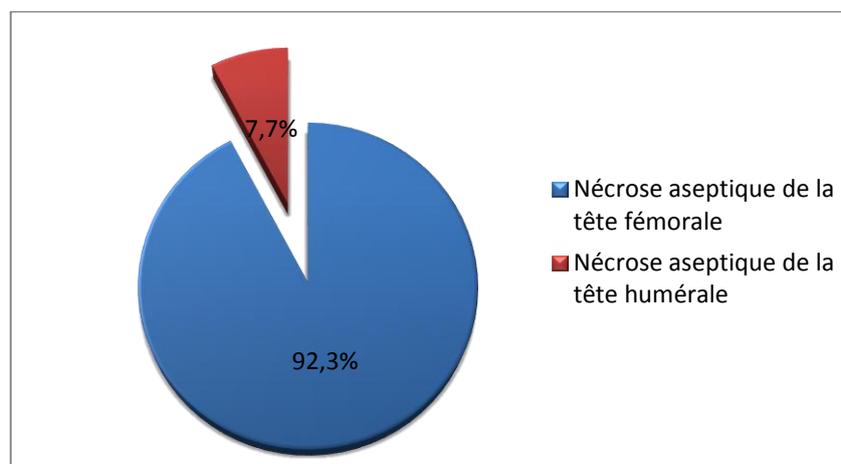


Figure 33 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le siège de la nécrose aseptique.

2.3.5.2.1.2. Répartition de l'atteinte ostéoarticulaire selon le type de syndrome drépanocytaire

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des complications chroniques (36 cas), les complications ostéoarticulaires avaient concerné environ un tiers de chaque type de syndrome drépanocytaire (Tableau 19).

Tableau 19: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et l'atteinte ostéoarticulaire.

| Type de syndrome | Effectif | % |
|----------------------------|-----------|------|
| SS | 6 | 40 |
| Sβ | 4 | 30.8 |
| SC | 3 | 37.5 |
| Total des effectifs | 36 | |

2.3.5.2.2. Atteinte hépatobiliaire

2.3.5.2.3.1. Type de l'atteinte hépatobiliaire

Sur l'ensemble des patients ayant présenté une complication chronique de type hépatobiliaire (18 cas), la lithiase biliaire était la plus fréquente (88.2%) (Figure 34).

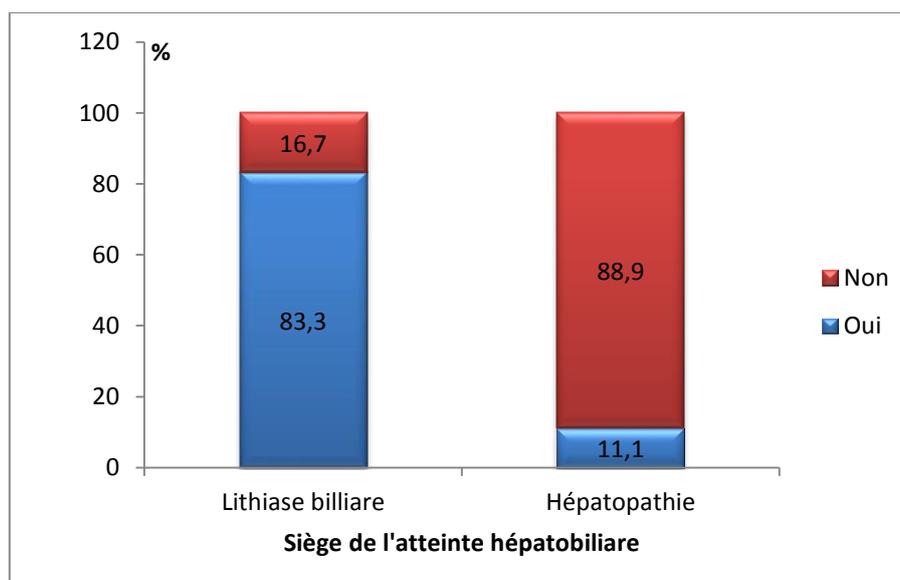


Figure 34 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de l'atteinte hépatobiliaire.

2.3.5.2.3.2. Répartition de l'atteinte hépatobiliaire selon le type de syndrome

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des complications chroniques (36 cas), les patients hétérozygotes S β étaient les plus touchés par l'atteinte hépatobiliaire (69.2 %) (Tableau 20).

Tableau 20: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et l'atteinte hépatobiliaire.

| Type de syndrome | présence | |
|----------------------------|-----------|------|
| | Effectif | % |
| SS | 7 | 43.8 |
| SC | 2 | 25 |
| S β | 9 | 69.2 |
| Total des effectifs | 36 | |

2.3.5.2.4. Autres atteintes chroniques

Sur l'ensemble des patients ayant présenté des complications chroniques (36 cas), les patients SS étaient plus touchés par les complications cardiaques, pulmonaires, ulcère de jambe et la rétinopathie (Tableau 21).

Tableau 21: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon d'autres atteintes chroniques.

| complications | SS | | SC | | S β | |
|-------------------------|----------|------|----------|------|-----------|------|
| | Effectif | % | Effectif | % | Effectif | % |
| Cardiaque | 4 | 26.7 | 2 | 25 | 1 | 7.7 |
| Pulmonaire | 1 | 12.5 | 1 | 12.5 | 0 | 0 |
| Ulcère de jambe | 2 | 13.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Retard staturo-pondéral | 4 | 26.7 | 0 | 0 | 1 | 7.7 |
| Rétinopathie | 4 | 26.7 | 1 | 12.5 | 1 | 7.7 |
| rénale | 2 | 13.3 | 2 | 25 | 3 | 23.1 |

3. Aspect biologique

3.1. Electrophorèse de l'hémoglobine

Sur l'ensemble des patients de notre étude, une électrophorèse de l'Hb a été retrouvée chez 43.7% des cas (Tableau 22).

Tableau 22 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la présence ou non l'électrophorèse d'hémoglobine.

| | Effectif | Pourcentage |
|---------------|-----------|-------------|
| Retournée | 23 | 43.7 |
| Non retrouvée | 30 | 56.6 |
| Total | 53 | 100 |

3.1.1. Répartition du profil électrophorétique selon le type de syndrome

Le tableau révèle le profil électrophorétique de chaque syndrome (Tableau 23).

Tableau 23 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et l'électrophorèse d'hémoglobine.

| | HbA | HbA2 | HbF | HbS | HbC | |
|---------|-----|---------------|-------------|---------------|---------------|--------------|
| Moyenne | SS | 4.71 ± 6.94 | 3 ± 1.17 | 18.86 ± 15.04 | 71.93 ± 12.44 | |
| | SC | 0.5 ± 1.05 | 2.96 ± 2.87 | 1.4 ± 1.67 | 47.71 ± 1.90 | 47.07 ± 3.76 |
| | Sβ | 17.60 ± 17.89 | 4.2 ± 2.11 | 9.31 ± 7.96 | 64.86 ± 16.40 | |

3.2. Paramètres hématimétriques

3.2.1. Taux d'hémoglobine

Le taux moyen d'Hb était de 9.36 ± 1.66 g/dl avec des extrêmes allant de 5.90 à 14.30 g/dl. Il était de 8.40 ± 1.08 g/dl pour les homozygotes SS, 11.38 ± 1.63 g/dl pour les hétérozygote SC et 9.09 ± 0.97 g/dl pour les hétérozygote SB.

3.2.1.1. Répartition du taux d'Hb selon le type de syndrome

Sur l'ensemble des patients de notre étude, les patients homozygotes SS et S β présentaient les chiffres les plus bas d'hémoglobine (Figure 35).

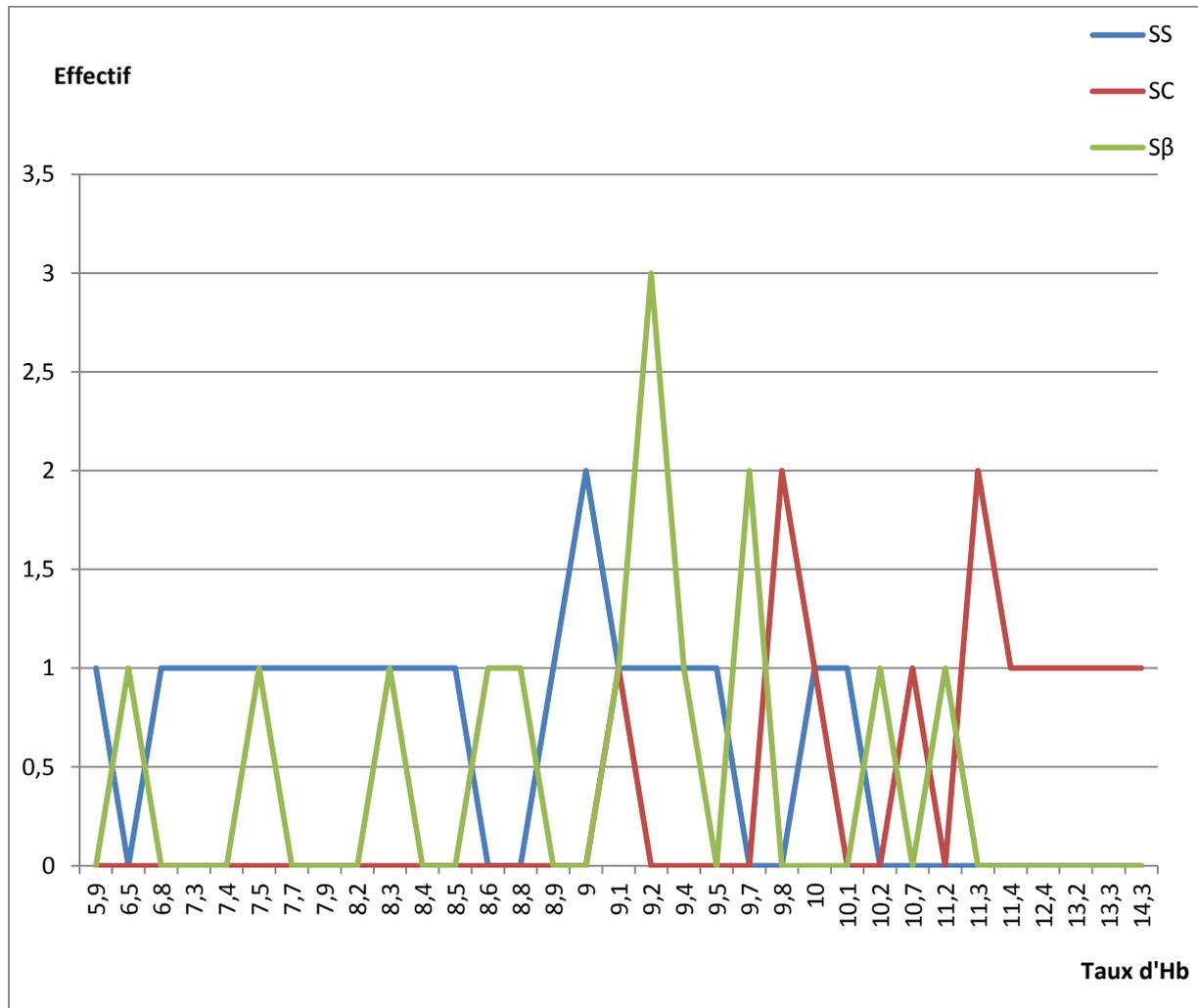


Figure 35 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de syndrome et le taux d'hémoglobine.

3.2.2. Volume globulaire moyen (VGM)

La moyenne du VGM était de 80.10 ± 13.59 fl avec des extrêmes de 60 et 106 fl avec des moyennes respectives de 94.26 ± 11.63 fl chez les SS, 74.29 ± 7.47 fl chez les hétérozygotes SC, et 71.49 ± 6.92 fl chez les hétérozygotes S β .

3.2.3. Concentration corpusculaire moyenne en Hémoglobine (CCMH)

La moyenne de la CCMH était de 32.05 ± 2.63 pg avec des extrêmes de 25 et 36 pg. Cette moyenne était de 33.70 ± 1.92 pg chez les homozygotes SS, de 32.58 ± 2.26 pg chez les hétérozygotes SC et de 30.37 ± 2.56 pg chez les hétérozygote S β .

3.2.4. Taux de leucocytes

Le taux moyen de leucocytes était de 15762.43 ± 12581.91 leucocytes/mm³ avec des extrêmes de 4820 à 72000 leucocytes/mm³. Chez les homozygotes SS ce taux moyen était de 16780.50 ± 14206.46 leucocytes/mm³, 12491.58 ± 9946.11 leucocytes/mm³ chez les hétérozygotes SC et de 16756.58 ± 12526.68 leucocytes/mm³ chez les hétérozygotes S β .

3.2.5. Taux de plaquettes

La moyenne du taux des plaquettes était de 376637.25 ± 169178.92 plaquettes/mm³ avec des extrêmes de 116000 à 735000 plaquettes/mm³. Elle était chez homozygotes SS de 462700 ± 160322.20 plaquettes/mm³, de 321250 ± 172079.86 plaquettes/mm³ chez les hétérozygotes SC et de 321026.32 ± 144006.22 plaquettes/mm³ chez les hétérozygotes S β .

4. Prise en charge

4.1. Traitement en ambulatoire

4.1.1. Traitement préventif

Presque la totalité des patients de notre étude avaient reçu un traitement préventif (98.1%) (Tableau 24).

Tableau 24 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le traitement préventif.

| | Effectif | Pourcentage % |
|------------------------------------|----------|---------------|
| Patients avec traitement préventif | 52 | 98.1 |
| Patients sans traitement préventif | 1 | 1.9 |
| total | 53 | 100 |

4.1.1.1. Prévention d'infection

Chez les patients ayant reçu un traitement préventif, l'antibioprophylaxie était la plus fréquemment prescrite dans 98.1% des cas (Tableau 25).

Tableau 25: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type du traitement préventif.

| Type de prévention | présence | |
|---------------------------|----------|------|
| | Effectif | % |
| Vaccin antipneumococcique | 21 | 40.4 |
| Vaccin antigrippal | 1 | 1.9 |
| Vaccin anti HBS | 1 | 1.9 |
| Antibioprophylaxie | 51 | 98.1 |
| Total des effectifs | 52 | |

4.1.1.1.1. Antibioprophylaxie

Sur 51 patients ayant reçu une antibioprophylaxie contre les infections, la pénicilline V (Oспен®) était la plus prescrite (98%) (Tableau 26).

Tableau 26: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type de l'antibioprophylaxie.

| Type de l'antibiotique | Effectif | % |
|------------------------|----------|------|
| Pénicilline V | 50 | 98 |
| Pénicilline G | 6 | 11.8 |
| Total des effectifs | 51 | |

4.1.1.2. Prévention d'anémie

Tous les patients ayant reçu un traitement préventif, avaient reçu également un traitement préventif d'anémie (acide folique) (Tableau 27).

Tableau 27: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise du traitement préventif contre l'anémie

| Traitement préventif d'anémie | Effectif | Pourcentage % |
|-------------------------------|-----------|---------------|
| Reçu | 52 | 100 |
| Non reçu | 0 | 0 |
| Total effectif | 52 | |

4.1.1.3. Autre traitement préventif

4.1.1.3.1. Répartition globale

Sur l'ensemble des patients ayant reçu un traitement préventif (52 cas), 20 patients (38.5%) avaient reçu d'autres traitements préventifs (Figure 36).

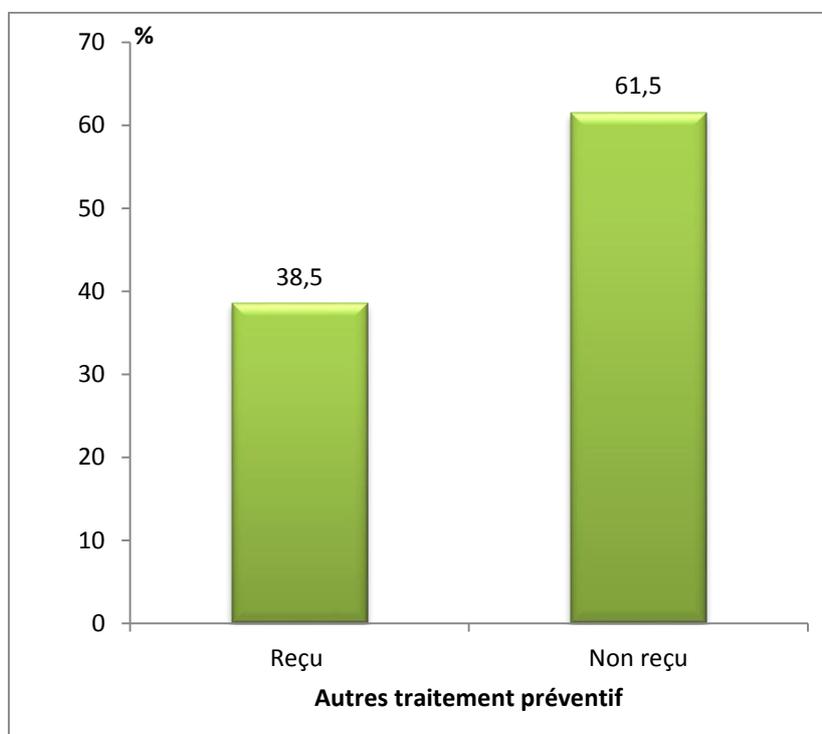


Figure 36 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise d'autres traitements préventifs.

4.1.1.3.2. Répartition selon la spécialité

Sur le l'ensemble des patients ayant reçu un autre traitement préventif (Figure 37) :

- Dix-sept cas (85%) avaient reçu l'Acide acétylsalicylique (Aspirine®) ;
- Sept cas (35%) avaient reçu la Déféroxamine (Desferal®) ;
- Quatre cas (20%) avaient reçu la Déférasirox (Exjad®) ;
- Quatre cas (20%) avaient reçu l'Hydroxycarbamide (Hydrea®).

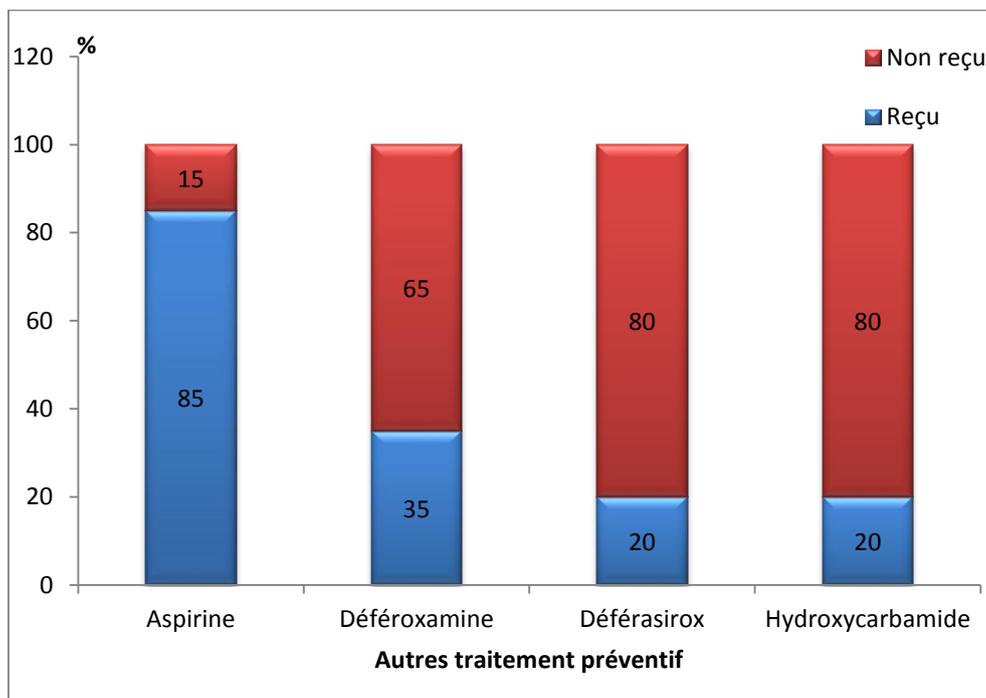


Figure 37: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon Le type d'autres traitements préventifs.

