

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**UN Peuple - Un But - Une Foi**

UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

N° .....

## THESE

**Profil épidémiologique, biologique et spectre des complications  
chez les drépanocytaires de 50 ans et plus au Centre de Recherche  
et de lutte contre la Drépanocytose (CRLD)**

Présentée et soutenue publiquement le 28/01/2023 devant la faculté de  
Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

**Par: M. Sory Ibrahim TARRE**

**Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine  
(Diplôme d'Etat)**

## Jury

**Présidente : Pr. KAYA Assétou SOUKHO**

**Membre : Pr. Djibril SY**

**Co- Directeur : Dr. Boubacar Ali TOURE**

**Directeur : Pr. Mounirou BABY**

# **DEDICACE ET REMERCIEMENTS**

## **Dédicace**

Pour qu'un rêve puisse se réaliser, il faut deux conditions :

- La première, c'est d'avoir une grande capacité de rêver ;
- La seconde, c'est la persévérance c'est-à-dire la foi dans le rêve.

C'est avec humilité que je reconnais ce que je dois :

- A Dieu ALLAH : Gloire et pureté à lui.

Au nom d'ALLAH le tout miséricordieux, le très miséricordieux. Louange à ALLAH, le Seigneur de l'univers, l'Être suprême, l'éternel, le transcendant, le créateur incréé de tout, à qui nous appartenons et vers qui nous retournerons, l'omniscient, l'omnipotent qui par sa miséricorde, nous a permis de réaliser cette œuvre. Que ses noms soient les plus exaltés.

Seigneur ALLAH, le très miséricordieux, le protecteur de celui qui cherche la protection, la gloire de l'espoir, le gardien de l'humanité.

Vous qui nous procurez la sagesse, la sagesse qui brille et qui ne se flétrit pas.

La sagesse qui se laisse voir aisément par ceux qui l'aiment et trouver par ceux qui la cherchent ; elle devance ceux qui la désirent en se faisant connaître la première.

La sagesse qui nous aide à combattre l'opulence qui attriste et assèche le cœur de l'homme.

La sagesse qui nous apprend à connaître les tendances et les instincts que nous portons en nous et savoir les hiérarchiser et les dominer à notre profit.

La sagesse qui nous permet de conserver la clairvoyance dans un monde hypertrophié et hémiplégique.

La sagesse qui nous apprend à nous connaître par une introspection régulière. Car se connaître, c'est avoir les moyens de se gouverner sans passion, c'est aussi avoir une personnalité qui nous permet de réfléchir sur nos actes sur les motifs secrets de notre conduite et cela avec une dose d'objectivité.

Oh, vous seigneur, vous qui avez permis de voir ce beau jour nous nous prosternons devant vous pour implorer votre bénédiction afin que la sagesse pèse sur nos vérités ici-bas.

Seigneur merci pour tout ce qui arrive dans notre vie, particulièrement en ce jour béni où je m'apprête à faire un pas décisif dans ma vie. Aujourd'hui, j'ose vous demander l'esprit, non pas celui de gouverner mais, celui d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans le plus grand respect des principes fondamentaux de la vie.

A son Prophète Mohamed (paix et salut sur lui)

« Apprend du berceau jusqu'à la tombe » telle était une de tes paroles qui nous a donné le goût de l'apprentissage.

Nous te témoignons notre respect et notre gratitude pour ce que tu as fait pour l'humanité.

A mon beau PAYS : le MALI

En ces moments difficiles que tu traverses ; tu me fais vivre néanmoins cette émotion et cette joie qui hypertrophie mon cœur. J'espère que ces crises ne vont jamais ébranler tes fondements.

Que Dieu te bénisse !

A ma famille,

“A l'honneur de la continuité de la vie, souvenirs du passé, joies du présent et espoir d'avenir”.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

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 réalisé.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

A mon Père SOULEYMANE TARRE

Papa idéal que vous soyez, ce travail est celui de vos fils à votre image. « On reconnaît l'arbre à ses fruits »

Vous êtes l'initiateur de ce travail, vous avez été pour nous un exemple de courage et de justice. N'est-ce pas Euripide qui disait : « Le juste est celui qui vit pour son prochain ».

Vous nous avez appris le sens de l'honneur, de la dignité, du moral, du pardon, du partage et du travail bien fait.

Père, âme généreuse au service de la dignité et de la fraternité des hommes.

Vous qui avez un cœur fier et bon ensemble,

Vous qui avez un esprit ouvert au dialogue et à la tolérance,

Vous qui avez une voix porteuse de l'espérance des opprimés,

Vous qui rêvez d'un monde de justice et de paix : la justice et la paix étant ces remèdes qui permettent le consensus dans une société plurielle mais unie autour d'un destin commun.

Vous qui refusez les succès illusoire de la violence parce que tout simplement vous pensez que la violence est aussi inefficace qu'immorale ; inefficace car elle engendre un cercle infernal aboutissant à l'anéantissement général de la société ; immorale car elle se veut humilier l'adversaire et non le convaincre. Elle détruit la communion et rend impossible la fraternité.

Vous qui croyez en la force de l'amour et à la douceur du pardon.

Que cette thèse nous offre l'occasion de nous rendre encore plus digne de vous.

Vous avoir auprès de nous sera toujours notre plus grand réconfort.

Que Dieu vous donne longue et heureuse vie.

A ma mère SAFIATOU KOUMARE

Berçant mon arrivée terrestre de votre dernière chaleur lourde, Vous nous faites voir ce beau monde à travers nos sens encore clos.

Puis je nous empêcher de vous dire merci ?