4.1.2. Traitement des crises vaso-occlusives

Parmi les 38 patients qui avaient présenté des CVO, 33 patients (86.8%) avaient reçu un traitement des CVO (Tableau 28).

Tableau 28: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise d'un traitement des crises vaso-occlusives.

| Traitement des CVO | Effectif | % |
|---------------------|----------|------|
| Reçu | 33 | 86.8 |
| Non reçu | 5 | 13.2 |
| Total des effectifs | 38 | |

4.1.2.1. Répartition des patients selon l'association d'un traitement antalgique et adjuvant

Sur l'ensemble des patients (33 cas) qui avaient reçu un traitement des CVO. La moitié avaient reçu un traitement antalgique associé à un traitement adjuvant (Figure 38).

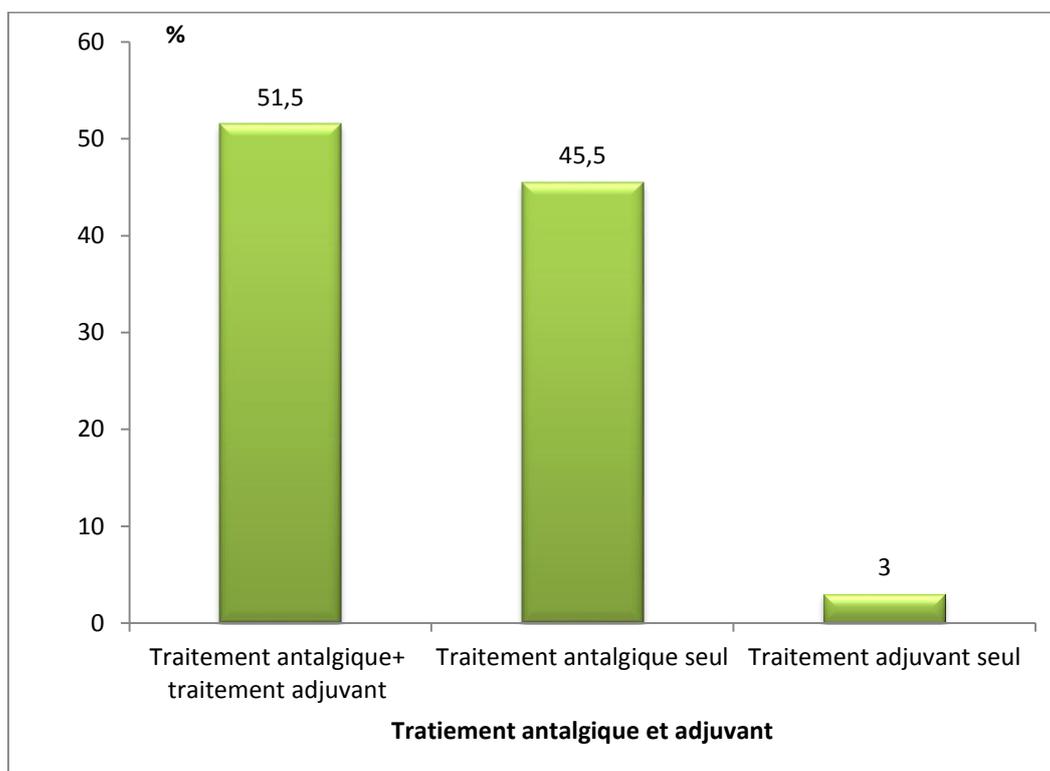


Figure 38 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise d'un traitement antalgique et/ou adjuvant.

4.1.2.1.1. Traitement antalgique

Parmi les 33 patients qui avaient reçu un traitement des CVO, le traitement antalgique était prescrit chez la majorité des patients (Tableau 29).

Tableau 29: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise d'un traitement antalgique.

| Traitement antalgique | Effectif | % |
|-----------------------|----------|----|
| Reçu | 32 | 97 |
| Non reçu | 1 | 3 |
| Total des effectifs | 33 | |

4.1.2.1.1.1. Répartition des patients selon le type du traitement antalgique

Parmi les 32 patients ayant pris un traitement antalgique, les antalgiques de palier I étaient les plus prescrits dans 90.6% des cas (Figure 39).

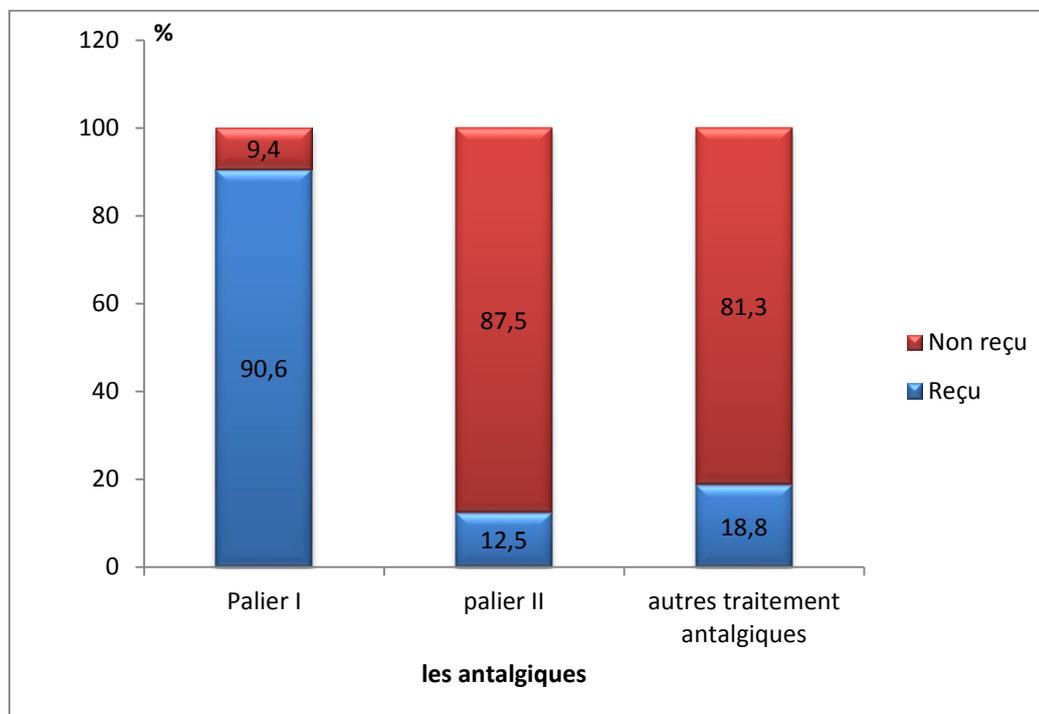


Figure 39 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise du traitement antalgique.

4.1.2.1.1.2. Répartition des patients selon la prise des antalgiques du Palier I

Sur l'ensemble des patients ayant pris les antalgiques de palier I, le paracétamol (Doliprane®) était la spécialité la plus prescrite (96.6%) (Tableau 30)

Tableau 30: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type des antalgiques de palier I.

| Palier I | Reçu | |
|---------------------|----------|------|
| | Effectif | % |
| Paracétamol | 28 | 96.6 |
| AINS | 16 | 55.2 |
| Total des effectifs | 29 | |

4.1.2.1.1.3. Répartition des patients selon l'association des antalgiques du palier I

Sur les 29 patients ayant pris des antalgiques du palier I, l'association Paracétamol et AINS était prescrite chez la moitié des patients (Figure 40):

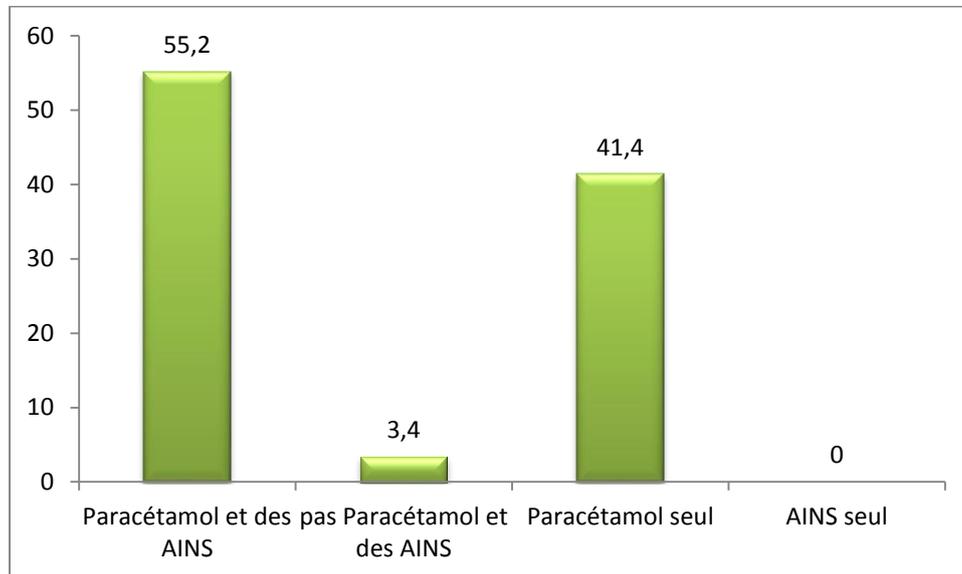


Figure 40 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise du Paracétamol et/ ou des AINS.

4.1.2.1.1.4. Répartition des patients selon la prise des antalgiques du palier II

Sur l'ensemble des patients ayant pris les antalgiques de palier II (4 cas), le Tramadol était prescrit chez la totalité des patients (Tableau 31).

Tableau 31: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise des antalgiques de palier II.

| Palier II | Reçu | |
|---------------------|----------|-----|
| | Effectif | % |
| Codéine | 1 | 25 |
| Tramadol | 4 | 100 |
| Total des effectifs | 4 | |

4.1.2.1.1.5. Répartition des patients selon la prise d'autres traitements antalgiques

Sur les 6 patients ayant pris d'autres traitement antalgiques, le Tiémonium était la plus prescrite dans 66.7% (Figure 41).

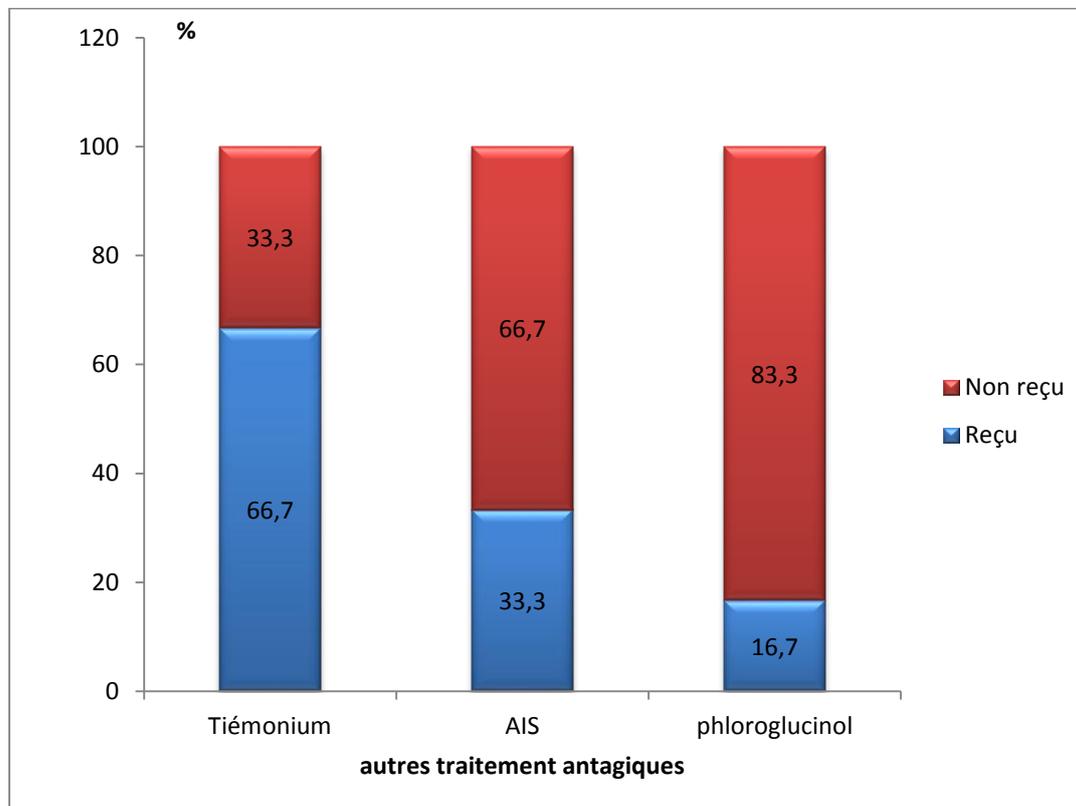


Figure 41 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise d'autres traitements antalgiques.

4.1.2.1.2. Traitement adjuvant

Parmi les 33 patients qui avaient reçu un traitement des CVO, la moitié avaient reçu un traitement adjuvant. (Tableau 32).

Tableau 32: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise d'un traitement adjuvant.

| Traitement adjuvant | Effectif | % |
|---------------------|----------|------|
| Reçu | 18 | 54.5 |
| Non reçu | 15 | 45.5 |
| Total des effectifs | 33 | |

4.1.2.1.2.1. Type de traitement adjuvant

Parmi les 18 patients ayant pris un traitement adjuvant, tous (100%) avaient reçu une hyperhydratation orale était recommandée pour la totalité des patients (Tableau 33).

Tableau 33: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type du traitement adjuvant

| | Effectif | % |
|----------------------------|-----------------|----------|
| Hyperhydratation orale | 18 | 100 |
| Alcalisation orale | 0 | 0 |
| Total des effectifs | 18 | |

4.1.3. Traitement des infections

Parmi 22 patients ayant eu une infection, l'association Amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) était prescrite dans 33.3%. On note aussi que 8 cas (36.4%) n'avaient pris aucun antibiotique (Tableau 34).

Tableau 34: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type d'antibiotiques.

| Antibiotique | Reçu | |
|------------------------------------|-----------------|------------|
| | Effectif | % |
| Aciclovir | 1 | 5.6% |
| Amoxicilline | 2 | 11.1% |
| Amoxicilline et acide clavulanique | 6 | 33.3% |
| Bactrim | 1 | 5.6% |
| Céfalexine | 2 | 11.1% |
| Ciprofloxacine | 2 | 11.1% |
| Gentamicine | 1 | 5.6% |
| Métronidazole | 1 | 5.6% |
| Oxacilline | 1 | 5.6% |
| Vibramycine | 1 | 5.6% |
| Total des effectifs | 18 | 100 |

4.2. Traitement en hospitalisation

Sur la totalité des patients de notre étude, 29 cas (54.7%) avaient été hospitalisés (Figure 42).

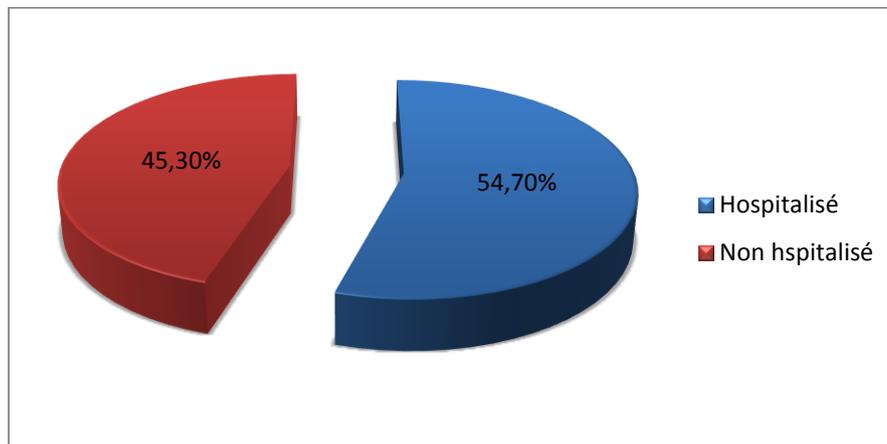


Figure 42 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon l'hospitalisation ou non.

4.2.1. Fréquence d'hospitalisation

La moyenne annuelle de l'hospitalisation était de 2.03 ± 1.97 avec des extrêmes allant de 0.2 à 7.8 hospitalisations par année.

4.2.2. Motif d'hospitalisation

Sur l'ensemble des patients ayant été hospitalisé (29 cas), 65.5% étaient hospitalisés pour une anémie aigue (Tableau 35).

Tableau 35: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le motif d'hospitalisation.

| Motif d'hospitalisation | Effectif | % |
|----------------------------|-----------|------|
| Anémie aigue | 19 | 65.5 |
| Crises osseuses | 15 | 51.7 |
| Infection | 5 | 17.2 |
| STA | 2 | 6.9 |
| Priapisme | 1 | 3.4 |
| Total des effectifs | 29 | |

4.2.3. Service d'hospitalisation

Sur l'ensemble des patients ayant été hospitalisés (29 cas), 79.3% étaient hospitalisés au niveau du HDJ (l'hôpital du jour) (Tableau 36).

Tableau 36: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le service d'hospitalisation.

| Service | Effectif | % |
|----------------------------|-----------|-------------|
| Hôpital de jour HDJ | 23 | 79.3 |
| PU de médecine | 14 | 48.3 |
| Hématologie | 3 | 10.3 |
| Maladies infectieuses | 3 | 10.3 |
| Traumatologie | 1 | 3.4 |
| Total des effectifs | 29 | |

4.2.4. Traitement des crises vaso-occlusives

Parmi les 29 cas ayant été hospitalisés, plus de la moitié avait reçu un traitement pour les crises vaso-occlusives (Tableau 37).

Tableau 37: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le traitement des CVO en hospitalisation.

| Traitement des CVO | Effectif | % |
|----------------------------|-----------|-------------|
| Reçu | 17 | 58.6 |
| Non reçu | 12 | 41.4 |
| Total des effectifs | 29 | |

4.2.4.1. Type de traitement des crises vaso-occlusives

Sur les 29 patients ayant été traités pour des CVO, la majorité avaient reçu une hyperhydratation en perfusion et des antalgiques (Figure 43).

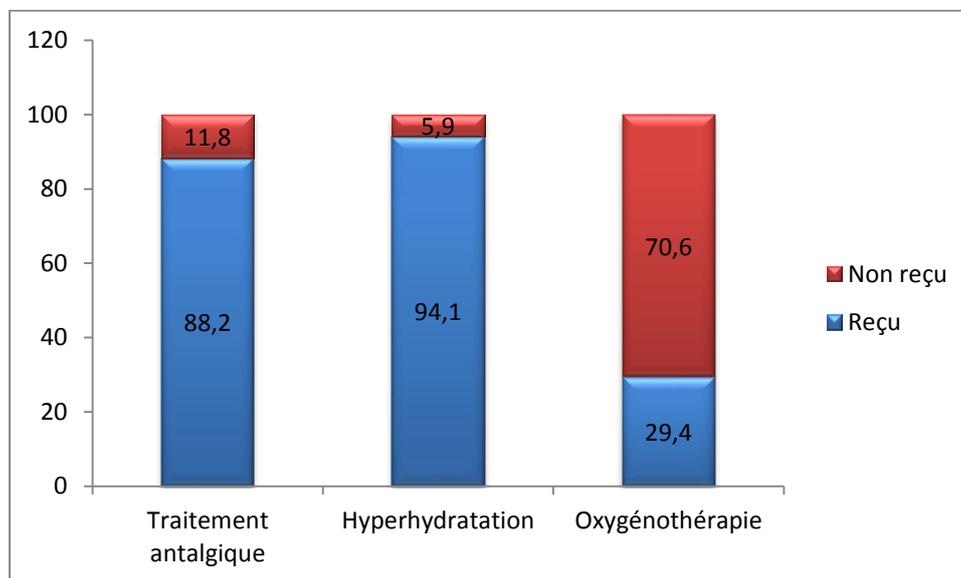


Figure 43 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type du traitement des crises vaso-occlusives.

4.2.4.1.1. Traitement antalgique

Sur l'ensemble des patients ayant été traités par les antalgiques, la majorité avaient reçu des antalgiques du palier I (Tableau 38).

On note également, que 2 cas (13.3%) avaient été traités par le Phloroglucinol (Spasfon®), et un cas (6.7%) avait été traité par le Tiémonium (Viscéralgine®).

Tableau 38: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le traitement antalgique.

| Les antalgiques | Reçu | |
|---------------------|----------|------|
| | Effectif | % |
| Palier I | 14 | 93.3 |
| Palier II | 1 | 6.7 |
| Palier III | 7 | 46.7 |
| Total des effectifs | 15 | |

4.2.4.1.1. 1. Répartition des patients selon la prise des antalgiques du palier I

Sur l'ensemble des patients ayant été traités par les antalgiques de palier I, 14 cas (100%) avaient pris du Paracétamol (Doliprane®), et 5 cas (35.7%) des AINS (Tableau 39).

Tableau 39: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon les antalgiques de palier I.

| Palier I | Reçu | |
|---------------------|----------|------|
| | Effectif | % |
| Paracétamol | 14 | 100 |
| AINS | 5 | 35.7 |
| Total des effectifs | 14 | |

4.2.4.1.1. 2. Répartition des patients selon l'association des antalgiques du palier I

Sur l'ensemble des patients traités par des antalgiques du palier I, plus de la moitié avaient pris du Paracétamol (Figure 44).

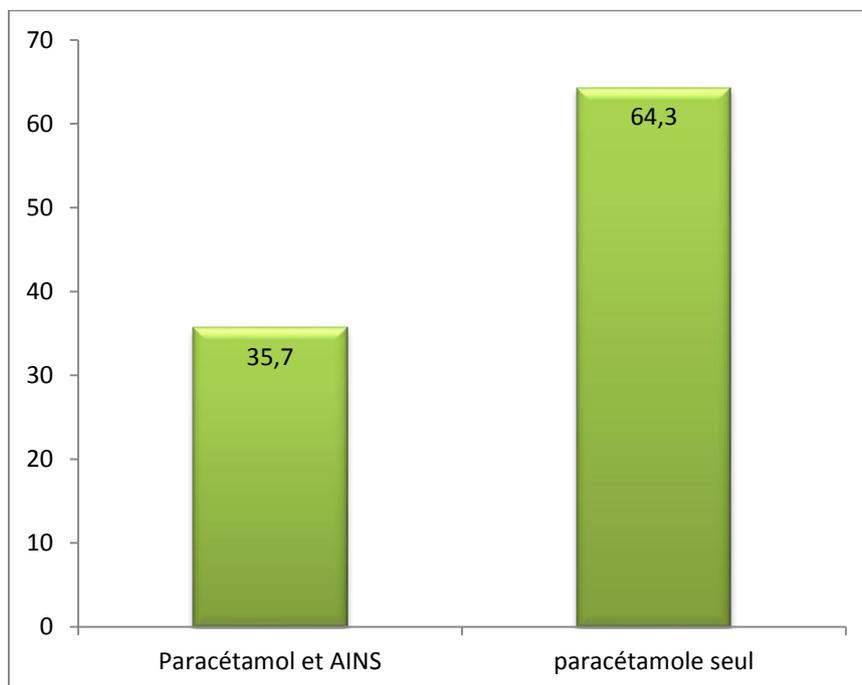


Figure 44 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise du paracétamol et/ou des AINS

4.2.4.1.1. 3. Répartition des patients selon la prise des antalgiques du palier II

Le traitement par les antalgiques du palier II était représenté essentiellement (100%) par le Tramadol et aucun cas n'a pris de la codéine.

4.2.4.1.1. 4. Répartition des patients selon la prise des antalgiques du palier III

Sur l'ensemble des patients traités par des antalgiques de palier III (7 cas), les dérivés morphiniques étaient prescrits chez la totalité de ces patients (Tableau 40).

Tableau 40: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la prise des antalgiques de palier III.

| Palier III | Effectif | % |
|----------------------|----------|------|
| Dérivés morphiniques | 7 | 100 |
| Procaïne | 3 | 42.9 |
| Total des effectifs | 7 | |

4.2.5. Traitement des infections

La totalité des patients ayant été hospitalisés pour une infection (5 cas), avaient reçu un traitement des infections (Tableau 41).

Tableau 41: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le traitement des infections.

| Traitement des infections | Effectif | % |
|---------------------------|----------|-----|
| Reçu | 5 | 100 |
| Non reçu | 0 | 0 |
| Total des effectifs | 5 | |

4.2.5.1. Répartition des patients selon le type d'antibiotique pris

Parmi les patients ayant été hospitalisés pour une infection, les céphalosporines étaient prescrites chez 60% d'entre eux (Tableau 42).

Tableau 42: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type l'antibiotique.

| Antibiotique | Effectif | % |
|----------------------------------|----------|----|
| Amoxicilline | 1 | 20 |
| Amoxicilline/ acide clavulanique | 1 | 20 |
| Ampicilline | 1 | 20 |
| Céphalosporine | 3 | 60 |
| Total des effectifs | 5 | |

4.2.6. Transfusion

Sur l'ensemble des patients ayant été hospitalisés, (29 cas), plus de la moitié patients avaient bénéficié d'une transfusion (Tableau 43).

Tableau 43: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la transfusion.

| Transfusion | Effectif | % |
|----------------------------|-----------|------|
| Faite | 23 | 79.3 |
| Non faite | 6 | 20.7 |
| Total des effectifs | 29 | |

4.2.6.1. Répartition des patients selon l'association du type de transfusion

Sur l'ensemble des patients hospitalisés pour transfusion (23 cas), la moitié avaient bénéficié d'une transfusion simple seule (Figure 45) :

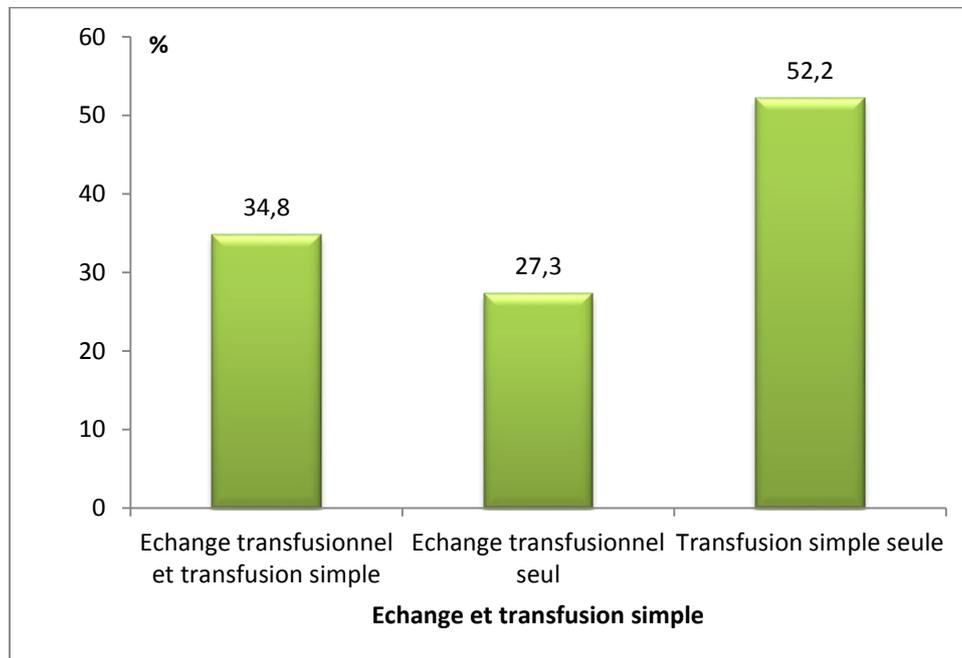


Figure 45 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la réalisation d'échange transfusionnel et/ou de la transfusion simple

4.2.6.2. Echange transfusionnel

Sur l'ensemble des patients avaient fait une transfusion (23 cas), 47.8% des patients avaient bénéficié d'un échange transfusionnel (Tableau 44).

Tableau 44: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon l'échange transfusionnel.

| Echange transfusionnel | Effectif | % |
|------------------------|----------|------|
| Fait | 11 | 47.8 |
| Non fait | 12 | 52.2 |
| Total des effectifs | 23 | |

4.2.7.2.1. Fréquence d'échange transfusionnel

La moyenne annuelle d'échange transfusionnel était de 1 ± 1.53 avec des extrêmes allant de 0.2 à 5.5 échanges par année.

4.2.7.2.2. Motif d'échange transfusionnel

Parmi les patients ayant fait un échange transfusionnel (11 cas), l'intervention chirurgicale était le motif de cet échange dans 63.6% des cas (Tableau 45).

Tableau 45: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le motif de l'échange transfusionnel.

| | Effectif | % |
|---------------------|----------|------|
| Préopératoire | 7 | 63.6 |
| Crises osseuses | 3 | 27.3 |
| STA | 1 | 9.1 |
| Priapisme | 1 | 9.1 |
| grossesse | 3 | 27.3 |
| Total des effectifs | 11 | |

4.2.7.2.3. Dosage de HbS avant et après échange transfusionnel

4.2.7.2.3.1. Chez les homozygotes SS

- La moyenne de HbS avant l'échange transfusionnel était de 71.53 ± 8.5 % avec des extrêmes allant de 65.2 à 81.2 % ;
- La moyenne de HbS après l'échange transfusionnel était de 44.77 ± 6.5 % avec des extrêmes allant de 38 à 50.9 % ;
- Il n'existe pas de relation entre le taux d'HbS et l'échange transfusionnel (DNS).

4.2.7.2.3.2. Chez les hétérozygotes SC

- On ne disposait d'information que pour un malade ; le taux d'HbS avant l'échange transfusionnel était de 49 % et de 42 % après.

4.2.7.2.3.3. Chez les hétérozygotes S β

- La moyenne de HbS avant l'échange transfusionnel était de 78.97 ± 4.9 % avec des extrêmes allant de 73.4 à 82.3 % ;
- La moyenne de HbS après l'échange transfusionnel était de 51.80 ± 9.7 % avec des extrêmes allant de 40.7 à 58.2 % ;
- Il existe une relation entre le taux d'HbS et l'échange transfusionnel ($P < 0.05$). le taux d'HbS diminue significativement après l'échange transfusionnel.

4.2.7.3. Transfusion simple (Culot globulaire)

Sur l'ensemble des patients ayant fait une transfusion (23 cas), 20 patients (87%) avaient fait une transfusion simple (Tableau 46).

Tableau 46: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon la transfusion simple.

| Transfusion simple | Effectif | % |
|---------------------|----------|----|
| Faite | 20 | 87 |
| Non faite | 3 | 13 |
| Total des effectifs | 23 | |

4.2.7.3.1. Fréquence de la transfusion simple

La moyenne annuelle de la transfusion simple était de 2.16 ± 2.12 avec des extrêmes allant de 0.2 à 7.3 transfusions par année.

4.2.7.3.2. Motif de transfusion simple

Sur l'ensemble des patients ayant fait une transfusion simple (20 cas), l'anémie aigüe était le motif de cette transfusion dans 85% des cas (Tableau 47).

Tableau 47: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le motif de la transfusion simple.

| | Effectif | % |
|----------------------------|----------|----|
| Anémie | 17 | 85 |
| | 3 | 15 |
| Grossesse | | |
| Total des effectifs | 20 | |

4.2.7.3.3. Complications post-transfusionnel

Sur l'ensemble des patients ayant fait une transfusion (23 cas), 43.5% avaient présenté des complications post-transfusionnelles (Tableau 48).

Tableau 48: Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon les complications post-transfusionnelles.

| complications | Effectif | % |
|---------------------|----------|------|
| Oui | 10 | 43.5 |
| Non | 13 | 56.5 |
| Total des effectifs | 23 | |

4.2.7.3.4. Type de complication post-transfusionnel

Sur l'ensemble des patients qui avaient présenté des complications post-transfusionnelles (10 cas), l'hémochromatose était la complication post-transfusionnelle la plus fréquente (Figure 46).

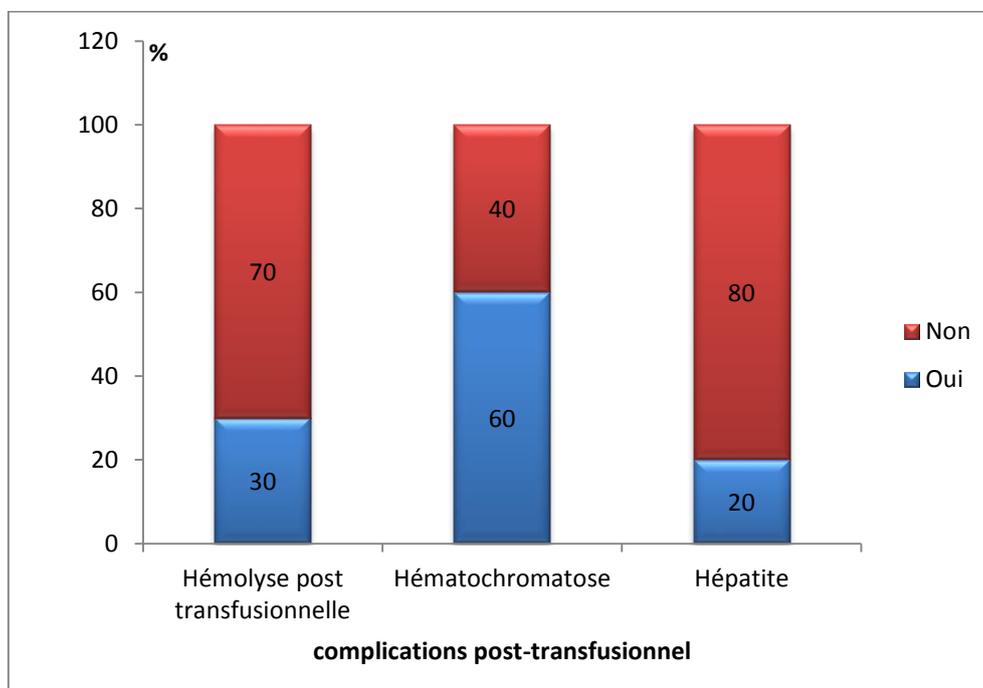


Figure 46 : Répartition des patients drépanocytaires ayant consulté en hématologie du CHU de Tizi Ouzou du 01.01.2010 au 31.12.2015 selon le type des complications post-transfusionnelles.



DISCUSSION

1. Contraintes et biais de notre étude

Les données analysées ont été recrutées rétrospectivement à partir des fiches et des dossiers médicaux ce qui nous a posé des difficultés lors de leur exploration :

1.1. Biais de sélection

- L'absence de certaines fiches médicales malgré la présence de leurs numéros au niveau des registres ;
- On a exclu certains fiches médicales le fait qu'elles sont incomplètes et qui ne fournissent pas assez d'information concernant les CVO et la prise en charge.

1.2. Biais d'information

- L'absence d'informations complètes dans les fiches médicales des patients et l'inexistence de certaines fiches ;
- Les résultats de l'électrophorèse d'Hb des patients et surtout les taux d'HbS avant et après un échange transfusionnel ne figuraient pas toujours dans les fiches soit parce qu'ils ne sont pas enregistrés faute d'oublie, soit parce qu'ils ne sont pas ramenés par des patients lors de leur consultation ;
- La conduite à tenir figurée au niveau des fiches médicales des patients ne précisait pas toujours le type du médicament antalgique prescrit en ambulatoire, souvent incomplète ou absente en hospitalisation, ce qui ne reflétait pas toute les modalités de la prise en charge des SDM.
- Absence des dossiers médicaux d'hospitalisation au niveau du PU de médecine, ce qui nous a pas permet de bien connaitre les modalité de prise en charge et de satisfaire des dossiers trouvés au service d'Hématologies et les fiches médicales.

2. Discussion

2.1. Aspect épidémiologique

2.1.1. Fréquence globale des SDM

Dans notre étude, nous avons étudié 53 fiches médicales des patients ayant été suivi au niveau de l'unité de consultation adulte du service d'hématologie du CHU de Tizi Ouzou. Ce nombre est nettement plus réduit par rapport aux effectifs des autres études notamment celles de Diagne I et al, en 1991 au Sénégal [133], Mekouba Etongo C et al, en 1989 à Annaba [17] et Keita MB en 2003 au Point-G (Mali) [134], qui ont trouvé respectivement 698 patients sur une période de 15 ans, 680 patients sur une période de 20 ans et 240 patients sur une période de 5 ans. Cependant, Gnago Nina P a retrouvé en 1996 à Rabat des résultats inférieures aux nôtres; 33 patients sur une période de 11 ans [64].

Ceci s'explique d'une part, par la fréquence de la drépanocytose dans le bassin méditerranéen dont l'Algérie mais qui reste très inférieure aux autres régions d'Afrique noir et d'une autre part, par la méconnaissance de la maladie par les populations, et manque d'orientation des patients vers les centres de suivi spécialisés. Ceci pourrait témoigner plus d'un sous diagnostic que d'une réelle rareté de la pathologie dans notre pays.

2.1.2. Sexe des patients :

La drépanocytose est une maladie génétique non liée au sexe et qui touche autant les hommes que les femmes avec un sex-ratio de 1 [35]. Ce qui suppose qu'il n'existe pas de prédominance d'un sexe par rapport à un autre. Dans notre étude, il y avait une légère prédominance féminine avec un pourcentage de 52.8%, et un sex-ratio de 0.89. Nos résultats rejoignent ceux de certaines études, comme celle de Keita MB en 2003 au Point-G (Mali), qui a trouvé une prédominance féminine avec un pourcentage de 58% et une sex-ratio de 0.71 [134]. Cependant Diagne I et al, dans leur étude en 1991 au Sénégal portant sur 698 patients, ont rapporté une prédominance masculine avec 52,9 % et un sex-ratio de 1,12 [133].

2.1.3. L'âge des patients :

L'âge moyen de nos patients était de 26 ± 9.35 ans avec des extrêmes allant de 15 à 57 ans. Ces données se rapprochent de ceux de Keita MB au Point-G (Mali) qui a retrouvé un âge moyen de $27 \pm 12,98$ [134] et ceux de Zoungrana WS à Burkina Faso, qui a trouvé un âge moyen de $28,40 \pm 10.50$ ans sur 114 patients [135]. Cependant, il est supérieur à celui de Diop au Côte d'Ivoire [136] et Nacoulma au Burkina Faso [137] qui ont trouvé

respectivement une moyenne d'âge de 15 ans et 10,7 ans. Par contre elle est inférieure aux résultats Dokekias au Congo qui a trouvé une moyenne d'âge de 38 ans [138].