Votre générosité, votre amour pour votre prochain, votre bonté sans limite, votre courage indéfectible, votre prudence et votre modestie, votre humilité et votre gratitude ont beaucoup contribué à la stabilité de notre famille. Notre amour pour vous est si fort qu'on ne peut le vaincre, si haut qu'on ne peut le surmonter, si profond qu'on ne peut le sonder, si vaste qu'on ne peut le contourner.

Ceci est un petit message pour vous dire que tournent des pages, ces pages sont des années pendant lesquelles vous nous avez bercé et aimé. Vous nous avez appris la vie et grâce à vous nous en sourions. Vous nous avez donné la force que nous n'avions jamais imaginée et le courage que l'être humain ne peut avoir. Vous nous avez fait comprendre qu'on ne peut pas tout avoir dans la vie. Que la vie soit difficile et que le bonheur n'est pas facile à trouver. Cependant vous nous avez montré le bonheur. Vous nous avez rassuré que les douleurs dans la souffrance nous rendaient toujours meilleur. De votre affection, nous ne pouvons-nous surpasser. De votre amour est née notre personnalité. Près de vous ; nous menons une vie de paradis.

C'est notre tour de vous offrir une passiflore car vous étiez éveillée à nos côtés nuits et jours.

Au milieu de ce récit, nous tempérons et nous prenons une seconde pour vous dédier ce poème intitulé « une maman » :

Des milliers d'étoiles dans le ciel,

Des milliers d'oiseaux dans les arbres,

Des milliers de fleurs dans les jardins,

Des milliers d'abeilles sur les fleurs,

Des milliers de coquillages sur la plage,

Des milliers de poissons dans la mer,

Mais seulement et seulement « une maman »

En cet instant solennel du fatidique moment ; il nous plaît d'écrire ce petit passage pour vous dire un grand merci. Ce travail est l'aboutissement des

sacrifices que vous avez consentis à notre égard afin que nous progressions dans nos études. Nous tombons en admiration devant la bonté de votre cœur à nulle pareille.

L'évènement que nous célébrons aujourd'hui vous est entièrement dédié. Sachez que nous vous garderons éternellement dans notre cœur. Vous avoir auprès de nous sera toujours notre plus grand réconfort.

Puisse ALLAH le très miséricordieux vous garantir une longue et heureuse vie à nos côtés.

Cher Père, Chère Mère sachez que désormais la plume est rangée et l'encre des pages desséchée. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A la mémoire des regrettés feus OUMAR TARRE, GAOUSSOU TARRE, BADRA TARRE, AMADOU TARRE,

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

A mes frères : SINALY TARRE, ABDOULAYE TARRE,

Vos aides et vos soutiens ont été pour moi une source de courage et de confiance qu'il me soit permis aujourd'hui de vous témoigner mon profond amour et ma grande reconnaissance. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, et vous aide à réaliser tous vos vœux.

Sachez que l'histoire avance grâce aux défis et au courage.

Les gens qui réussissent sont ceux qui relèvent les défis. Parce que nous sommes jeunes, nous sommes pleins de confiance et à cause de cette confiance nous devons être courageux. La jeunesse aime l'aventure et ne craint pas les échecs. Quelqu'un qui entreprend quelque chose avec crainte a déjà perdu sa jeunesse. Restons toujours unis car c'est ensemble que brulerons du feu de l'œuvre

accomplie. Nous devons constamment nous développer et grimper vers des sommets plus élevés afin de satisfaire ces désirs d'accomplissement, confiance, esprit combattif, courage, accomplissement, vitalité, pionnier, passion tous ces mots appartiennent à la jeunesse. La jeunesse n'a pas de place pour des mots tels que mesquinerie, faiblesse, paresse, échec, désespoir, découragement, "soumission".

La jeunesse ne marque pas seulement le passage de l'enfance à l'âge adulte. Alors ne la considérons pas comme une halte entre deux stations. Il n'est pas exagéré de dire que cette époque de notre vie va très certainement déterminer la qualité et l'orientation du reste de notre existence. Ainsi, relevons des défis et faisons-les avec courage. N'ayons pas peur des échecs et affrontons la vie avec toutes nos forces. Au terme de l'enquête considérez ces lignes comme la traduction de la reconnaissance de tout ce que vous avez consenti pour moi durant ces longues années de vie étudiante au POINT-G.

A ma FEMME SOUNKOURA KONATE

Je suis convaincu que des femmes comme toi sont rares de nos jours, merci pour tout le soutien apporté à la réalisation de ce travail. Je remercie le ciel de t'avoir mise sur mon chemin. Qu'ALLAH réalise nos vœux.

A tous mes Oncles et Tantes (KOUMARE, DAGNON)

Recevez ici l'expression de ma sincère gratitude pour toutes vos sollicitudes.

A tous mes cousins et cousines (KOUMARE, DAGNON)

Par la présente permettez-moi d'afficher mon attachement au lien sacré du cousinage. Merci pour toutes les considérations à mon égard. Que Dieu vous bénisse.

**Mention spéciale :**

PROFESSEUR SALIA COULIBALY

BADRA ALIOU MAIGA

TOUTES LES EQUIPES DU CHU PROFESSEUR BSSK

Vous avez contribué à notre marche en avant dans cette étude et pour paraphraser quelqu'un je dis que « la marque d'un mérite extraordinaire est de voir que ceux qui l'envient le plus sont contraints de le louer » vous étiez là à chaque fois qu'on avait besoin de vous. C'est le moment où à jamais de vous dire que j'ai surtout été touché par votre générosité et votre gentillesse qui effacent toute frontière. Sachez que la bonté de votre cœur restera gravée dans ma mémoire. Excusez aujourd'hui mon incapacité de ne point pouvoir entreprendre une description plus grandiose de vos qualités qui n'ont d'égale que votre personnalité. Que Dieu vous récompense au centime près.