Cette différence s'explique par le fait que notre étude a été spécifiquement consacrée à l'adulte à partir de 15 ans, alors que Diop et Nacoulma se sont intéressés aux patients de tout âge, et que le dernier n'a pris que les patients à partir de 30 ans. Par ailleurs, la prédominance de la tranche d'âge de 15 ans à 29 ans est liée aux complications dégénératives qui sont systématiques avec l'âge.

2.1.4. Type de syndrome

Les homozygote SS étaient les plus nombreux (39.6 %) suivis des hétérozygotes S β (37.8%). Le même constat a été fait par d'autres études, ainsi Mekouba Etongo à Annaba [17] et Diop au Côte d'Ivoire [139] ont trouvé respectivement (61% des SS et 30% S β) et (50 % SS et 27% S β). Nos résultats sont différents de ceux de Zoungrana à Burkina Faso qui a trouvé une prédominance de la forme hétérozygote composite SC (46.90%) suivie des homozygotes SS (22,80 %) [135].

La fréquence des phénotypes SS et S β dans notre étude s'explique par la fréquence des phénotypes hétérozygote AS et la coexistence de la β -thalassémie dans le pourtour méditerranéen ainsi que la fréquence élevée des mariages consanguins dans notre pays.

2.1.5. L'origine

Les patients originaires de la région de Tizi Ouzou sont prédominants suivis de la région de Boumerdes. Ces observations pourraient traduire le simple fait que la seule structure sanitaire spécialisée en hématologie se trouve au niveau du CHU de Tizi Ouzou.

2.2.Aspect clinique

2.2.1. Le suivi en consultation

Sur toute la période de notre étude (6ans), 50.9% des patients ont été suivis à partir de 2010, mais seulement 30.2% des patients ont été suivis régulièrement pendant toute cette période. Ces observations reflètent la méconnaissance de la maladie et la négligence des rendez-vous par certains patients. D'autre part, par la diminution de la fréquence des complications par une meilleure prise en charge en ambulatoire.

2.2.2. La consanguinité

La consanguinité accroît le risque d'expression de la drépanocytose. Elle est de l'ordre de 22.6 % dans notre série. Ce chiffre se rapproche de celui trouvé dans l'étude de Gnago Nina P à Rabat (24,2%) [64]. La notion de consanguinité n'a pas été toujours précisée, ce qui laisse supposer une certaine sous-estimation des mariages consanguins dans notre série du fait du manque des données concernant l'enquête familiale dans 54.7% des patients.

2.2.3. Les signes cliniques

Les signes cliniques retrouvés chez nos patients sont ceux classiquement décrits dans la littérature. La douleur était le signe le plus retrouvé parmi les signes fonctionnels avec un pourcentage de 88.1%, ce qui concorde avec les données de la littérature vu que la douleur est le maître symptôme qui accompagne les CVO. L'état général de nos patients était bon dans 83.3 % des cas ce qui traduit une bonne prise en charge. Gnago Nina P dans son étude effectuée à Rabat a trouvé des résultats similaires avec un pourcentage de 72% [64]. Pour les signes physiques, la pâleur, la splénomégalie et l'ictère étaient les signes les plus retrouvés avec des pourcentages respectivement 92.2%, 54.1%, 78.4%. La splénomégalie était présente chez la moitié des cas, plus fréquente chez les patients hétérozygotes SC (75%) que chez les hétérozygote S β (45%) et chez les homozygotes (23.8%), ces résultats se rapprochent de ceux de la littérature qui montrent que la rate est absente chez la majorité des drépanocytaires adultes SS vu que la splénomégalie est l'apanage de l'enfant et qu'elle disparaît classiquement pour donner lieu à une atrophie splénique.

2.2.4. Les complications

Les complications aiguës ont été dominées par les crises vaso-occlusives dans 92.7% des cas, suivies des infections et de l'anémie aiguë. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de Gnago Nina P qui a trouvé une prédominance des CVO mais avec un pourcentage de 53.4% [64]. La grande fréquence des CVO est de plus en plus établie comme indice de sévérité de la maladie. Ces crises ont été dominées par les crises douloureuses avec une localisation ostéoarticulaire plus importante dans 72.2% de nos patients. Ces observations se rapprochent de ceux de l'étude d'Elira-Dokekias A au Congo qui a trouvé 51.66% [140].

Les crises ostéoarticulaires siégeant principalement aux membres inférieurs (82.9%). El Hadj Said M dans son étude faite au Tlemcen a trouvé que la hanche était la partie du corps la plus touchée par les CVO avec un pourcentage de 33,33% [141].

Les infections bactériennes comprenaient essentiellement les infections respiratoires, urinaires et les infections cutanées avec une prédominance des infections respiratoires (syndrome grippal, angines et infections pulmonaires) avec un pourcentage de 68.2%. Ce constat se rapproche de celui de l'étude de Diop S et al au Cote d'Ivoire qui ont trouvé que 61% les localisations infectieuses sont respiratoires [136]. Alors qu'Elira Dokekias dans son étude faite au Congo a trouvé une prédominance de la localisation bronchopulmonaire. [140]. Ces infections sont souvent non documentées sur le plan microbiologique faute de moyens.

L'anémie aigüe était retrouvée chez 66,7 % des patients homozygotes SS, 42,9 % des patients hétérozygotes S β et absente chez les patients hétérozygotes SC. La littérature a clairement décrit que chez les SC l'anémie est moins importante que dans la drépanocytose homozygote, voire n'existe pas [80, 76].

Les complications chroniques avaient une prédominance chez les drépanocytaires SS et comprenaient essentiellement des atteintes hépatobiliaires dans 47.2% des cas et ostéoarticulaires représentées essentiellement par la nécrose de la tête fémorale dans 36.1% des cas, cardiaques (19.4%), rénales (19.4%), une rétinopathie drépanocytaire (16.7%) et 5.6% des cas présentant un ulcère de jambe.

D'autres études ont trouvé une certaines similitudes avec nos résultats notamment pour la lithiase biliaire. Diop et al dans leur étude à Dakar ont trouvé une plus grande fréquence de la lithiase vésiculaire, suivie de la nécrose de la tête fémorale, de l'ulcère de jambe, des complications ophtalmologiques, et enfin des insuffisances rénale et cardiaque [142]. Gnago Nina P dans son étude faite au Rabat a trouvé une plus grande fréquence de la lithiase biliaire, suivie de l'ulcère de jambe, de la nécrose aseptique de la tête fémorale, de des complications ophtalmologiques [64]. La prédominance de la lithiase biliaire est liée à l'anémie et qui permettait de renseigner indirectement sur la longue durée du processus hémolytique chronique. La diversité des complications chroniques retrouvées témoigne de la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire de la drépanocytose.

2.3. Aspect biologique

2.3.1. Electrophorèse

Le diagnostic de la drépanocytose repose sur les données de l'électrophorèse de l'hémoglobine. Cependant, dans notre étude, uniquement 43.7% des patients avaient une

électrophorèse sur leur fiche. Cela s'explique soit par le fait que le diagnostic était déjà posé en pédiatrie, soit par l'oubli de son enregistrement par les médecins traitants.

Les taux variables d'HbF pouvant atteindre 47%, une moyenne de $4.71 \pm 6.94\%$ d'HbA avec un extrême minimal d'HbS de 52%, ont été retrouvés chez les patients homozygotes SS, ce qui n'est pas le cas pour les données de littérature. Ceci peut être expliqué par la réalisation d'une électrophorèse durant les trois mois qui suivent la transfusion. L'augmentation de l'HbF est due à la prise de l'Hydroxycarbamide qui augmente considérablement son taux.

Les résultats électrophorétiques des patients hétérozygotes composites SC, concordent avec les données de littérature pour l'HbS et l'HbC dont la moyenne a été retrouvée respectivement de $47.71 \pm 1.90\%$ et $47.07 \pm 3.76\%$. Pour les patients hétérozygote S β , l'interprétation des résultats électrophorétiques est délicate le fait que ce groupe rassemble les patients de la forme S β^0 et la forme S β^+ dont l'électrophorèse diffère pour chaque forme.

2.3.2. Formule numérotation sanguine (FNS)

Sur le plan biologique, la moyenne du taux d'hémoglobine était de 9.36 ± 1.66 g/dl, cette moyenne se rapproche de celle retrouvée dans l'étude de Gnago Nina à Rabat qui était de 9,02 g/dl [64].

L'hémogramme des patients homozygotes SS reflète une moyenne d'hémoglobine de 8.40 ± 1.08 g/dl, ce taux se rapproche aussi de celui de l'étude de Gnago Nina qui a trouvé 8,5 g/dl mais il est inférieur à celui trouvé dans l'étude de Mekouba Etongo et al à Annaba [41] et Nacoulma à Burkina Faso [137] qui ont trouvé respectivement 7,4 g/dl et 7,8 g /dl. L'anémie était de type normochrome normocytaire avec une hyperleucocytose ce qui concorde avec les séries de la littérature. Cependant, une légère thrombocytose qui est en contradiction avec les données de la littérature reflétant très probablement l'état d'asplénie fonctionnelle classiquement rencontré chez les patients adultes.

Les patients hétérozygotes SC et S β avaient une anémie de type microcytaire normochrome avec un taux moyen d'Hb de 11.38 ± 1.63 g/dl et 9.09 ± 0.97 g/dl respectivement, ces observations se rapprochent de celles retrouvées à l'étude de Mekouba Etongo à Annaba et al [41] qui ont trouvé une anémie microcytaire modérée avec des taux d'Hb de 9,72 g/dl pour les SC et de 8,25 g/dl pour les S β . On note aussi une

hyperleucocytose et un taux des plaquettes normal ce qui est en accord avec ceux de la littérature.

2.4. Prise en charge

2.4.1. Traitement préventif

Dans notre étude le traitement en ambulatoire était surtout préventif où la majorité de nos patients (98.1%) ont bénéficié d'un traitement préventif. L'antibioprophylaxie à base de pénicilline V était la plus prescrite (chez 98% des patients). Cependant 11.8% de ces patients ont reçu la pénicilline G au lieu de la pénicilline V, ceci est lié à la prévention du RAA. Les vaccinations anti-pneumococciques étaient réalisées chez 40.4 % de ces malades, ce chiffre est supérieur à celui de l'étude de Gnago Nina P à Rabat [64] mais cela est loin d'être satisfaisant du fait qu'une vaccination anti-pneumococcique avec des rappels est systématique chez tous les patients présentant un SDM. L'acide folique est prescrit de façon systématique chez tous nos.

D'autres traitements à visée préventive comme l'Acide acétylsalicylique à fin de prévenir les AVC et les thromboses, la Déféroxamine et Déférasirox, pour prévenir l'hémochromatose chez les malades soumis à des transfusions au long cours. En fin, l'Hydroxycarbamide dont la principale indication était la diminution de la fréquence des CVO [26].

2.4.2. Traitement antalgique

En ambulatoire, 86.8% des patients ont reçu des antalgiques de palier I dont le Paracétamol (96.6% des cas) et les AINS (55.2% des cas). On a noté également la prescription des antalgiques de palier II dans 18.8% des cas (Codéine un cas et Tramadol 4 cas), le Tiémonium et le phloroglucinol pour les douleurs abdominales, et enfin les AIS (2 cas) pour les patients présentant une insuffisance rénale. Une hydratation abondante par voie orale dans 54.5% des cas. Les CVO rebelles aux antalgiques du palier I et II ont été prises en charge en milieu hospitalier.

En hospitalisation une hyperhydratation par voie veineuse avec les sérums glucosé (+ électrolytes : sodium, potassium, calcium) et salés isotoniques était retrouvée dans 94.1% des cas, associée aux antalgiques de palier I dans 93,3% des cas, palier II dans 6.7% ou le palier III dans 46.7%. Rarement d'autres substances en association comme le Phloroglucinol et le Tiémonium. Une Oxygénothérapie est également pratiquée sur 29.4% des cas. Dans l'étude de Nzoghe Nguema et al à l'Angondjé (Gabon). Cependant, dans la même étude, la morphine

(associée au paracétamol) était l'antalgique de première intention où elle était prescrite chez 55,8% des cas. Or l'adjonction AINS ou du Tramadol n'était pas codifiée [143].

2.4.3. Traitement d'infection

En ambulatoire, l'antibiotique le plus couramment utilisé est l'association Amoxicilline et acide clavulanique. Cependant, en hospitalisation les antibiotiques les plus utilisés sont les céphalosporines par voie parentérale.

2.5. Transfusion

En hospitalisation, 23 patients soit 79.3% ont bénéficié d'une transfusion, ces observations sont proches de celles de l'étude de Le Turdu-Chicot et al en 1999 à Guadeloupe qui ont trouvé 64,3% patients transfusés [144].

2.6. Echange transfusionnel

Parmi 47.8 % les patients chez qui un échange transfusionnel était indiqué, l'échange transfusionnel ponctuel était le plus important dans notre étude où il était indiqué dans 63.6% des patients en préopératoire, 27.3% pour les crises osseuses et 9.1% pour STA et priapisme. L'échange transfusionnel à long court (programmé) a concerné 3 cas de grossesses 27.3%. Le contraire de Dokekias et al qui ont trouvé dans leur étude à Brazzaville comportant 42 patients homozygotes que l'échange transfusionnel à long court était le plus important [145].

Dans notre étude, chez les patients SS, le taux de HbS moyen après échange a été réduit à 44.77%. Ce résultat était proche de celui de l'étude de Dokekias et al qui ont trouvé une réduction à 46,8% [145]. Les Taux moyens de l'HbS des patients SC et S β ont été réduit respectivement à 42 % et 51.80% (extrêmes 40.7 à 58.2 %). Tous nos programmes d'échanges transfusionnels n'ont pu réduire le taux d'HbS en dessous de 40% que dans de très rares cas. Ce qui ne concorde pas avec les séries de littérature. Cela est dû probablement aux difficultés des manuelles d'échanges transfusionnels qui découlent du manque de précision des mesures comparativement aux techniques semi-automatiques (érythrocytaphérèses).

2.6.1. Transfusion simple

La transfusion simple était réalisée sur 87% des patients. Elle était indiquée dans 85% des cas pour une anémie aigue et 15% pour une grossesse. Ces observations sont supérieures à

celles de l'étude de Ferroudj et al à Alger portant sur 217 malades où ils ont trouvé 59.3% de leurs patients étaient transfusés pour une anémie aigue [146].

On peut conclure que les transfusions simples étaient plus fréquentes que les échanges transfusionnels, ceci s'explique par le fait que la transfusion simple est facile à mettre en œuvre et qu'elle permet la correction de l'anémie. Ses principaux défauts concernent, l'apport de fer ce qui expose le patient à un risque d'hémochromatose. Cette dernière était décrite dans notre étude, chez 6 patients soit 60% des patients présentant des complications post-transfusionnelles. Ces mêmes patients étaient suivis par un traitement chélateur de fer à fin diminuer ce risque. L'hémolyse post-transfusionnelle était rapportée chez 3 patients soit 30%. Ce risque est lié à l'absence de la surveillance de l'immunisation par le contrôle systématique par des RAI. On a noté aussi la présence de 2 cas soit 20% ayant une sérologie virale positive (hépatite). D'où la nécessité de renforcer la sécurité transfusionnelle dans le but de prévenir les maladies transmissibles.

A red abstract graphic consisting of several overlapping, semi-transparent shapes, resembling a stylized flame or a series of curved lines, positioned behind the text.

**CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS**

CONCLUSION

De toutes les hémoglobinoses, l'hémoglobine S est l'une des plus fréquentes et la plus grave par ses conséquences sur la santé publique. Cette hémoglobine anormale est à la base, d'une clinique marquée par des crises vaso-occlusives très douloureuses et/ou par un syndrome anémique, et/ou par un syndrome infectieux. Mais aussi, par des complications chroniques. Pour cette raison, Une prise en charge thérapeutique spécifique et axée sur trois pôles : la prévention des crises drépanocytaires, les traitements de fond et un échange transfusionnel. Par ailleurs, une surveillance clinique et biologique rythmée, rigoureuse du patient drépanocytaire majeurs, est primordiale vu la diversité et à la gravité des complications possible de cette affection redoutable.

Notre étude, portant sur 53 cas atteint d'un syndrome drépanocytaire majeurs, avait pour but l'étude des modalités de la prise en charge des complications vaso-occlusives de SDM ainsi que l'exploitation des données biologiques, épidémiologiques et cliniques, recueillies pendant une période de 6 ans (2010-2015) à l'unité de consultation adultes du service d'hématologie. Les résultats de cette étude ont objectivé une prédominance de la drépanocytose homozygote SS et hétérozygotes composites S β . Il a été également souligné une variabilité d'expression clinique et biologique assez fréquente chez ces patients. Les complications aiguës ont été dominées par les crises vaso-occlusive suivies des infections et de l'anémies aiguës. Cependant, les complications chroniques, essentiellement, l'atteinte hépatobiliaire chez les hétérozygotes S β , suivi par la nécrose de la tête fémorale chez homozygotes SS.

La prise en charges de ces complications était essentiellement préventive en ambulatoire dont la prévention des infections et d'anémie, or le traitement du choix des CVO était les antalgique de palier I. Cependant en hospitalisation, la prise en charge la plus fréquente était la transfusion dont la transfusion simple et l'échange transfusionnel.

La drépanocytose exige donc une connaissance parfaite et une prise en charge pluridisciplinaire. Dans l'attente, de la greffe de moelle et de la thérapie génique, l'accent doit être également mis sur les mesures préventives, particulièrement l'hygiène de vie, et une couverture prophylactique, antibiotique et vaccinale rigoureuse. À fin d'améliorer la vie du drépanocytaire et de leur mener une vie normale à l'abri des accidents aiguës.

RECOMMANDATIONS

Nos recommandations iront:

1. Aux professionnels de la santé:

- Savoir diagnostiquer précocement la drépanocytose et prodiguer une thérapeutique adéquate à un drépanocytaire ;
- Assurer la gestion correcte du dossier médical, un élément capital qui présente des atouts considérables aux services, du patient et de l'administration ;
- Informer, éduquer et sensibiliser la population sur la drépanocytose.

2. Aux étudiants en Pharmacie et en Médecine

Assurer et conserver une bonne tenue des dossiers des malades.

3. Aux personnels de laboratoire:

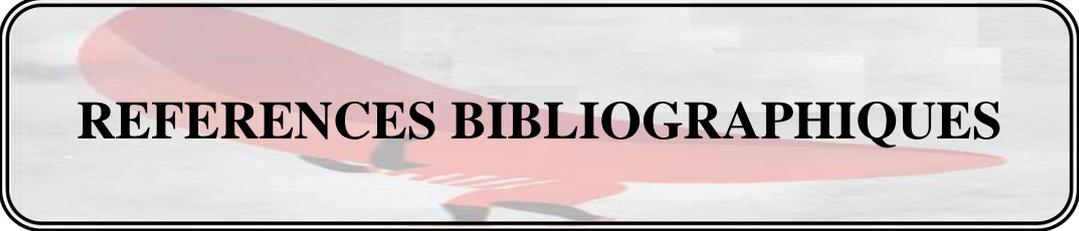
- Respecter les conditions et le délai de conservations des prélèvements à analyser ;
- Consigner dans les registres tous les renseignements contenus sur les bulletins d'analyse biologique susceptibles de permettre une meilleure connaissance épidémiologique sur les maladies et au besoin les compléter.