A Oncle KARIM KOUMARE

Votre aide, vos conseils et votre compréhension m'ont été précieux. Quoi que je puisse dire, je ne saurai exprimer mes sentiments de reconnaissance et de respect à votre égard. Puisse Dieu tout puissant, vous procurer une longue et heureuse vie pleine d'amour et de succès. Merci pour tout, je n'oublierai jamais.

A tout le personnel du Centre de Recherche et de lutte contre la drépanocytose

Un seul mot : MERCI. Il me plaît en cet instant solennel de vous inviter à jouer avec ce mot en prenant :

M= comme Meilleur ; E= comme Excellent ; R= comme Rare ; C= comme CRLD ; I= comme Impeccable

En résumé je dis tout simplement que vous constituez l'une des rares structures de recherche avec un personnel aussi meilleur qui réalisent des travaux scientifiques impeccables aboutissant à des excellents résultats au sein du « CRLD ».

A mon ami Moussa DIALLO et à toute sa famille

Que l'écriture s'accomplisse !

Cher ami, Frangin "petit" sans prétention, vraiment sans prétention aucune, vous dit merci.

Merci pour ces moments de complicité, merci pour votre soutien pendant les moments difficiles. Que Dieu vous protège "FULAKAINI" et Famille.

## **Remerciements**

Tout d'abord, la tâche me revient en ce jour de remercier très sincèrement toutes les personnes de bonne volonté qui de loin où de près ont contribué à la réalisation de ce travail. Je ne saurais jamais énumérer de façon exhaustive les parents, les amis (es), les connaissances, les collègues et les maîtres qui m'ont apporté leurs soutiens moraux, matériels et scientifiques tout au long de mon parcours scolaire et universitaire. Qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude.

A la direction et le corps enseignant de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS). Merci pour la qualité de l'enseignement reçu.

A la direction et tout le personnel du CRLD, pour la qualité de l'encadrement que vous offrez aux thésards.

Dr IBRAHIM KEITA BIOSTATICIEN, Dr MODY COULIBALY, Dr DRISSA DIABATE, Dr KANTA MARIAM, Dr TRAORE AISSATA

Malgré vos multiples occupations, vous n'avez ménagé aucun effort pour donner à cette œuvre une valeur scientifique. Nous vous remercions pour l'amour du travail et de la recherche que vous nous avez inculqué. Vous avez été pour nous plus que des encadreurs.

A M. JEAN PIERRE KONATE, M. BENGALY, M. ADAMA NIARE, ainsi QU'au reste de l'équipe.

Un immense merci pour le soutien infaillible tout au long de la réalisation de cette thèse, recevez à travers ce travail toute ma profonde gratitude.

Sans trop de commentaire merci pour tout. Que Dieu vous assiste.

Merci pour votre courtoisie et votre détermination pour la réussite de ce travail. Ce travail est aussi le vôtre.

A tous mes ami(e)s et camarades de la 12<sup>ème</sup> promotion du Numerus Clausus : la promotion " FEU Pr MAMADOU DEMBELE

Avec vous j'ai connu la vraie valeur de l'amitié, vous partagerez toujours une partie de ma vie et de mon cœur. Restons unis car c'est ensemble que nous irons

de l'avant. Merci à vous. Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez.

Aux étudiants de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie : Merci pour le soutien.

A la coordination nationale des thésards du Mali et à tous les thésards.

Sans trop de commentaire merci pour tout. Que Dieu vous procure une longue et heureuse vie pleine de succès.

A la population du POINT-G

Merci pour la confiance. Que Dieu vous assiste dans vos actes !

Nous n'oublierons jamais vos consolations et vos conseils de sagesse pendant les moments difficiles. « On reconnaît ses amis pendant les moments difficiles »

Merci pour tout. Que la sagesse de l'Eternel pèse toujours sur vous.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

A tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer. Je ne saurais oublier les soutiens que vous m'avez apportés. Que ce travail soit la récompense de vos efforts déployés.

# **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

**A notre Maître et Présidente du Jury :**

**Professeur Kaya ASSETOU SOUKHO**

- **Professeur titulaire en Médecine interne**
- **Première femme Professeur titulaire de Médecine Interne du Mali**
- **Praticienne hospitalière au CHU du Point G**
- **Coordinatrice du DES de Médecine Interne à la FMOS**
- **Membre de la société Africaine de Médecine Interne (SAMI)**
- **Présidente de la société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA)**
- **Chef du service de médecine interne au CHU de point G**

Honorable Maître,

La spontanéité et l'amour de la profession avec lesquelles vous avez accepté de présider ce jury de thèse nous ont beaucoup marqué. Votre sagesse, votre facilité de transmettre vos qualités d'Homme de science qui n'ont d'égale que votre personnalité fait de vous l'idole de tous. C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme Présidente du jury malgré vos multiples sollicitations. Cher Maître, nous vous souhaitons encore longue vie, pour que nous puissions encore bénéficier de vos expériences.

Que l'Eternel vous donne longue et heureuse vie !

## **A notre Maître et Juge :**

### **Pr Djibril SY**

- **Spécialiste en médecine interne ;**
- **Maître de conférences en médecine interne à la FMOS ;**
- **Diplômé en médecine gériatrique de l'université de Rouen et de Paris VI en France ;**
- **Membre de la société de médecine interne du Mali.**

Cher Maître,

Nous ne cesserons de remercier le seigneur pour avoir mis sur notre chemin un homme aux qualités humaines, académiques et professionnelles rarissimes comme vous.