4. Aux autorités hospitalières:

- La création d'un service spécialisé dans la prise en charge des drépanocytaires adultes avec établissement d'un dossier propre à chaque patient ;
- Amélioration des méthodes des échanges transfusionnels ;
- La création d'un service d'archives séparant chaque maladie et le dénombrement des patients suivi à ce niveau.

5. Au ministère de santé :

- Reconnaître la drépanocytose comme priorité de santé en Algérie ;
- Créer les conditions scientifiques et techniques d'un dépistage précoce de la maladie ;
- La nécessité de créer un programme de gratuité de la prise en charge des malades drépanocytaires ;
- Soutenir les associations et organiser de larges campagnes d'information et de sensibilisation concernant la drépanocytose.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Essono Mvoa E, Nkoa T. DIAGNOSTIC ET ANOMALIES BIOLOGIQUES CHEZ UN DREPANOCYTAIRE. Clinics in Mother and Child Health. Avr 2004;1(1):12-20.
- [2]. Encyclopédie Orphanet Grand Public. La bêta-thalassémie [En ligne]. Juin 200. Disponible sur : <http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf>
- [3]. Couque N, De Montalembert M. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuillet de Biologie. 2013;54(311):5-18.
- [4]. Gulbis B, Cotton F, Vertongen F. Hémoglobines anormales rares. EMC-Hématologie. 2004;1:106-14.
- [5] Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. EMC-Hématologie. 2005;2:145–57.
- [6] Medkour T. Modélisation Mathématique et Simulation Numérique de la Polymérisation de l'Hémoglobine Drépanocytaire [Thèse]. Paris : Université Paris XII; 2008.
- [7] Charmot-Bensimon D. Les gènes des globines humaines : que nous apprend leur polymorphisme?. Bull Soc PatholExot. 1999;92:242-248.
- [8] Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie. 2005;2(4):220–39.
- [9] Achajri I. HÉMOGLOBINES HUMAINES : MOYENNES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V- Souissi; 2012.
- [10]. Joly P, Pondarre C, Badens C. Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Ann Biol Clin. 2014;72(6):639-68.
- [11]. Zaher Y. HEMOGLOBINES INSTABLES : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A LA THERAPEUTIQUE [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V; 2011.
- [12]. Yameogo P. CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ATTEINTES D'UNE ALPHA THALASSEMIE AU CENTRE MEDICAL SAINT CAMILLE DE OUAGADOUGOU [Mémoire]. Ouagadougou : Université de Ouagadougou; 2009.
- [13]. Belhadi K. Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna [Mémoire]. Batna : Université-El Hadj Lakhder; 2011.
- [14]. Voul H. PREVALENCE DU DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE (G6PD) ET DE L'ASSOCIATION DREPANOCYTOSE ET DEFICIT EN G6PD CHEZ LES NOUVEAU-NES DANS LA VILLE DE OUAGADOUGOU [Thèse]. Ouagadougou : Université de Ouagadougou; 2004.
- [15]. Kpowbie ED. Etude des hémoglobinopathies SS et SC : Etats des paramètres biologiques témoins chez les patients en phase stationnaire reçus au Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraog Ouagadougou [Thèse]. Ouagadougou : Université de Ouagadougou; 2012.
- [16]. Essaid L. Hémoglobinoase D-Punjab : Résultats d'une enquête réalisée chez une famille marocaine (HMIMV-Rabat) [Thèse]. Rabat : Université Mohammed V; 2011.
- [17]. Wahabi H. Contribution à l'étude des α -thalassémies chez les nouveaux-nés de la région Nord du Maroc [Mémoire]. Fès: Université Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2010.
- [18]. **Siguret V, Andreux JP. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype.** Ann. Biol. Clin. 1997;55(2):103-12.
- [19]. Badens C, Thuret I, Lena-Russo D. LES SYNDROMES THALASSIMIQUES. Rev. fr. lab. 2000;2000(324):23-27.
- [20]. Saadi H, Alexander S, Barlow R, Van Regemorter N, Gulbis B, Thomas D. Alpha-thalassémie majeure : à propos d'un cas de dépistage anténatal et revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2009;38:258-62.

- [21]. Bonello-Palot N, Badens C. Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la beta-thalassémie. *Rev Med Genet Hum. Avr 2010*;1:1-10.
- [22]. Oliver M, Wolf A, Roche C, Moalic JL. Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire. *Med Trop. 2011*;71(3):217-22.
- [23]. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés. Haute Autorité de Santé (HAS).2013.
- [24]. Couprie N. Les Hémoglobinopathies. Formation continue. Lab Marcel Mérieux. 2000.
- [25]. Girot R. maladies génétiques de l'hémoglobine. *J. pédiatr. puéric. 1995*;8(1):10-20.
- [26]. Vinatier I. Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'Hb (cahier CERBA). Laboratoire CERBA.
- [27]. Guerard V. Mise en place de l'électrophorèse capillaire MINICAP® (Sebia) pour le diagnostic des hémoglobinopathies au CHU de Nancy [Mémoire]. Nancy : Université de Lorraine; 2014.
- [28]. El Maataoui A, Ouzzif Z. L'hémoglobine C/OArabe : histoire d'une famille. *Pathol Biol. 2012*;60(5):320–1.
- [29]. Elmachtani Idrissi S, El Omri N, El Jaoudi R, Dami A, Bouhsain S, Ouzzif Z, et al. Hémoglobinopathie O Arab homozygote dans une famille marocaine. *IMMUNO-ANAL BIOL SPE. 2012*;27(5):268-71.
- [30]. Bennaoui F, Draiss G, Bourrous M, Bouskraoui M. La méthémoglobinémie congénitale : à propos d'un cas. *J. pédiatr. puéric. 2010*;23(4):198-200.
- [31]. Petit E. PROBLÈMES POSÉS PAR LA SURVENUE D'UNE GROSSESSE CHEZ UNE PATIENTE PORTEUSE D'UN SYNDROME DRÉPANOCYTAIRE MAJEUR [Thèse]. Lille : Université du droit et de la santé- Lille 2; 2013.
- [32]. REZO DREPANO/SS. La drépanocytose [En ligne]. Congo [consulté le 22 décembre 2015]. Disponible sur : <http://www.rezodrepano.org/>
- [33]. Tiendrebeogo TJ. PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES DREPANOCYTAIRES MAJEURS CHEZ LES ENFANTS DE 0 A 15 ANS AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE PEDIATRIQUE CHARLES DE GAULLE ET AU CENTRE MEDICAL SAINT CAMILLE DE OUAGADOUGOU : MARQUEURS GENETIQUES, CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET COÛT MEDICAL DIRECT DE LA PRISE EN CHARGE. [Thèse]. Ouagadougou : Université de Ouagadougou; 2013.
- [34]. Girot R, Bégué P, Galacteros F. Drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext; 2003:p.1-324
- [35]. Glawdis D. LA DREPANOCYTOSE A L'OFFICINE : DISPENSATION DU SIKLOS® ET EDUCATION THERAPEUTIQUE [Thèse]. Lorraine : université de Lorraine; 2012.
- [36]. Dembelle A. PRISE EN CHARGE DE LA CRISE DOULOUREUSE DREPANOCYTAIRE SELON LES CRITERES DE L'OMS EN MILIEU PEDIATRIQUE [Thèse]. Bamako : Université de Bamako; 2008.
- [37]. Pr Aubry P, Dr Gaüzère BA. Hémoglobinoses Actualités 2015 [En ligne]. 2015 [Mise à jour le 09 Oct 2015]. Disponible sur : <http://medecinetropicale.free.fr>
- [38]. Association DREPAVIE. Magazine de la drépanocytose de l'association DREPAVIE. Nov 2011; 48.
- [39]. Sangare A, Sanogo I, Ebongo E, Meite M, Kple Faget P, Sawadogo S, et al. CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA DREPANOCYTOSE ET LE PALUDISME. *Méd. Afr. Noire. 1990*;37(5):268-273.
- [40]. KPALE-PELYME JV. La maladie drépanocytaire chez l'enfant: Épidémiologie présentations cliniques et perspectives thérapeutiques [Thèse]. Lille : Université de Picardie Jules Verne; 1995.

- [41]. Mekouba Etongo C, Djenouni A, Grifi F. Profil épidémiologique, biologique et évolutif des syndromes drépanocytaires majeurs en Algérie, résultats du CHU d'Annaba. *TRANSFUS CLIN BIOL.* 2013;3(20):310.
- [42]. Bradai M « Il faut identifier les porteurs sains de la drépanocytose » Propos recueillis par conférence de presse Santé-MAG avec le professeur Mohamed. Bradai N°19 - Juin 2013
- [43]. Abed MT. LES SYNDROMES DREPANOCYTAIRES EN ALGERIE : EPIDEMIOLOGIE NATIONALE 1996-2005. *Revue algérienne d'hématologie.* 2009;1:29-31.
- [44]. Graham RS. The Natural History of Sickle Cell Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(10): a011783.
- [45]. Tchamago CJ. DEPISTAGE NEONATAL DE LA DREPANOCYTOSE AU SENEGAL: Etude préliminaire au sein de deux maternités de Dakar [Thèse]. Dakar : Université Gheikh Anta Diop de Dakar; 2006.
- [46]. Girot R. Maladies génétiques de l'hémoglobine. *J. pédiatr. puéric.* 1995;1:10-20.
- [47]. Couderette S. Prise en charge ambulatoire d'une pathologie chronique rare, la drépanocytose : place et rôle du médecin traitant à partir d'un questionnaire patient [Thèse]. Paris : Université Pierre et Marie Curie-Paris 6; 2012.
- [48]. Trapes L. La crise drépanocytaire. *DESC réanimation;* Juin 2007
- [49]. Traoreles MD. ACTIVITES DE L'UNITE FONCTIONNELLE DE PRISE EN CHARGE ET DE SUIVI DES ENFANTS DREPANOCYTAIRES : BILAN D'UNE ANNEE SERVICE DE PEDIATRIE DU CHU- GT [Thèse]. Mali : Université de Bamako. 2008.
- [50]. Huynh-Moynot S, Moynot JC, Commandeur D, Danguy Des Deserts M, Montelescaut E, Kenane N, et al. Drépanocytose : des aspects moléculaires à la pratique clinique. À propos d'un cas et revue de la littérature. *Ann Biol Clin.* 2011;69(6):679-84.
- [51]. Jean R. Un modèle en recherche clinique drépanocytose. *M/S.* 1986;2:558-67.
- [52]. Dubart A, Goossens M, Beuzard Y, Monplaisir N, Dumez Y, Dubuisson J, et al. Le diagnostic prénatal dans les hémoglobinopathies humaines. *Reprod. Nutr. Dévelop.* 1980;20(2):523-37.
- [53]. Deguelle N. Automédication antalgique chez les patients drépanocytaires : usages ou mésusages ? Une enquête déclarative réalisée au CHU de Rouen [Thèse]. Rouen : Université de Rouen; 2014.
- [54]. Galacteros F. Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. *Bull Soc Pathol Exot.* 2001;94(2):77-79.
- [55]. Labie D, Elion J. L'endothélium vasculaire, composante majeure de la maladie drépanocytaire : les cellules circulantes en sont le reflet. *M/S.* Mar 1998;14(3):352-5.
- [56]. Serraj K, Mecili M, Housni B, Andrès E. Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement. *Médecine thérapeutique.* 2012;18(4):239-50.
- [57]. Frakin Bun H. PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SICKLE CELL DISEASE. *N Engl J Med.* 1997 Sep 1;337(11):762-9.
- [58]. Lamarre Y. IMPLICATION DE L'HEMORHEOLOGIE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DREPANOCYTOSE [Thèse]. Pointe-à-Pitre : Université des Antilles et de la Guyane; 2013.
- [59]. Boivin P. INTERACTIONS MOLECULAIRES DES PROTEINES DE LA MEMBRANE ET DEFORMABILITE ERYTHROCYTAIRE. *Revista de Exemplo.* 1983;4:13-36.
- [60]. Martin H, Steinberg, Bernard G F, Douglas R. Higgs, David J W. Disorders of Hemoglobin Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management, 2nd ed. New York: Cambridge University Press ; 2009. p.164-5.
- [61]. Arnal C, Girot R. Drépanocytose chez l'adulte. *EMC-Hématologie.* 2002:1-15.

- [62]. Elion J, Laurance S, Lapoumériou C. Physiopathologie de la drépanocytose. *Med Trop.* 2010;70(5-6):454-8.
- [63]. **Brugnara C, de Franceschi L. New therapeutic approaches to sickle cell disease. *Hématologie.* 2006;12(4):239-245.**
- [64]. Gnago NP. La drépanocytose dans un service de médecine interne Etude de 33 cas chez l'adulte [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V- Souissi;2008.
- [65]. Bachir D. LA DREPANOCYTOSE. *Rev. fr. lab.* 2000;2000(324):29-35.
- [66] Dhananjaya K K, Daxin C, Jie Z. Adhesion of Sickle Cells to Vascular Endothelium Is Critically Dependent on Changes in Density and Shape of the Cells. *Blood.* 1994 may 15;83(10):3006-17.
- [67]. Natarajan M, M Udden M, V McIntire L. Adhesion of Sickle Red Blood Cells and Damage to Interleukin-1 β Stimulated Endothelial Cells Under Flow In Vitro. *Blood.* 1996 Jun 1; 87(11):4845-4852.
- [68]. Renaudier P. Physiopathologie de la drépanocytose. *Transfus. clin. biol.* 2014;21(4):178–81.
- [69]. Ouakasse S. Drépanocytose homozygote chez l'enfant à l'hôpital Provincial de Tanger [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V- Souissi; 2015.
- [70]. **Elion J, Labie D. Drépanocytose et adhérence cellulaire. *Hématologie.* 1998;4(3):201-11.**
- [71]. Kaul DK, Tsai HM, Liu XD, Nakada MT, Nagel RL, Coller BS. Monoclonal antibodies to α V β 3 (7E3 and LM609) inhibit sickle red blood cell-endothelium interactions induced by platelet-activating factor. *Blood.*2000;95(2):368-74
- [72]. El Badaoui G. Les complications graves de la drépanocytose [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V- Souissi; 2008.
- [73]. Guillemain M. Approche physiopathologique et recherche de biomarqueurs associés aux complications neurovasculaires chez l'enfant drépanocytaire [Thèse]. Paris : Université Paris Descartes; 2014.
- [74]. Kenneth I. Ataga, Nigel S. Key. Hypercoagulability in Sickle Cell Disease: New Approaches to an Old Problem. *Hematology.*2007;1(1):91-6.
- [76]. Chekoury A, Laporte M, Dupuy E. Les accidents vasculaires cérébraux dans la drépanocytose. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2008;20(2):77-81.
- [77]. Kossorotoffa M, Greventc D, De Montalembert M. Drépanocytose et atteinte vasculaire cérébrale chez l'enfant. *Arch. pédiatr.*2014;21(4):404-14.
- [78]. Habibi A, Godeau B, Galacteros F. Drépanocytose et réanimation. *Réanimation.* 2007;16:310–17.
- [79]. Orphanet. La drépanocytose Anémie falciforme Anémie à hématies falciformes [En ligne];2011. Disponible sur : <http://www.orpha.net>
- [80] . Aufradet E. DREPANOCYTOSE ET ACTIVITE PHYSIQUE: CONSEQUENCES SUR LES MECANISMES IMPLIQUES DANS L'ADHERENCE VASCULAIRE, L'INFLAMMATION ET LE STRESS-OXYDATIF [Thèse]. Lyon : Université de Lyon; 2012.
- [81]. Angoulvant F, Redant S, Holvoet L, Millet B, Ferster A, Andreu-Gallien A. Prise en charge de la douleur des enfants drépanocytaires aux urgences : recommandations et état des lieux dans le Réseau Mère–Enfant de la francophonie. *Réanimation.* 2011; 20: 516-524.
- [82] Kochkara R, Nsiri B, Gritli N, Ghazouania E. Le profil sérologique des molécules d'adhésion chez des patients drépanocytaires. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 2009;24:16-9.
- [83]. Achajri I. HÉMOGLOBINES HUMAINES : MOYENNES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [Thèse]. Rabat : université Mohamed V-Souissi; 2012.

- [84]. Wajcman H, Galacteros F. Drépanocytose : laboratoire et étude de l'hémoglobine. BULLETIN-SOCIETE DE PATHOLOGIE EXOTIQUE. 2001;94(2):80-84.
- [85]. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. 2010. Sous la coordination. Dr Anoosha HABIBI, Pr Galactéros, Pr Girot. 94010 CRÉTEIL cedex : HAS (Haute Autorité de Santé).
- [86]. Beyeme-Owono M, Chiabi A. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE LA DREPANOCYTOSE CHEZ L'ENFANT. Clinics in Mother and Child Health. 2004;1(1):37-42.
- [87]. Ainouche N. LA DREPANOCYTOSE : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V-Souissi;2011.
- [88]. Nedbore FZ. LA DREPANOCYTOSE A L'HMIMV : ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE, BIOLOGIQUE ET CLINIQUE [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V; 2011.
- [89]. Sokal A, Arlet JB, Diallo D, Sanogo I, Traore Y, Kamara I, et al. Caractérisation clinique et biologique des patients drépanocytaires de phénotype S bêta-thalassémique 0 : comparaison avec le phénotype SS en Afrique subsaharienne. Rev. méd. interne. 2014;35:32.
- [90]. Girot R, Maier-Redelsperger M, Neonato MG. LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES MALADIES GENETIQUES DE L'HEMOGLOBINE. Rev. fr. lab. Jan 2001;Suppl 329:S11-5.
- [91]. Balédent F. Diagnostic biologique de la drépanocytose. Développement et santé. 2000;150:15-21.
- [92]. Ait Cafa-Tadlaoui D, Touchrift M, Ahlouche H, Ouarem Z, Guechi Z. Découverte fortuite d'une drépanocytose homozygote chez un adulte. Rev. francoph. lab. Nov 2007;Suppl 396:S32-4.
- [93]. Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet FX, et al. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. Ann Biol Clin. 2003;61:401-9.
- [94]. Jeanne L. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. OptionBio. Avr 2010;(434):17-20.
- [95]. Wajcman H. Diagnostic et dépistage de la drépanocytose. La revue du praticien. 2004;54: 1543-7.
- [96]. Djamaa I. Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic des β thalassémies et drépanocytose [Mémoire]. Tlemcen : Université de Tlemcen; 2013.
- [97]. Ferster A, Kentos A, Bradstreet C, Vertongen F, Gulbis B. Drépanocytose : diagnostic et paramètres biologiques. JEUR. 2005;1(8):228-9.
- [98]. Gonsu JF, Tcheliébou JM, Nanfack JE. IMAGERIE MEDICALE ET DREPANOCYTOSE. Clinics in Mother and Child Health. Jan-Avr 2004;1(1):61-4.
- [99]. Verlhac S, Bernaudin F. Place du Doppler transcrânien et de l'imagerie en résonance magnétique dans la drépanocytose. Mt pédiatrie. Jan-Fév 2008 11(1):55-66.
- [100]. Habibi A, Brun-Buisson C, Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F, Godeau B. Drépanocytose vue à l'âge adulte et réanimation. Réanimation. 2002;11:317-25.
- [101]. Bonkian C. Drépanocytose et grossesse : revue de 13 observations à la Maternité Régionale Universitaire A.PINARD [Mémoire]. Nancy : Université Henri Poincaré, Nancy I; 2009.
- [102]. Lebargy F. Drépanocytose et syndrome thoracique aigu : intérêt thérapeutique du monoxyde d'azote. La Lettre du Pneumologue. Nov-Déc 2002;V(6):221-5.
- [103]. Mongardon M, Habibi A, Vodovar D, Cherait C, Haouachel H, Galacteros F, et al. Crise aiguë drépanocytaire : Dr Nicolas Mongardon. Médecins. Conférence d'Actualisation, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil, France : Sfar 2015.1-16.
- [104]. Ferster A, Kentos A, Bradstreet C, Vertongen F, Gulbis B. Clinique de la drépanocytose. JEUR. 2005;18:230-3.

- [105]. Schmutz M, Speer O, Ozsahin AH, Martin G. La drépanocytose en Suisse. Forum Med Suisse. 2008;8(33):582–6.
- [106]. Bégué P, Castello-Herbretou B. La drépanocytose : de l'enfant à l'adolescent Prise en charge en 2001. Journée "Drépanocytose et b-thalassémie". Bull Soc Pathol Exot. 2001;94(2):85-9.
- [107]. Catonné Y, Mukiqi Mukasa M, Rouvillain JL, Ribeyre D. Manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose [En ligne]. 2004 [consulté le 8 février 2016]. Disponible sur : <http://www.maitrise-orthopedique.com/>
- [108]. Cottin L, Rouvet C, Homedan C, Conté M, Mortaza S, Rousselet MC, et al. Complications en cascade avec défaillance multiviscérale au cours d'une drépanocytose: gestion coordonnée de l'urgence au laboratoire et au service de réanimation médicale. Ann Biol Clin. 2014;72(5):602-6.
- [109]. Traore H. LE PRIAPISME DREPANOCYTAIRE DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU DU POINT G, BAMAKO, MALI : 18 cas [Thèse]. Bamako : Université de Bamako; 2010.
- [110]. Habibi A, Bachir D, Godeau B. Complications aiguës de la drépanocytose. La revue de praticien. 2004;54:1548-563.
- [111]. Fall B, Fall PA, Diao B, Sow Y, Dieng E , Sarr A et al. Priapisme aigu chez les drépanocytaires sénégalais : aspects cliniques, thérapeutiques et évaluation de la fonction érectile. Med Trop. 2010;70:475-8.
- [112]. Habibia A, Arlet JB, Stankovic K, Gellen-Dautremere J, Ribeil JA, Bartolucci P, Lionnet F, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : Actualisation 2015. Rev. méd. interne. 2015;36 suppl 5:S3-84.
- [113]. AUTRES AFFECTIONS FRÉQUENTES DRÉPANOCYTOSE. Guide pratique;2008:348-53.
- [114]Drépanocytose : la douleur des oubliés. Revue SANTE SUD;n°96:Déc.2012.
- [116]. Haute autorité de santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. J. pédiatr. puéric.. 2006;19:71–84.
- [117]. Angoulvant F, Redant S, Holvoet L, Millet B, Ferster A, Andreu-Gallien J. Prise en charge de la douleur des enfants drépanocytaires aux urgences : recommandations et état des lieux dans le Réseau Mère–Enfant de la francophonie. Réanimation. 2011;20(6):516-524.
- [118]. Gbadoe AD, Kambatibe N, Bakande B, Assimadi JK, Kessie K. ATTITUDES THERAPEUTIQUES CHEZ LE DREPANOCYTAIRE EN PHASE CRITIQUE ET INTERCRITIQUE AU TOGO. Méd. Afr. Noire. 1998;45(3):154-160.
- [119]. Roupret M, Belley S, Traxer O, Kirsch-Noir F, Jouannet P, Jardin A, et al. Prise en charge du priapisme chez les patients drépanocytaires. Prog Urol. 2005;15(3):392-6.
- [120]. Ferster A, Kentos A, Bradstreet C, Vertongen F, Gulbis B. Traitement de la crise douloureuse vaso-occlusive. JEUR. 2005 ;18:234-7.
- [121]. Boulat C. La transfusion du drépanocyttaire. Transfus Clin Biol. 2013;20:68–71.
- [122]. Girot R, Stankovic K, Lionnet F. Problèmes cliniques émergents chez l'adulte drépanocyttaire. Bull. Acad. Natle Méd. 2008;192(7):1395-1411.
- [123]. Lionnet F, Stankovic Stojanovic K, Dautheville S, Girot R. Urgence dans la drépanocytose chez l'adulte. EMC-Médecine d'urgence. 2015;10(1):1-10.
- [124]. Odièvre MH, Lapoumeroulie C, Elion. J. Hydroxyurée et drépanocytose : rôle des protéines d'adhérence. Archives de Pédiatrie. 2009;16(2):95-8.
- [125]. Mellouli F, Bejaoui M. L'utilisation de l'hydroxyurée dans les formes sévères de la drépanocytose : étude de 47 cas pédiatriques tunisiens. Archives de Pédiatrie. 2008;15:24-8.
- [126]. Jacques E, Dominique L. **Bases physiopathologiques moléculaires et cellulaires du traitement de la drépanocytose. Hématologie. 1996;2(6):499-510.**

- [127]. De Montalembert M, Tshilolo L. Les progrès thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose sont-ils applicables en Afrique subsaharienne ?. *Med Trop.* 2007;67(6):612-6.
- [128]. Kassis M, Galacteros F, Ferec C, Delpech M. Place du conseil génétique en médecine fœtale. [EMC - Pédiatrie](#). 2005 Feb;2:116–50.
- [129]. Rosa J. Un modèle en recherche clinique : la drépanocytose. *M/S.* Déc 1986;2(10):558-67.
- [130]. Malzac P. APPORT DU CONSEIL GENETIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES CONSTITUTIONNELLES DU GLOBULE ROUGE. *REL.* 2000;324:63-6.
- [131]. Tchernia G, Bardakdjan J, Lainé A, Aicha L, Orssaud G, Larnaudie S. Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose à Paris. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2008;192(7):1349-60.
- [132]. Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. ANAES/Service des Références Médicales/Septembre 1997.
- [133]. Diagne I, Diagne-Guèyea NR, Falla AL, Dèmea I, Syllab A, Colya JI et al. Aspects épidémiologiques et évolutifs de la splénomégalie chez les enfants et adolescents porteurs de syndromes drépanocytaires majeurs au Sénégal. *Archives de pédiatrie.* 2010;17(7):1017-25.
- [134]. Keita MB. LES COMPLICATIONS OSSEUSES CHEZ LES DRÉPANOCYTAIRES SUIVIS DANS LE SERVICE D'HÉMATOLOGIE ONCOLOGIE MÉDICALE DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DU POINT G de janvier 2003 à décembre 2007 [Thèse]. Bamako : Université de Bomako;2010.
- [135]. Zoungrana WS. PROFIL RADIOGRAPHIQUE DES MANIFESTATIONS THORACIQUES ASSOCIÉES A LA DREPANOCYTOSE CHEZ L'ADULTE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE YALGADO OUEDRAOGO DE OUAGADOUGOU. A PROPOS DE 114 CAS [Thèse]. Ouagadougou: Université de Ouagadougou;1983.
- [136]. Diop S, Koffi G, N'dahtz E, Allangba O, Aka Adjo MA, Sanogo I, et al. Profil infectieux chez le drépanocytaire. *ORL.* 1997;15:32.
- [137]. Nacoulma E, Sakande J, Kafando E, Kpowbié ED, Guissou I. Profil hématologique et biochimique des drépanocytaires SS et SC en phase stationnaire au Centre Hospitalier National Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou. *Mali Medical.* 2006;21(1):8-11.
- [138]. DOKEKIAS, A. ELIRA et NZINGOULA, S. Profil du sujet drépanocytaire homozygote après l'âge de 30 ans. *Méd. Afr. Noire.* 2001;2001(48):10.
- [139]. Diop S, Koffi G, N'dahtz E, Allangba O, Aka Adjo MA, Sanogo I, et al . Profil infectieux chez le drépanocytaire. *ORL.* 1997;15:32.
- [140]. Elira-Dokekias. ÉTUDE ANALYTIQUE DES FACTEURS D'AGGRAVATION DE LA MALADIE DREPANOCYTAIRE AU CONGO. *Méd. Afr. Noire.* 1996;43 (5):279-285
- [141]. El Hadj Said M. Complications Osseuses de la Drépanocytose [Mémoire]. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid;2015
- [142]. Diop S, Mokono SO, Ndiaye M, Touré Fall AO, Thiam D, Diakhaté L. La drépanocytose homozygote après l'âge de 20 ans : suivi d'une cohorte de 108 patients au CHU de Dakar. *La revue de médecine interne.* 2003;24(11):711-5.
- [143]. Nzoghe Nguema P, Obame R, Tchuinkam A, Eyang Nkiet S, Obame G, Sima Zué A. PRISE EN CHARGE ANTALGIQUE DE LA DOULEUR VASO-OCCLUSIVE AU SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES ADULTES DE L'HÔPITAL UNIVERSITAIRE D'ANGONDJÉ : EVALUATION DES PRATIQUES ET

PERSPECTIVES [En ligne]. 2014 [consulté le 01 juin 2016]. Disponible sur : <http://saranf.net/>

[144]. Le Turdu-Chicot C, Foucan L, Etienne-Julan-Otto M. Séroprévalence virale, transfusion et allo-immunisation chez des adultes drépanocytaires guadeloupéens. *Transfus. clin. biol.* 2002;9(2):115-20.

[145]. Dokekias AE, Basseila GB. Résultats des échanges transfusionnels partiels chez 42 patients drépanocytaires homozygotes au CHU de Brazzaville. *Transfus. clin. biol.* 2010;17(4):232-241.

[146]. Ferroudj N, Bensadok M, Ramaoun M, Belhani M, Nekkhal S. Indication de la transfusion sanguine chez les SDM. *Transfus. clin. biol.* 2015;22(4):247-248.

A red abstract graphic consisting of several overlapping, curved shapes, resembling a stylized flame or a series of overlapping petals, positioned behind the text.

LISTE DES ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

1. Hémoglobinopathies

1.1. Anomalies quantitatives

Les anomalies quantitatives de l'Hb définissent les thalassémies [18]. Les thalassémies sont des anémies hémolytiques héréditaires à transmission autosomique récessive dues à l'absence ou à la diminution de la synthèse d'une des chaînes protéiques de l'Hb. On parlera de β -thalassémie ou d' α -thalassémie selon la nature de la chaîne concernée [19].

1.1.1. Classification phénotypique

1.1.1.1. α -thalassémie

Les alpha-thalassémies sont caractérisées par un défaut de synthèses de chaînes de globine α . [20]. On distingue quatre types d' α -thalassémie correspondant à l'inactivation d'un, deux, trois ou quatre gènes α -globine. Le retentissement clinique va croissant avec le nombre de gènes affectés [19].

1.1.1.1.1. Formes délétionnelles

Ce sont les délétions qui sont le plus fréquemment rencontrées. Elles constituent 95% des cas de α -thalassémie. Plusieurs génotypes correspondant à des phénotypes de sévérité graduée sont rencontrés [7]. Ces anomalies moléculaires résultent de recombinaisons inégales favorisées par l'existence de grandes régions d'homologie autour des deux gènes α -globine qui constituent des zones potentielles de mésappariement [21]. Schématiquement, deux types de délétions sont retrouvés dans le locus alpha-globine (voir figure 1) :

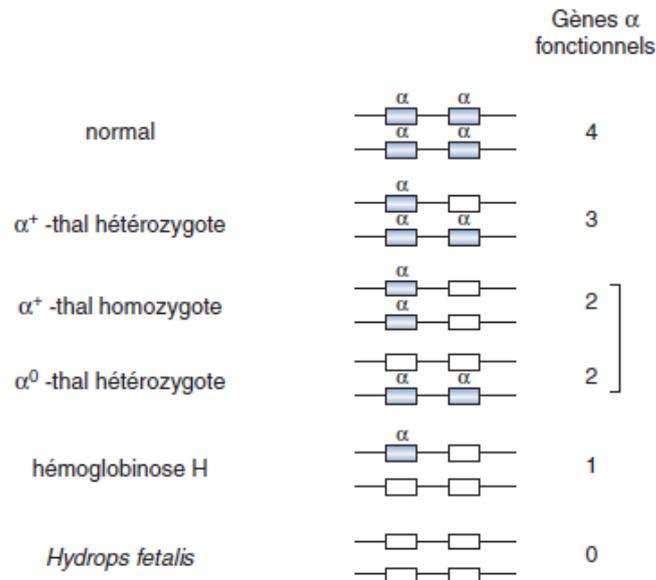


Figure 1: Phénotype associé aux différents génotypes du locus alpha-globine.

La duplication des gènes α -globine et la non-expression d'un ou deux gènes sur chaque chromosome permet une classification nosologique de toutes les formes de α -thalassémies. On observe un continuum clinique complet entre le statut normal (4 gènes α fonctionnels) et l'hydrops fœtal, forme majeure incompatible avec la vie, sans aucun gène α fonctionnel [9].

- **Délétions α^+ -thalassémiques**

Encore appelées délétions de type 2, correspondent à la perte de la région intergénique et d'une partie des gènes α -globine. Elles conservent le cadre de lecture et aboutissent soit à la délétion d'un des deux gènes soit à la création d'un gène de fusion hybride $\alpha 1/\alpha 2$ fonctionnel. Dans ce cas, une production de chaîne α -globine persiste à un niveau assez élevé puisque le gène restant se trouve sous le contrôle du promoteur $\alpha 2$ responsable de 70% de la production de chaîne α -globine totale [21].

- **Délétions α^0 -thalassémiques**

Ces délétions, emportant les 2 gènes α -globine en cis, sont appelées encore délétions de type 1, elles aboutissent à une absence totale de gène adulte fonctionnel et par conséquent, à une absence de production de chaîne α -globine appelé également l'hydrops fœtales de Bart's, qui est une pathologie non compatible avec la vie. Conduisant à une mort in utero ou périnatale dans un tableau d'anasarque fœto-placentaire [19, 20, 21].

1.1.1.1.2. Mutations ponctuelles

Des mutations ponctuelles peuvent également être à l'origine d'une inactivation d'un des deux gènes et siègent le plus souvent dans le gène $\alpha 2$ -globine. Plusieurs d'entre elles affectent les sites d'épissage et entraînent une absence totale de production de chaîne α -globine. D'autres affectent le signal de polyadénylation du gène $\alpha 2$ et ont une expression assez sévère. Au moins 5 mutations différentes affectent le codon stop du gène $\alpha 2$ et ont pour effet une élongation de la chaîne α -globine de plusieurs acide aminés (jusqu'à 31). Ces chaînes allongées sont synthétisées, mais elles sont instables et ont tendance à précipiter dans le globule rouge, provoquant des anomalies des membranes et une hémolyse [21].

1.1.1.2. β -thalassémie

Dans ce locus, les anomalies les plus fréquentes sont de loin les mutations ponctuelles [21].

1.1.1.2.1. Mutations ponctuelles

Les anomalies β -thalassémiques sont représentées à plus de 90 % par des mutations ponctuelles, des micro-insertions ou des micro-délétions qui touchent l'ensemble du gène (promoteur, exons, introns...) [3]. Les 10 % restants sont constitués par des délétions larges emportant tout ou partie du locus β -globine ou du locus control région (LCR) du cluster β -globine. On distingue schématiquement 3 types de mutations β -thalassémiques, en fonction de la quantité et/ou de la stabilité des chaînes β -globine résiduelles [10] (voir figure 2):

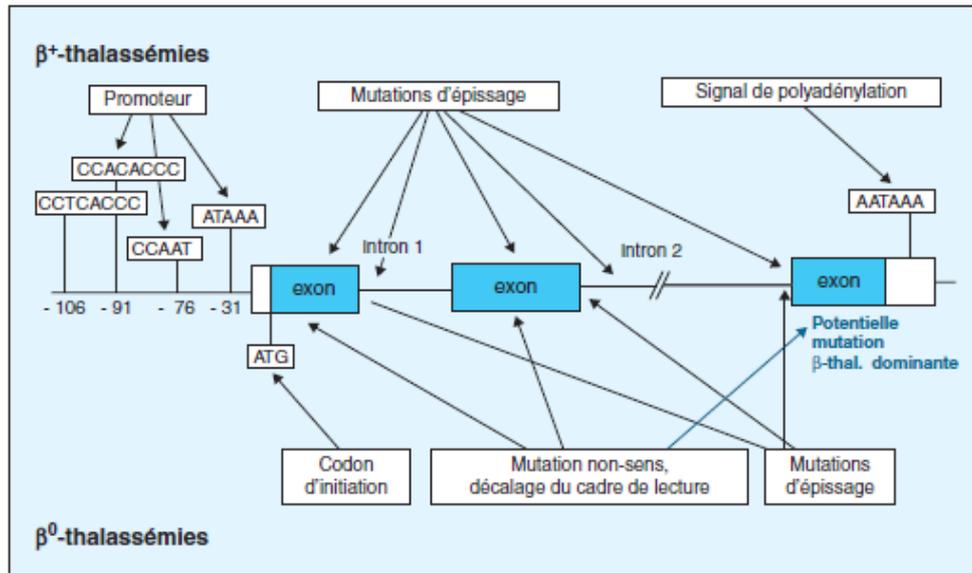


Figure 2 : Les différents types de mutations bêta-thalassémiques [10].

- **Mutation β^0 -thalassémiques**

Suppression totale ou presque totale de l'expression du gène, ce sont des mutations non sens, des insertions ou délétions entraînant un décalage du cadre de lecture mais uniquement quand ces anomalies touchent les deux premiers exons du gène, ou des mutations des sites d'épissage ou du codon d'initiation [10, 21].

- **Mutations β^+ -thalassémiques**

Il s'agit de mutations au niveau des séquences promotrices du gène β -globine qui ont pour conséquence une fixation moindre (mais pas nulle) des facteurs de transcription. Peuvent également appartenir à cette catégorie des mutations introniques (hors des sites d'épissage) qui créent des sites alternatifs d'épissage et diminuent ainsi l'efficacité de l'épissage normal sans l'abolir totalement et des mutations au niveau de la région 3'-UTR qui affectent l'addition de la queue poly-A à l'ARN_m épissé [10].

- **Mutations β -thalassémiques dominantes**

Elles sont rares avec une transmission dominante [21]. Il s'agit typiquement de mutations faux-sens ou 'frame-shift' au niveau de l'exon 3 du gène β -globine entraînant la production d'une chaîne protéique tronquée hyperinstable, incapable de s'associer avec la chaîne α -globine ce qui entraîne une apoptose des érythroblastes [10, 21].