Votre dynamisme, votre courage, votre modestie, votre abord facile et surtout votre grande culture scientifique font de vous un homme admirable et respectable.

Veillez recevoir ici cher maître, l'expression de nos sentiments les plus respectueux et pleins de reconnaissances.

Puisse Allah le miséricordieux vous assister dans vos entreprises.

**A notre Maître et Co-Directeur de thèse :**

**Dr Boubacar Ali TOURE**

- **Médecin hématologiste ;**
- **Assistant en hématologie à la FMOS ;**
- **Responsable unité consultation et hospitalisation au CRLD ;**
- **Membre de la SAFHEMA (Société Africaine Francophone d'Hématologie)**
- **Membre de la SO.MA. HO (Société Malienne d'Hématologie et Oncologie).**

Cher maître,

Parler de vous nous donne envie de paraphraser Pierre Corneille : « aux âmes bien nées, la valeur n'attend point le nombre des années ». C'est avec beaucoup de patience et de disponibilité que vous avez dirigé ce travail. Vous êtes un exemple du partisan de grand effort et du travail bien fait.

Votre exigence scientifique, votre rigueur dans le travail bien fait, votre disponibilité, vos qualités exceptionnelles de formateur, votre dynamisme, joints à votre enthousiasme font de vous une référence dans le monde de la recherche scientifique. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire et surtout de votre savoir-faire. Soyez rassuré cher maître de notre dévouement et notre grandiose admiration.

Que la sagesse de l'Eternel pèse sur votre parcours.

**A notre Maître et Directeur de thèse :**

**Pr Mounirou BABY**

- **Professeur titulaire d'hématologie ;**
- **Spécialiste en Immuno- hématologie et transfusion sanguine ;**
- **Directeur général du Centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose (CRLD) ;**
- **Ancien Directeur général du Centre National de Transfusion sanguine (CNTS) ;**
- **Ancien Directeur général du CHU Gabriel Touré.**
- **Chevalier de l'ordre national du Mali**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la santé du MALI**

Cher maître,

Vous nous avez fait l'insigne honneur de nous confier ce travail et en suivre l'élaboration avec une grande rigueur scientifique. Votre générosité à transmettre vos connaissances, témoigne de votre engagement à faire de nous des pôles d'excellence en Afrique et dans le monde. Chercheur de renommée internationale, votre probité morale, votre simplicité, votre grande ouverture, votre immense savoir et surtout vos multiples distinctions scientifiques font de vous une fierté légendaire dans l'art médical. Vos grandes qualités humaines, scientifiques et pédagogiques hors pair forcent admiration et respect. Nous vous prions d'accepter cher maître, l'expression de nos sincères remerciements et de notre gratitude éternelle.

Que Dieu vous assiste encore longtemps au service et au secours de vos semblables.

# **SIGLES ET ABREVIATIONS**

% : Pourcentage

ADN : adénosine désoxyribonucléique

AVC : accident vasculaire cérébral

Ca<sup>2+</sup> : Calcium

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CHU : Centre hospitalo-universitaire

Cl<sup>-</sup> : Chlore

CVO : Crise vaso-occlusive

DCD : décédé

Fe<sup>+</sup> : Fer

FMOS : Faculté de médecine et d'odontostomatologie

G: gramme

G6PD : Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

GB : globule blanc

GR : Globules Rouges

h : Heure

HbA : hémoglobine normale A

HbC : hémoglobine C

Hbco : Carboxyhémoglobine

Hbo<sub>2</sub> : Hémoglobine Oxygénée

HbS : Hémoglobine S

Hh : Hémoglobine

HhB : Hémoglobine foétale

HT : hématocrite

HTA : Hypertension artérielle

HU : hydroxyurée

IDR : indice de distribution érythrocytaire

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de Conversion

IgG : Immunoglobine G

J : jour

K<sup>+</sup> : Potassium

KCL : Chlorure de potassium

KFL : Coefficient ultrafiltration

l : Litre

MA : Microalbuminurie

MYE : moyenne

Mg : milligramme

Mg<sup>2+</sup> : Magnesium

mm Hg : millimètre de mercure

NADPH oxydase : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase

NAK-ATPase : Pompe sodium potassium

NFS : Numération formule sanguine

NO : Monoxyde d'azote

NP : Nécrose papillaire

O<sub>2</sub> : Oxygène

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Pression artérielle

Pao<sub>2</sub>: Pression artérielle en oxygène

PCR : polymérase chaîne réaction

PH : Potentiel hydrogène

PL : plaquette

PNN : polynucléaire neutrophile

PO<sub>2</sub> : Pression partielle en oxygène

RAI : Recherche d'agglutinine irrégulière

SDM : Syndrome drépanocytaire majeur

SGC: Guanylatecyclase soluble

Sβ<sup>+</sup>Thal: S beta plus thalassémie

S $\beta$ <sup>0</sup>Thal: S beta zero thalassémie

TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

UNESCO : Organisation des nations unies pour l'éducation, la science et la culture