1.1.1.2.2. Formes délétionnelles (Les larges délétions β -thalassémiques)

Elles emportent le gène β -globine de façon isolée ou en association avec d'autres gènes du locus. Ainsi, on a décrit de deux types principaux, l'un relativement fréquent et l'autre extrêmement rare [10] :

- **Délétions emportant le gène β -globine**

Elles emportent soit le gène β -globine uniquement (β^0 -thal.), soit les gènes δ -globine et β -globine ($(\delta\beta)^0$ -thal) soit l'intégralité du cluster β -globine ($(\epsilon\delta\beta)^0$ -thal.). Certaines délétions qui emportent les gènes β -globine, δ -globine et parfois HBG1 induisent une persistance héréditaire de l'HbF (PHHF) à l'âge adulte qui atténue le phénotype delta-bêta-thalassémie en bloquant la commutation γ vers β qui se produit normalement entre 3 mois et 2 ans. Ce blocage est dû à la délétion de la région située entre les gènes γ et δ , zone de fixation de la protéine BCL11A indispensable à la répression des gènes γ -globine à l'âge adulte [10] ;

- **Délétions emportant le LCR**

Il s'agit de délétions plus ou moins larges qui emportent tout ou partie de la région qui régule la transcription de l'intégralité du cluster β -globine. Les délétions décrites au niveau de cette région semblent indiquer que c'est la région HS3 qui est primordiale pour la transcription du cluster β -globine puisque son absence est le point commun à toutes les délétions de ce type entraînant une $(\epsilon\delta\beta)^0$ -thalassémie [10].

1.1.2. La classification clinique

Elle distingue les différentes formes de thalassémie en fonction de la sévérité de présentation clinique:

- **Les thalassémies majeures :** comme la maladie de Cooley ou β^0 thalassémie homozygote, ou l'hydrops fœtal β^0 [22]. On observe une anémie profonde, d'installation progressive au cours de la première année de vie. Le diagnostic est fait rapidement devant l'anémie profonde, la splénomégalie, les caractéristiques de l'hémogramme et la présence exclusive ou quasi exclusive d'Hb F. Il est confirmé par la présence d'un trait thalassémique chez chacun des deux parents [19] ;
- **Les thalassémies intermédiaires :** qui rassemblent l'hémoglobine H et la β^+ thalassémie homozygote (représentant 5 à 10% des β thalassémies homozygotes) dans laquelle il existe une synthèse résiduelle de chaînes β , cette forme de la maladie se déclare après la deuxième année de vie. L'anémie est de sévérité variable mais en général bien tolérée et ne nécessite pas ou peu de transfusion [19, 22] ;
- **Les thalassémies mineures :** α ou β , en général asymptomatiques, observée chez le porteur sain ou hétérozygote et que l'on peut évoquer devant une pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome et qui nécessitent toutefois d'être dépistées en vue d'un éventuel conseil génétique [22].

Le tableau 1 résume les principales caractéristiques biologiques des principales thalassémies

| | Génotype | Répartition géographique | Traduction biologique | Electrophorèse de l'Hb |
|----------------------------------|---|--|--|--|
| Syndromes thalassémiques majeurs | β_0 thalassémie homozygote (Maladie ou anémie de Cooley) | Bassin méditerranéen Asie du sud et de l'est Moyen Orient | Hb : <7 g/dL, VGM 60-65 fL | Hb A1 : 0%, Hb F 98 %, Hb A2 = 2 % |
| | α thalassémie 4 gènes atteints $--/--$ | Asie du Sud Est, Chine | Hb : 2-6 g/dL, VGM 100-120 fL | Hb Bart 's (γ_4) = 80 %, Hb H (β_4) = 10%, Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) = 10 % |
| Thalassémies intermédiaires | α thalassémie 3 gènes atteints $\alpha--$ (HbH) Hb Constant Spring | Asie du Sud Est, Chine, Bassin méditerranéen | Hb : 6-10 g/dL, microcytose. | Hb H (β_4) = 10-30 %, Hb A : 70-90 % Hb A2 : diminuée |
| | β_+ thalassémie homozygote | Afrique | Hb : 7,5-9 g/dL, microcytose | Hb A1 : 35-68 %, Hb F = 30-60 %, Hb A2 = 2-5 % |
| | Lepore homozygote | | | Lepore 30%; Hb F : 70 %, Hb A2 : 0 % |
| | Lepore β thalassémie | | | Lepore 15 %, Hb F : 84 %, Hb A2 : 1 % |
| | HbE/ β thalassémie (16) | Asie | Hb : 6-9,5 g/dL, microcytose | Hb A1 = 0%, Hb F = 35 %, Hb E = 65 % |
| Thalassémies mineures | α_+ thalassémie homozygote ($\alpha/\alpha-$) | | | |
| | α_0 thalassémie hétérozygote ($--/\alpha\alpha$) | Afrique équatoriale, Antilles, Asie du Sud Est, Bassin Méditerranéen | Pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome | Hb A2 diminuée ou normale |
| | α_+ thalassémie hétérozygote ($\alpha\alpha/\alpha$) | | | |
| | β thalassémie hétérozygote | Bassin méditerranéen Asie du sud et de l'est Moyen Orient, Afrique de l'Ouest Antilles | Pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome | Hb A2 augmentée |
| | $\beta\delta$ thalassémie Persistance héréditaire d'HbF | | | |
| | Hb Lepore hétérozygote | Bassin méditerranéen | | |

Tableau 1 : Principales anomalies de l'Hb, origines géographiques, traduction biologique [22].

1.2. Anomalies qualitatives ou hémoglobinoses

Ce sont les anomalies de structure de l'une des chaînes α ou β de l'Hb. Il existe plusieurs variétés d'hémoglobinoses, la majorité est asymptomatique et elle se localise essentiellement sur la chaîne β . Elles peuvent être classées en 4 groupes [15] :

- Les mutants qui sont à l'origine de problèmes de santé publique majeurs. Il s'agit surtout des HbS et des HbE.
- Les variants plus rares, mais présents dans les populations où l'HbS a une forte prévalence. C'est le cas des HbC, O-Arab et D-Punjab ;
- Les variants rares, à l'origine de désordres hématologiques variés : Hb instables, Hb hyperaffines, Hb hypoaffines et l'HbM ;
- Les polymorphismes ou les mutations privées, habituellement totalement silencieux sur le plan clinique, ils ont été découverts lors d'études systématiques de population ou parce qu'ils interfèrent avec le dosage de l'Hb glyquée [23].

1.2.1. Hémoglobinoses C

L'HbC est un mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 6 est remplacé par une lysine. La présence de la lysine dans la chaîne polypeptidique entraîne le remplacement de deux charges négatives par deux charges positives [12]. Ainsi, les hématies contenant de l'HbC sont des cellules partiellement déshydratées et de petite taille qui provoque l'augmentation de la concentration en Hb entraînant la formation des cristaux intra-érythrocytaires. Cette forte concentration hémoglobinique rend compte de la sévérité de l'hétérozygotie composite « HbS / HbC » [24].

Les sujets hétérozygotes sont cliniquement asymptomatiques mais les homozygotes présentent une anémie hémolytique chronique modérée et bien supportée [25]. Le tableau résume les caractéristiques cliniques et biologiques des différentes formes génétiques de l'hémoglobine C.

| Statut génétique | Expression clinique | Diagnostic biologique | | | | |
|--|--|--|---------------|--|---------|----------------------|
| | | NFS | Etude de l'Hb | | | |
| | | | HbA (%) | HbC (%) | HbF (%) | HbA ₁ (%) |
| Hémoglobine C hétérozygote | Asymptomatique | Normale, parfois discrètement microcytaire | 60-65 | 35-40 | < 1 | < 3 |
| Hémoglobine C hétérozygote et α -thalassémie associée | | Microcytose sans carence martiale associée | 60-75 | 30 et 35 (1 seul gène α délété) 25-30 (2 gènes α délétés) | < 1 | < 3 |
| Hémoglobine C homozygote | Anémie hémolytique chronique modérée <u>Mécanisme</u> : cristallisation de l'HbC -> déshydratation cellulaire et moindre déformabilité des hématies | Anémie (Hb > 8g/dl) microcytaire CCMH \uparrow (38 %) cellules cibles++ microsphérocytes | 0 | > 90 | < 3 | < 3 |

Tableau 2 : caractéristique clinique et biologiques des différentes formes génétiques de l'hémoglobine C [26].

1.2.2. Hémoglobine E

Elle résulte d'une mutation faux sens du codon 26 du gène β -globine remplaçant un acide glutamique par une lysine [27]. La mutation modifie la séquence nucléotidique au voisinage du site normal d'épissage et dévoile ainsi un site d'épissage cryptique, normalement non utilisé. Ce dernier décale le cadre de lecture et conduit ainsi à rencontrer précocement un signal de terminaison qui dévie une partie de l'ARNm vers une maturation anormale, aux dépens de la production d'ARNm normal [8, 24]. Ainsi l'HbE est responsable d'un syndrome thalassémique, c'est-à-dire d'un déficit de synthèse de l'une des chaînes de globine [24].

L'hémoglobine E responsable, à l'état homozygote, d'une anémie modérée en règle générale bien tolérée [8].

Le tableau 3 résume les caractéristiques cliniques et biologiques des différentes formes génétiques de l'hémoglobine E.

| Statut génétique | Expression clinique | Diagnostic biologique | | | | |
|--|---------------------------------------|--|---------------|--|---------|-----------------------|
| | | NFS | Etude de l'Hb | | | |
| | | | HbA (%) | HbE (%) | HbF (%) | HbA _{1c} (%) |
| Hémoglobine E hétérozygote | Asymptomatique -> thalassémie mineure | Normale ou microcytose ou discrète anémie | 70-75 | 25-30 | <1 | * |
| Hémoglobine E hétérozygote et α -thalassémie associée | Asymptomatique => conseil génétique | Microcytose discrète anémie | 80-75 | 20 et 25 (un seul gène α délété) < 20 (deux gènes α délétés) < 10 (trois gènes α délétés) | <1 | * |
| Hémoglobine E homozygote | Asymptomatique -> thalassémie mineure | Normale ou pseudoloppyglobulie microcytaire hypochrome ou anémie microcytaire hypochrome modérée | 0 | > 85** | < 15** | * |

Le tableau 3 : les caractéristiques cliniques et biologiques des différentes formes génétiques de l'hémoglobine E [26].

*: en CL-EC, l'HbE coéluant avec l'HbA₂, celle-ci n'est pas dosable

** : de grandes variations peuvent être observées et il est indispensable d'interpréter les résultats en fonction du contexte clinique et familial pour discuter l'éventualité d'une association

1.2.3. Hémoglobine O-Arab

L'Hb O Arabe correspond à une substitution de l'acide glutamique par une lysine à la 121^e position de la chaîne β -globine [28]. À l'état hétérozygote, elle est asymptomatique. À l'état homozygote, elle est assez bien tolérée mais lorsqu'elle est associée à l'Hb S d'autres hémoglobinopathies, elle peut se présenter sous une forme clinique sévère. En effet, l'Hb O Arabe stabilise la polymérisation intracellulaire de l'HbS et conduit à une falciformation irréversible des GR [28, 29].

1.2.4. Hémoglobine D-Punjab

L'HbD-Punjab, également connue sous les noms de Hb D-Los Angeles, Hb D-North Carolina, Hb D-Portugal, Hb D-Chicago et Hb Oak Ridge est due à une mutation dans le 121^{ème} codon du gène β -globine qui entraîne une substitution de l'acide glutamique de la chaîne β par une glutamine. La forme hétérozygote, habituellement asymptomatique, est la plus répandue alors que la forme homozygote est peu fréquente avec quelques cas d'anémie qui ont été rapportés [16]

1.2.5. Hémoglobines instables

Les hémoglobines instables constituent un groupe particulier d'Hb anormales [24]. La transmission génétique est généralement autosomique dominante et les patients sont hétérozygotes [4]. Sur le plan physiopathologique on distingue :

1.2.5.1. Anomalies moléculaires

1.2.5.1.1. Fragilisation des interactions hème-globine

- Substitution qui introduit dans la poche de l'hème un groupe polaire à la place d'un groupe non polaire (Hb Bristol b67 [E11] Val→Asp);
- Délétions ou substitutions qui modifient directement les liens entre globine et hème (Hb Gun Hill b91 [F7]-b95 [FG2] Leu-His-Cys-Asp-Lys → 0) ;
- Substitution de l'histidine proximale (Hb Saint- Etienne b92 [F8] His →Gln) ou de l'histidine distale (Hb Zurich b 63 [E7] His →Arg) qui empêche la fixation de l'hème [4].

1.2.5.1.2. Mutations qui interfèrent avec la structure secondaire

Est due à l'introduction d'un acide iminé comme la proline à la place d'un acide aminé. La proline ne peut participer à la structure d'hélice alpha en dehors des trois premières positions de l'hélice. Environ 10 % des Hb instables sont dus à ce type de mutation. (Hb Genova b28 [B10] Leu →Pro) [4];

1.2.5.1.3. Mutations qui interfèrent avec la structure tertiaire

Toute substitution introduisant, soit des groupes polaires à l'intérieur de la poche de l'hème, soit des résidus non polaires moins encombrants stériquement (Hb Hammersmith b42 [CD1] Phe →Ser) [4] ;

1.2.5.1.4. Mutations qui interfèrent avec la structure quaternaire

Provoque des altérations au niveau des contacts entre chaînes hétérologues, particulièrement les mutations dans les contacts $\alpha 1 \beta 1$ (Hb Philly b35 [C1] Tyr → Phe) [4] ;

1.2.5.2. Hémoglobines hyperinstables

L'anomalie structurale de ces Hb instables est souvent localisée sur le 3^{ème} exon de la chaîne β . Elles sont rapidement détruites dans l'érythrocyte avec, comme conséquence, un syndrome thalassémique dominant [11].

1.2.5.3. Formation d'hémichromes et de corps de Heinz

Les Hb instables s'auto-oxydent en méthémoglobines anormales. Les hémichromes sont des dérivés de cette méthémoglobine instable dans laquelle la sixième position de coordination du Fe^{+++} est occupée par un résidu d'acide aminé de la globine : ils sont générés lorsque l'hème quitte sa poche et vient se fixer à un autre endroit de la globine qui a subi une dénaturation. Ils précipitent ensuite sous forme de corps de Heinz intraérythrocytaires [4].

1.2.5.4. Conséquences sur la fonction oxyphorique

En cas de mutation se situant près de la poche de l'hème, une altération de la fonction oxyphorique de l'Hb anormale peut s'ajouter à l'instabilité : c'est ainsi que l'affinité de la chaîne mutée pour l'oxygène peut être augmentée (Hb Köln) ou diminuée (Hb Hammersmith). L'anémie hémolytique est le signe clinique majeur, fréquemment accompagnée d'hépatosplénomégalie et d'ictère [4].

1.2.6. Hémoglobines anormales

1.2.6.1. Hémoglobines anormales à haute affinité

Les Hb hyperaffines pour l'oxygène représentent un autre type d'Hb anormales rares [27]. Ces mutations n'ont été décrites qu'à l'état hétérozygote, la forme homozygote étant probablement létale. Ceci résulte soit d'une stabilisation de la forme R, soit d'une déstabilisation de la forme T. Les patients présentant une Hb hyperaffine avec érythrocytose ne rencontrent en général pas de complication clinique mais peut engendrer une hyperviscosité sanguine [4].

1.2.6.2. Hémoglobines anormales à affinité diminuée

Ces mutants engendrent de la cyanose, présente dès la naissance chez les nouveau-nés porteurs d'une mutation de la globine α . Peu de variants de ce type ont été décrits [4].

1.2.7. Hémoglobine M

Une méthémoglobinémie peut être constitutionnelle ou acquise. Parmi les causes constitutionnelles, on distingue, d'une part, les déficits enzymatiques en NADH-cytochrome B5-réductase, d'autre part, les anomalies de structure de l'Hb correspondant à l'hémoglobinose M [30]. Quatre des hémoglobines M décrites sont dues à une mutation de l'histidine distale ou proximale, remplacée par une tyrosine ; pour la cinquième, l'HbM Milwaukee, la valine en position $\beta 67$ est remplacée par un acide glutamique. Toutes les mutations décrites stabilisent l'atome de fer de l'hème dans son état oxydé Fe^{3+} induisant la formation d'une méthémoglobine anormale dont le spectre est différent de celui de la méthémoglobine A non mutée [4]. Les patients porteurs d'une HbM présentent une pseudocyanose qui doit être différenciée de la cyanose due à un taux de désoxyhémoglobine supérieur à 5 g/dl [4].

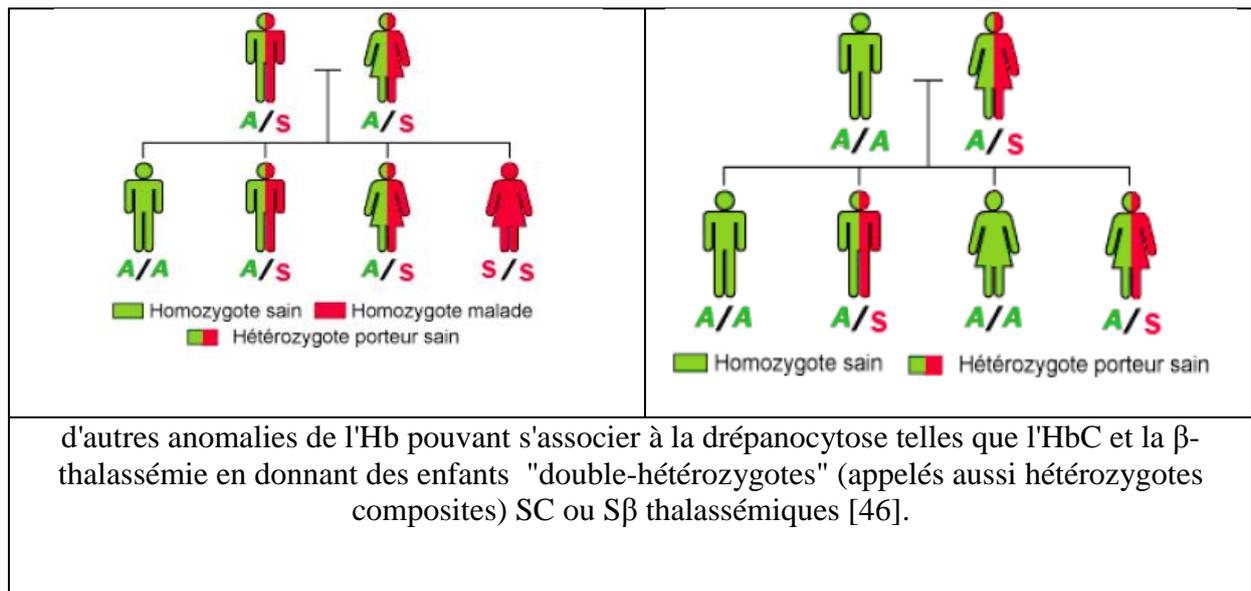
Enfin, notons qu'il existe également de nombreuses formes où sont associées anomalies qualitatives et quantitatives des chaînes de globine, comme c'est le cas par exemple pour les hémoglobinopathies de type $S\beta^0$ ou $S\beta^+$, ou les HbE associées à des α - ou β -thalassémies dans le Sud-Est asiatique. Les anomalies hématologiques qui résultent de ces associations sont, selon le cas, soit aggravées, soit minorées [18].

Annexe II : La répartition géographique de l'hémoglobine S dans le monde [38].