VGM : volume globulaire moyen

VWF : Facteur von willebrand

## **Liste de tableaux**

<b>Tableau I</b> : Répartition des patients en fonction du niveau d'étude .....	56
<b>Tableau II</b> : Répartition des patients en fonction de la résidence .....	56
<b>Tableau III</b> : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge .....	57
<b>Tableau IV</b> : Répartition des patients en fonction du statut matrimonial .....	57
<b>Tableau V</b> : Répartition des patients en fonction de la profession .....	58
<b>Tableau VI</b> : Répartition des patients en fonction des antécédents médicaux ..	58
<b>Tableau VII</b> : Répartition des patients en fonction de l'âge d'inclusion.....	59
<b>Tableau VIII</b> : Répartition des patients en fonction du nombre de crise par an.	59
<b>Tableau IX</b> : Répartition des patients en fonction des circonstances de diagnostic.....	60
<b>Tableau X</b> : Répartition des patients en fonction des complications aiguës.....	60
<b>Tableau XI</b> : Répartition des patients en fonction des complications chroniques .....	61
<b>Tableau XII</b> : Répartition des patients en fonction des antécédents de transfusions.....	62
<b>Tableau XIII</b> : Répartition des patients en fonction de la consommation de tabac.....	62
<b>Tableau XIV</b> : Répartition des patients en fonction de la consommation d'alcool.....	63
<b>Tableau XV</b> : Répartition des patients en fonction des paramètres de l'hémogramme : .....	65
<b>Tableau XVI</b> : Répartition des patients en fonction des paramètres biochimiques .....	66
<b>Tableau XVII</b> : Répartition des patients en fonction de la prise ou non d'hydroxyurée . .....	67
<b>Tableau XVIII</b> : Répartition des patients en fonction de la durée de prise hydroxyurée.....	67

<b>Tableau XIX :</b> Répartition en fonction du devenir des patients .....	68
<b>Tableau XX :</b> Relation entre de l'âge et le sexe .....	68
<b>Tableau XXI :</b> Relation entre l'âge et le phénotype .....	69
<b>Tableau XXII :</b> Relation entre la survenue des complications aiguës et le phénotype .....	69
<b>Tableau XXIII :</b> Relation entre la survenue des complications chroniques et le phénotype .....	70
<b>Tableau XXIV :</b> Relation entre les paramètres de l'hémogramme et le phénotype .....	71

## Liste des figures

Figure 1 : Répartition géographique de l'hémoglobine S d'après J. Bernard » (Thiero, 2020, p. 26).....	11
Figure 2: Un sujet normal (AA) qui se marie avec un porteur sain (AS) .....	12
Figure 3 : -Un sujet normal (AA) qui se marie avec un sujet malade (SS) .....	13
Figure 4 :-Un porteur sain (AS) qui se marie avec un autre porteur sain (AS) ..	13
Figure 5 : Deux porteurs sains (AS) et (AC).....	14
Figure 6 : Un porteur sain qui marie à un sujet malade .....	15
Figure 7: Un porteur du trait AC qui marie un sujet malade .....	16
Figure 8: Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire .....	18
Figure 9 : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire .....	19
Figure 10: Représentation de l'hémoglobine. ....	21
Figure 11 : Interaction impliquant la valine $\beta 6$ dans les fibres d'HbS . ....	23
Figure 12 : Formation réversible de filaments tactoïdes sous l'effet de la désoxygénation .....	24
Figure 13 : adhésion des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose .....	27
Figure 14: Répartition des patients en fonction du sexe.....	55
Figure 15: répartition des patients en fonction du phénotype drépanocytaire ....	64

## **Table des matières**

INTRODUCTION :	2
OBJECTIFS	4
OBJECTIFS :	5
1. Objectif général :	5
2. Objectifs spécifiques :	5
1. GENERALITES	7
1.1 Définition :	7
1.2 Historique :	7
1.3 Epidémiologie :	9
1.4 Génétique :	11
1.5 Physiopathologie :	16
1.6 Structure de l'hémoglobine :	19
1.7 Anomalie du tonus vasculaire	27
1.8 Le diagnostic	29
1.9 Complications aiguës :	31
1.10 Les complications chroniques :	37
1.11 Les formes cliniques :	44
1.12 Traitement :	45
□ Traitement de la crise drépanocytaire non compliquée :	45
2. . METHODOLOGIE :	51
2.1 Lieu de l'étude :	51
2.2 Description du CRLD	51
2.3 Type d'étude :	52
2.4 Période de l'étude :	52
2.5 Population d'étude :	52
2.6 Critères d'inclusion :	52
2.7 Critères de non inclusion :	52
2.8 Recueil, traitement et analyse des données :	52
2.9 Paramètres étudiés :	53

2.10	Considérations éthiques :.....	53
2.11	Définitions opérationnelles :.....	53
3.	RESULTATS : .....	55
4.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION : .....	73
	CONCLUSION : .....	79
	RECOMMANDATIONS :.....	81
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :.....	82

# **INTRODUCTION**

## **INTRODUCTION :**

La drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, caractérisée par la mutation d'un gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (HbS).

La distribution du gène de cette maladie est bien caractérisée depuis plusieurs années : c'est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde puisque le gène drépanocytaire est retrouvé chez plus de 120 millions de personnes, avec des fréquences plus fortes en Afrique.

En Afrique, elle sévit particulièrement en Afrique Subsaharienne où la prévalence du trait drépanocytaire dans la population générale dépasse parfois 30%. Au Mali environ 12% de la population sont porteurs du trait drépanocytaire et 5000 à 6000 enfants naissent avec un phénotype drépanocytaire majeur par an [1].

La maladie est caractérisée dans son évolution par la survenue de complications aiguës et chroniques. Ces complications sont responsables de morbidité et de mortalité élevée en l'absence de prise en charge spécifique.

Décrite pour la première fois en 1910 et longtemps considérée comme maladie pédiatrique, l'évolution des connaissances et les progrès réalisés dans la prise en charge de la drépanocytose ont permis aux patients d'atteindre l'âge adulte [2]. Cette période de la vie du drépanocytaire est surtout associée au risque de survenue des complications chroniques parfois morbides.

La mise en place des protocoles de prise en charge des drépanocytaires et le recours à certaines thérapeutiques spécifiques ont permis également d'améliorer leur espérance de vie.

Le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose, est un centre spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose au Mali. Il a été créé en 2008 et est fonctionnel depuis 2010. Il assure la prise en charge holistique des malades drépanocytaires. Une étude réalisée en 2015 dans le cadre d'une thèse

d'exercice portant sur les drépanocytaires de plus de 40 ans montre que sur 2099 patients drépanocytaires majeurs, 120 avaient plus de 40 ans (5,17%). Dans ce groupe de patients, les complications chroniques étaient très fréquentes [3]. La population âgée drépanocytaire a été peu étudiée jusqu'à maintenant, comme le souligne Thein. C'est une catégorie de patients encore peu connue, mais en pleine augmentation. Elle présente des spécificités dont la connaissance va permettre à terme des prises en charge plus adaptées.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de la population drépanocytaire âgée de 50 ans et plus suivie au CRLD,

# **OBJECTIFS**

## **OBJECTIFS :**

### **1. Objectif général :**

Décrire les aspects épidémiologiques, biologiques et le spectre des complications chez les drépanocytaires de 50 ans et plus.

### **2. Objectifs spécifiques :**

- Décrire les caractéristiques socio démographiques des patients drépanocytaires de 50 ans et plus.
- Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des patients drépanocytaires de 50 ans et plus.
- Déterminer la fréquence de l'association des complications chroniques de la maladie drépanocytaire chez ces patients.
- Déterminer les pathologies chroniques les plus fréquemment retrouvées.

# **GENERALITES**

## **1. GENERALITES**

### **1.1 Définition :**

La drépanocytose est une hémoglobinopathie due à la présence dans le sang d'une hémoglobine anormale appelée HbS. Cette hémoglobine S résulte du remplacement dans la chaîne  $\beta$ , de l'acide glutamique par la valine en position 6. Ce remplacement est la conséquence d'une mutation au niveau du triplet qui code pour l'acide glutamique. L'hématie se trouve ainsi modifiée tant sur le plan morphologique que fonctionnel en situation de baisse de la tension de l'oxygène dans le sang, avec une durée de vie diminuée : 30 à 60 jours. [4]

### **1.2 Historique :**

#### **1.2.1. Description clinique**

En 1910, le Dr James B Herrick publie en Amérique du Nord la première description clinique de la drépanocytose, chez un patient antillais (Herrick, 1910). Cependant, la maladie était déjà bien connue dans ses manifestations en Afrique et sous plusieurs appellations. Ces appellations renvoyaient toutes, à la notion de douleur : « koloci » en pays mandé (Mali), « kulu-kulu » en langue fon et yoruba (Bénin, Togo, Nigéria), « celimpolo » en myéné (Gabon), etc... La plupart cependant ne sont pas spécifiques et peuvent englober les douleurs arthritiques liées à l'âge autant que certaines pathologies chroniques ressenties au niveau des os.

#### **1.2.2. Description biologique**

Victor E Emmel en 1917, observe le phénomène de falciformation chimiquement induite chez le père d'un enfant atteint et suggère une base génétique à la maladie (Emmel, 1917).

En 1927, Verno Hahn et Elisabeth Gillespie découvrent le phénomène de falciformation en hypoxie et son caractère irréversible (Hahn et al., 1927).

Hale Hamm et Willaim Castle en 1940, rapportent la relation entre la falciformation et l'hyperviscosité sanguine (Ham et al., 1940).

En utilisant la technique d'électrophorèse en veine liquide, en 1949, Linus Pauling met en évidence la présence d'HbS chez les patients drépanocytaires et utilise pour la première fois la terminologie de « maladie moléculaire » (Pauling et al., 1949).

La substitution  $\beta 6\text{Glu-Val}$  est découverte en 1956 par Veron Ingram (Ingram, 1956). Enfin l'année 1960 est marquée par la description de la structure tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine par Max Perutz (Perutz et al., 1960).

La maladie sort de l'ombre dans les années 1960 - 1980 lors de mouvements noirs revendiquant les droits civiques. C'est Fred Hampton, un Black Panther (assassiné en 1969) qui met en place le premier centre de prise en charge des drépanocytaires et de dépistage de la maladie (Cook Country Hospital, Chicago).

En 1986, Marilyn Gaston démontre l'impact positif de la prophylaxie par pénicilline orale chez les enfants drépanocytaires (Gaston et al., 1986).

C'est aussi le début des grandes recherches en thérapeutique en particulier recherche d'inhibiteurs de la polymérisation de la désoxyHbS (1985), mais qui n'aboutiront jamais à des drogues utilisables chez les patients (au moins jusqu'à très récemment (Votano et al., 1985) ;

Première avancée décisive :

Stimulation de la synthèse de l'hémoglobine fœtale par l'hydroxycarbamide (1995) (Charache et al., 1995) ; 1ère greffe de moelle osseuse (1990) (Lucarelli et al., 1990) et la même année, création des premiers modèles animaux transgéniques ; thérapie génique (1er essai en 2007) (Cavazzana-Calvo et al. 2010; Nienhuis, 2008).

Les années 2000 sont marquées par le début d'une reconnaissance internationale de la drépanocytose.

Ainsi, la drépanocytose est déclarée comme priorité de santé publique au monde par l'Union Africaine en 2005 (<https://archives.au.int/handle/123456789/218>),

l'UNESCO puis l'OMS en 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/1727>) et les Nations Unies en 2008(<https://www.un.org/press/en/2008/ga10803.doc.htm>). Plusieurs programmes de dépistage néonatal sont développés, à titre expérimental, aux Etats-Unis, en Angleterre, aux Antilles française à partir de 1981 et en France Métropolitaine : à Marseille en 1985, en Ile de France et à Lille en 1987.