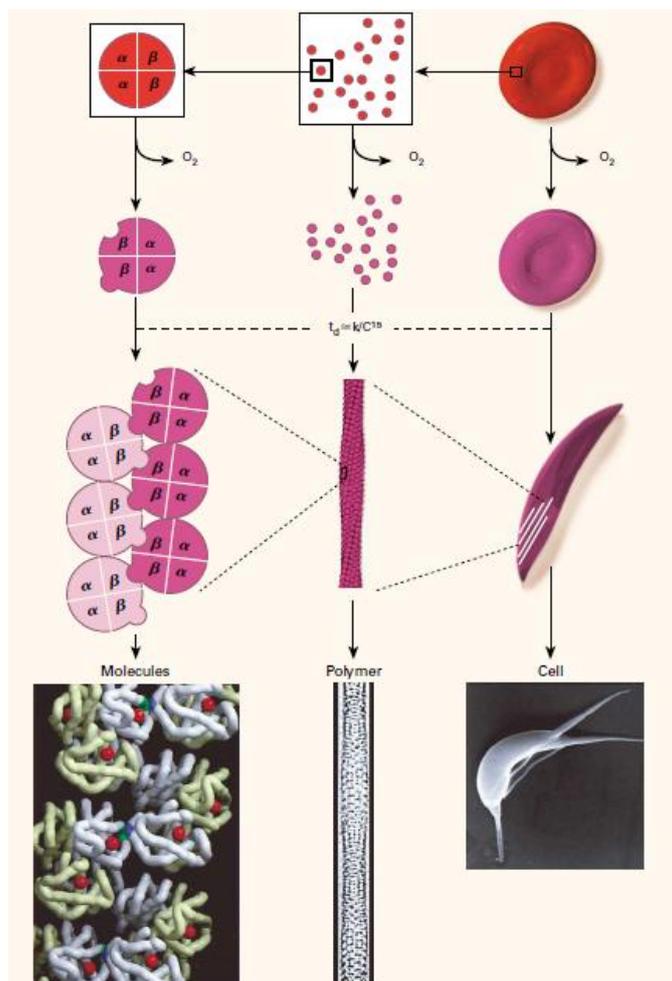


Annexe III : Transmission de la drépanocytose

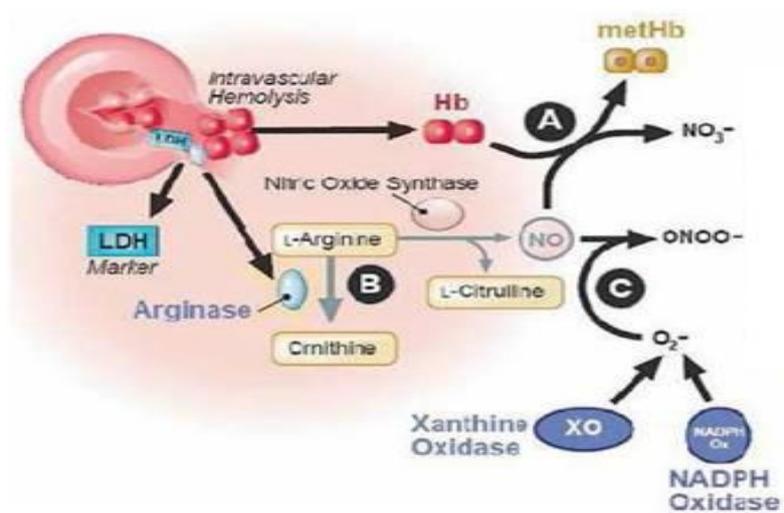
| | |
|---|---|
| <p>Lorsque l'un des parents est homozygote SS et l'autre indemne de la tare AA, tous les enfants issus de ce couple seront porteurs du trait ; 100% d'hétérozygotes AS [36].</p> <p> ■ Homozygote sain ■ homozygote drépanocytaire ■ ■ Hétérozygote porteur sain </p> | <p>Lorsque l'un des parents est homozygote SS et l'autre hétérozygote AS, les 50 % des enfants issus de ce couple seront porteurs AS, tandis que les autres 50 % seront malades SS [36].</p> <p> ■ Homozygote sain ■ homozygote drépanocytaire ■ ■ Hétérozygote porteur sain </p> |
| <p>Lorsque les deux parents sont AS, on aura 50% des enfants porteurs du trait AS, 25 % de ceux-ci seront normaux AA, le reste 25 % seront drépanocytaires SS [36].</p> | <p>Lorsque l'un des parents est AS et l'autre indemne, ce couple peut donner des enfants normaux AA mais 50% de ceux-ci risquent d'être porteurs du trait AS [36].</p> |



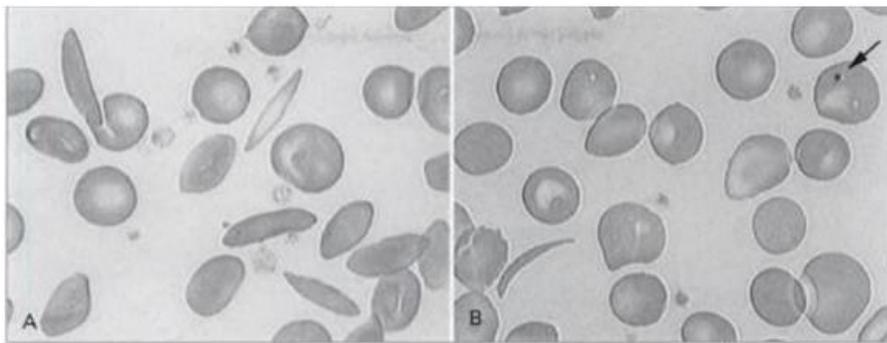
Annexe IV : La polymérisation de l'HbS et la formation de drépanocyte [57].



Annexe V : La perturbation du métabolisme de NO par l'hémolyse et ses conséquences [69].



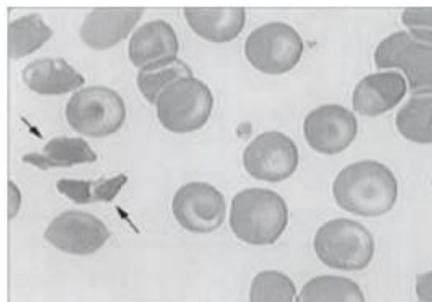
Annexe VI : Frottis sanguins de deux patients SS mettant en évidence de multiples anomalies érythrocytaires associées à un nombre variable de drépanocytes [34]



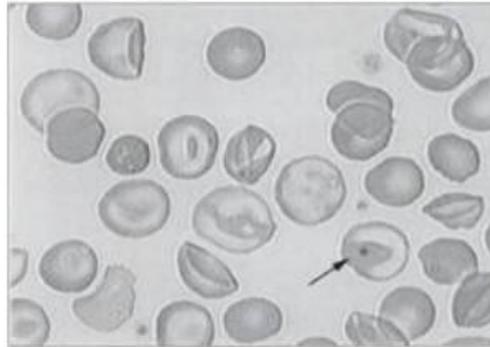
A : Nombreux drépanocytes, polychromatophilie (reflet de l'hyperréticulocytose).

B : Rares drépanocytes (un sur le cliché), anisocytose, polychromatophilie, corps de Howell-Jolly qui témoigne de l'asplénie fonctionnelle

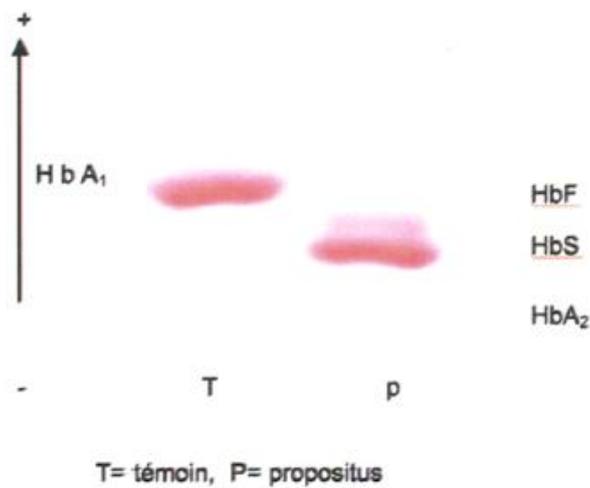
Annexe VII: Frottis sanguin d'un patient hétérozygote composite SC montrant des cellules cibles et deux hématies déformées par un cristal d'HbC [33].



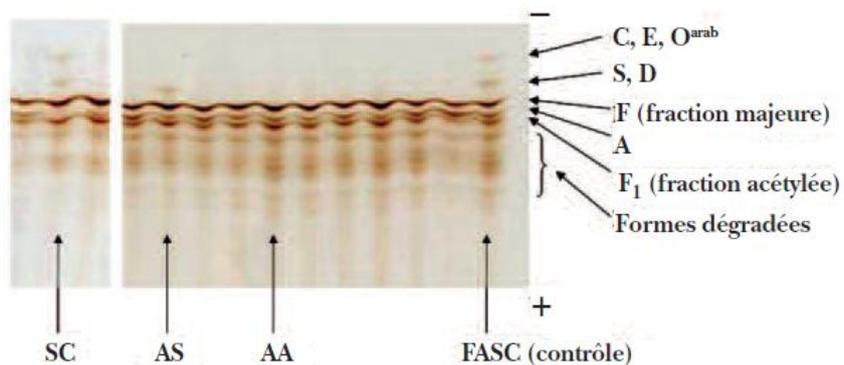
Annexe VIII : Frottis sanguin d'une hétérozygotie composite $S\beta^0$ thalassémie avec de nombreuses anomalies morphologiques érythrocytaires : anisocytose, anisochromie, codocytes (en forme de cloche), cellules cibles, un corps de Howell-Jolly [34]



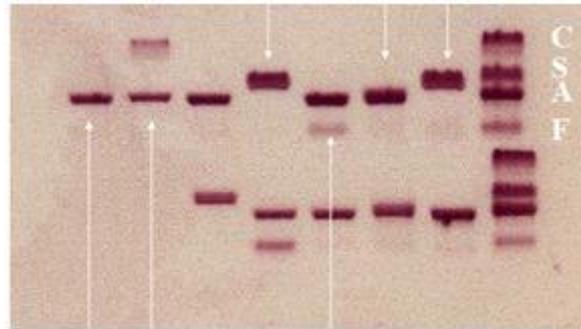
Annexe IX : Profil électrophorétiques d'un patient drépanocytaire homozygote adulte sur acétate de cellulose à pH alcalin [92].



Annexe X : Analyse par isoélectrofocalisation : exemple du dépistage néonatal [3].



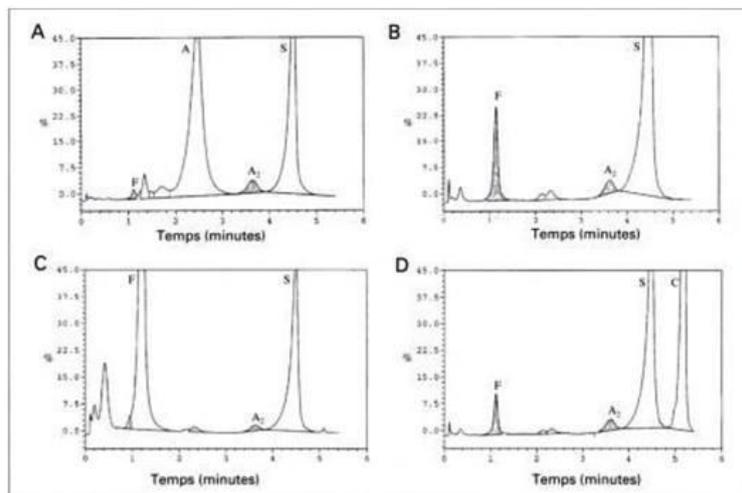
Annexe XI : Electrophorèse citrate agar [90].



Annexe XII : Résultat du test de solubilité de l'hémoglobine S (test d'Itano) [27].

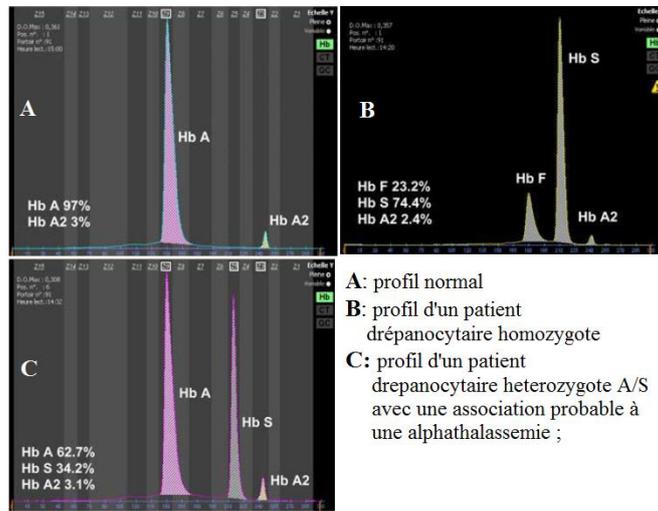


Annexe XIII : Profils en chromatographie liquide haute performance sur colonne échangeuse de cations [34].

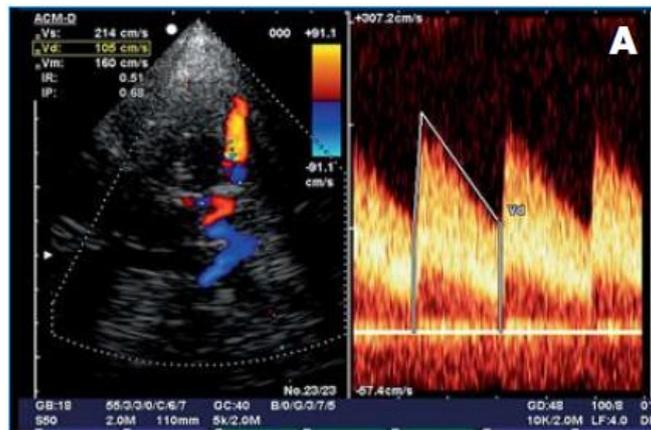


A : Profil AS, B : profil SS, C : profil S β , D: profil SC.

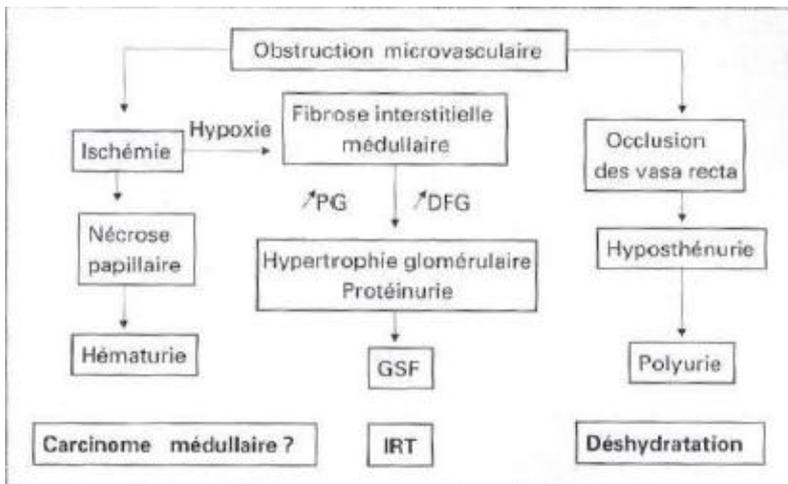
Annexe XIV : Quelques profils faites par l'électrophorèse capillaire (EC) [94].



Annexe XV : DTC systématique à l'âge de 7 ans chez un enfant drépanocytaire Hb SS sans antécédent d'AVC elle montre, par voie temporale droite une augmentation de la vitesse (160 cm/s) pouvant correspondre à une augmentation de débit [99].



Annexe XVI : Algorithme étiologique des lésions rénales dans la drépanocytose [53].



PG : pression glomérulaire
 DFG : débit de filtration glomérulaire
 GSF : glomérulosclérose segmentaire et focale
 IRT : insuffisance rénale terminale

Fiches d'enquête

N° de fiche : Nom : Prénom : Sexe : Age : Origine :

Type de syndrome : SS : SC : Sβ :

Suivi en pédiatrie :

Enquête familiale : Consanguinité : Phénotype père : Phénotype mère :

Motif de la visite médicale : -Début de la consultation :

-Nbr de consultation :

Signes cliniques :

-Signes fonctionnels : Toux : Céphalée : Boiterie : Asthénie :

Dyspnée : Douleurs : BEG : Hyperthermie :

-Signes physiques : PCM : Subictère conjonctivale : Hépatomégalie :

SPMG : I : II : III : IV : V :

Splénectomie :

Complications :

Aigues :

Chroniques :

Complications aiguës :

Anémie aiguë : Nbr d'épisode par année :

Hb plus basse :

Infections : Nbr d'épisode par année :

Inf urinaire : Sd grippal : Inf pulmonaire :

Angine : Autres :

Les CVO :

CVO douloureuses :

◆ Crises ostéoarticulaires :

Siège : Mbr < : Mbr > : Epaule : Coude : Hanche : Genou : Jambe :

Cheville : Poignet : Bassin : Dos : Lombaire : Rachis : Thorax :

Autres :

Nbr d'épisode par année :

Duré de la crise :

◆ Douleurs abdominales :

Nbr d'épisode par année :

Les accidents vaso-occlusifs :

◆ Priapisme : Nbr d'épisode par année :

◆ STA : Nbr d'épisode par année :

◆ AVC : Nbr d'épisode par année :

Complications chroniques :

Atteinte ostéoarticulaire : Nécrose aseptique de la tête humérale :

Nécrose aseptique de la tête fémorale :

Atteinte rénale : Néphropathie : Nécrose papillaire : Hématurie macro :

Atteinte hépatobiliaire : Lithiase biliaire : Hépatopathie :

Atteinte pulmonaire : Atteinte cardiaque : Ulcère de jambe :

Retard staturo-pondéral : Rétinopathie : Complications neurologiques :

Prise en charge :

◆ Traitement en ambulatoire :

-Traitement préventif :

Prévention d'infections : Vaccin antipneumococcique : Vaccin antiHBS :
Vaccin antigrippale : Antibioprophylaxie :
Penicilline V
Pénicilline G

Prévention d'anémie : Acide folique :

Autres trt préventifs : Aspégic : Déféroxamine : Déférasirox :
Hydroxycarbamide :

-traitement antalgique : Palier I : Paracétamol : AINS :
Palier II : Codéine : Tramadol :
Autres : Tiémonium : Phloroglucinol :
AIS :

-Traitement d'infection ATB :

-Traitement adjuvant : Hyperhydratation : Alcalisation :

◆ Traitement en hospitalisation :

-Motif d'hospitalisation : Crise osseuse : STA : Priapisme : AVC :
Infection : Autres :

-Service d'hospitalisation : PU : Hématologie : MI : Traumatologie :
HDJ : Autres :

-Prise en charge :

Traitement antalgique : Palier I : Paracétamol : AINS :
Palier II : Codéine : Tramadol :
Palier III : Dérivés morphiniques : Procaïne :
Autres : Tiémonium : Phloroglucinol :
AIS :

Traitement d'infection : Augmentin : Phénicolés : Céphalosporines :
Ampicilline : Amoxicilline : Autres :

Traitement adjuvant : Hyperhydratation : Alcalisation : Oxygénothérapie :

Transfusion sanguine : Echange transfusionnel : Transfusion simple :

Echange transfusionnel :

Indication : Crise osseuse : STA : Priapisme :
AVC : Préopératoire : Grossesse :

Nombre d'échange par année :

Dosage HbS : Avant : Après :

Transfusion simple :

Indication : Anémie :

Grossesse :

Nombre de transfusion par année :

Complications post-transfusionnelles :

Hémolyse post-transfusionnel :

Hématochromatose :

Hépatite :

Paramètres biologiques :

Electrophorèse d'hémoglobine :

HbA :

HbA2 :

HbF :

HbS :

HbC :

FNS

Hb :

Globule blanc :

Plaquettes :