La généralisation du dépistage néonatal à l'ensemble des territoires nationaux a été établie en France et au Royaume Uni en 2000, en 2006 aux États-Unis, en 2007 aux PaysBas, 2013 au Brésil et en 2015 en Espagne (Daniel et al., 2019; El-Haj et al., 2018; Silva-Pinto et al., 2019).

Les premiers programmes pilotes de dépistage en Afrique sub-Saharienne ont été mis en place en 1993 à Cotonou (Bénin) et à Kumassi (Ghana) (Ohene-Frempong et al., 2008; Rahimy et al., 2009). Depuis, les projets pilotes se sont développés dans beaucoup de pays africains (principalement dans les capitales) et en Inde. Mais à ce stade aucun programme exhaustif dépistage national systématique n'est en place. [5]

### **1.3 Epidémiologie :**

La drépanocytose est une maladie héréditaire liée à une anomalie de l'hémoglobine. C'est la maladie génétique la plus répandue dans la Région africaine de l'OMS. Dans bon nombre de pays, une proportion de 10 % à 40 % de la population est porteuse d'un gène drépanocytaire, et l'on estime par conséquent à au moins 2 % le taux de prévalence de la drépanocytose dans ces pays [6].

Par sa fréquence et sa gravité, la drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus fréquente au monde. Plus de 240 millions de patients sont porteurs d'une hémoglobinopathie dont 50% de la drépanocytose selon l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) [7].

#### **1.3.1. Répartition géographique :**

La drépanocytose est une maladie du sujet noir mais également des sujets d'ascendance noire. C'est une affection ubiquitaire mais qui possède une distribution variable selon les continents. Ainsi on distingue des foyers originels et des foyers secondaires.

### **1.3.1.1. Foyers originels :**

Ils ont toujours hébergé l'hémoglobine S et sont au nombre de 3 :

➤ **L'Afrique noire** : On y rencontre les plus hautes fréquences au monde. Ce foyer s'observe dans une zone qui s'étend du 15<sup>ème</sup> parallèle nord au 20<sup>ème</sup> parallèle sud et est baptisée « ceinture sickleémique de Lehmann ». La fréquence dans cette région reste supérieure à 10% et est variable selon les ethnies à l'intérieur d'un même pays. Parallèle sud.

- En Afrique occidentale subsaharienne la prévalence varie de 6 à 30% suivant les groupes ethniques.

- Au Mali la prévalence moyenne du trait drépanocytaire est de 12%

- En Côte d'Ivoire de nombreux travaux réalisés par CABANNES et Coll. ont permis de noter une fréquence de 12% de la population. Les formes majeures représentent 4% de la population

- En Afrique centrale on note une prévalence de 30 à 40%. Les bantous ont un rôle non négligeable dans la diffusion de cette maladie. On retrouve 22% des sujets drépanocytaires au Gabon.

➤ **Le sous-continent indien** :

20 à 30% de sujets hétérozygotes et 2 à 3% de sujets homozygotes. La péninsule arabique : l'Arabie saoudite et le Yémen

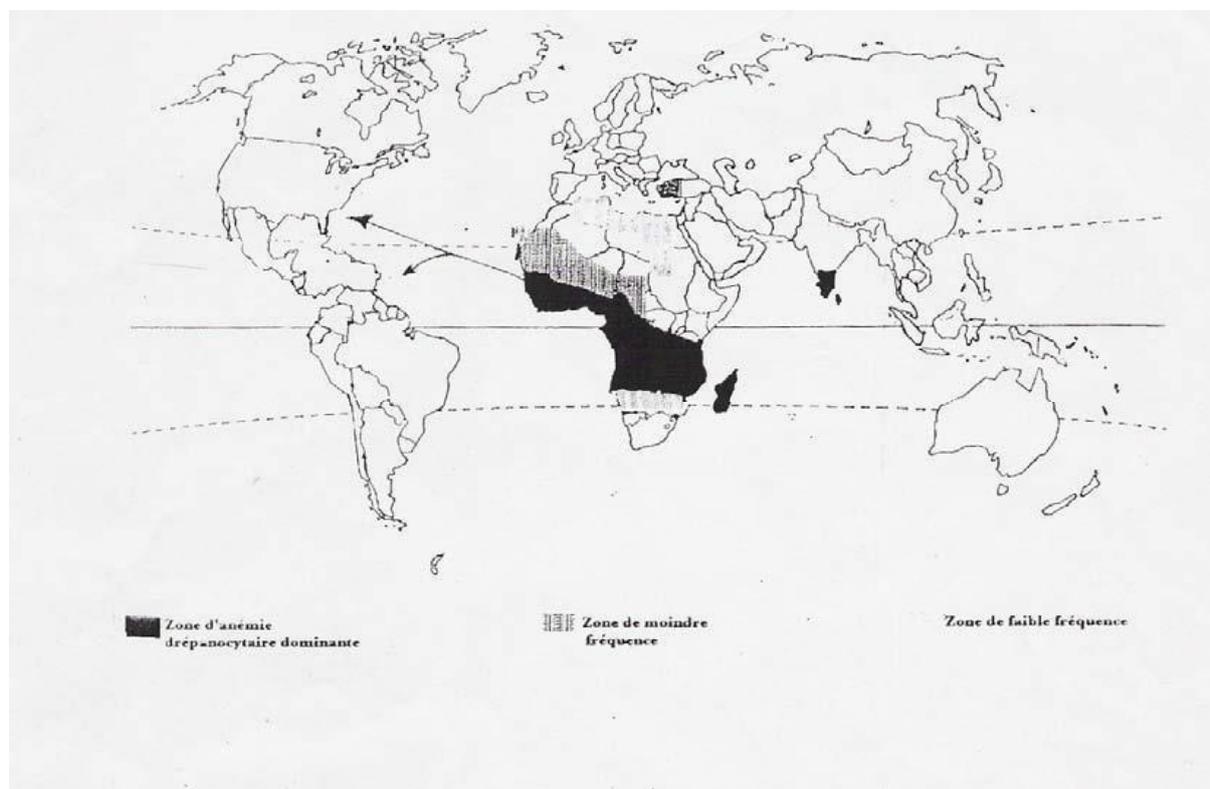
### **1.3.1.2. Foyers secondaires :**

Ce sont principalement les continents d'immigrations africaines massives :

➤ **L'Amérique** : 7 à 8% de la population noire des Etats unis est touchée avec la plus haute fréquence en Caroline du sud (12%).

➤ **L'Europe** : les plus hautes fréquences se situent autour du bassin méditerranéen (Albanie, sud de l'Italie, Turquie). Ces drépanocytaires ont des

manifestations plus bénignes par rapport aux sujets noirs. Il existe enfin une variabilité dans l'expression clinique de la maladie qui peut être régionale, familiale et même individuelle [4].



**Figure 1 :** Répartition géographique de l'hémoglobine S d'après J. Bernard » (Thiero, 2020, p. 26)

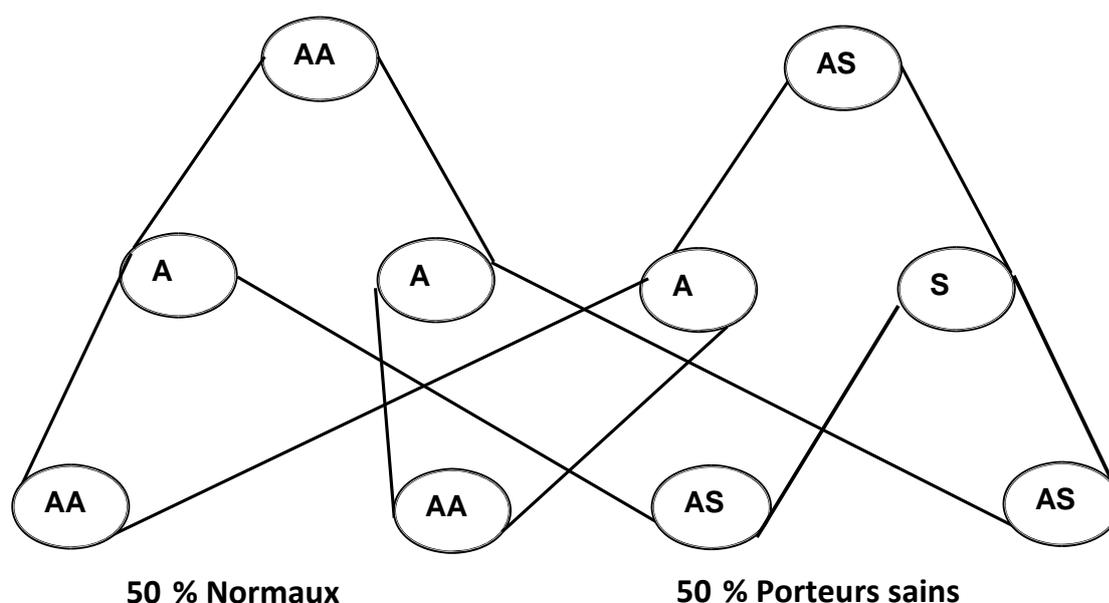
#### **1.4 Génétique :**

La drépanocytose est une maladie génétique due à la substitution d'une adénine par une thymine au niveau du 20ème nucléotide de l'ADNc correspondant au codon 7 dans l'exon 1 du gène de la  $\beta$ -globine (HBB) sur le chromosome 11. C'est la mutation  $\beta$ S : (HBB) : c.[20A>T] (p. Glu7Val) (Pauling et al., 1949). La drépanocytose est donc une maladie monogénique qui obéit à une transmission récessive autosomique. Au niveau protéique, la méthionine initiatrice a disparue et on observe le remplacement de l'acide glutamique par une valine en position 6 dans la  $\beta$ -globine mature (beta 6(A3) Glu>Val). Un sujet drépanocytaire est dit homozygote (SS) lorsqu'il hérite de l'allèle muté  $\beta$ s de chacun des 2 parents. La signature cellulaire de la drépanocytose est l'observation de globules rouges en

faucille (falciformés) qui lui a valu son nom anglais de « sickle cell disease » (sickle = faucille). La drépanocytose dans sa forme classique, se manifeste habituellement dès l'enfance et se caractérise par l'association d'une anémie chronique, de phénomènes vaso-occlusifs aigus dont le plus caractéristique est la crise vasoocclusive douloureuse (CVO), et d'une susceptibilité extrême aux infections (Ware et al., 2017). [5]

Pour le clinicien elle est récessive car seuls les homozygotes sont gravement malades, pour le biochimiste elle est dominante car l'hémoglobine S est identifiable chez les hétérozygotes comme chez les homozygotes mais à des taux variables. Le caractère de l'hémoglobine d'un individu dépend de l'action des gènes d'origine paternelle pour les uns et d'origine maternelle pour les autres. Si la mutation porte sur un seul chromosome le sujet est hétérozygote si elle porte sur les deux le sujet est homozygote. Le geste absolument nécessaire devant un cas de drépanocytose est l'étude familiale car en fonction du phénotype des parents, plusieurs situations peuvent se présenter :

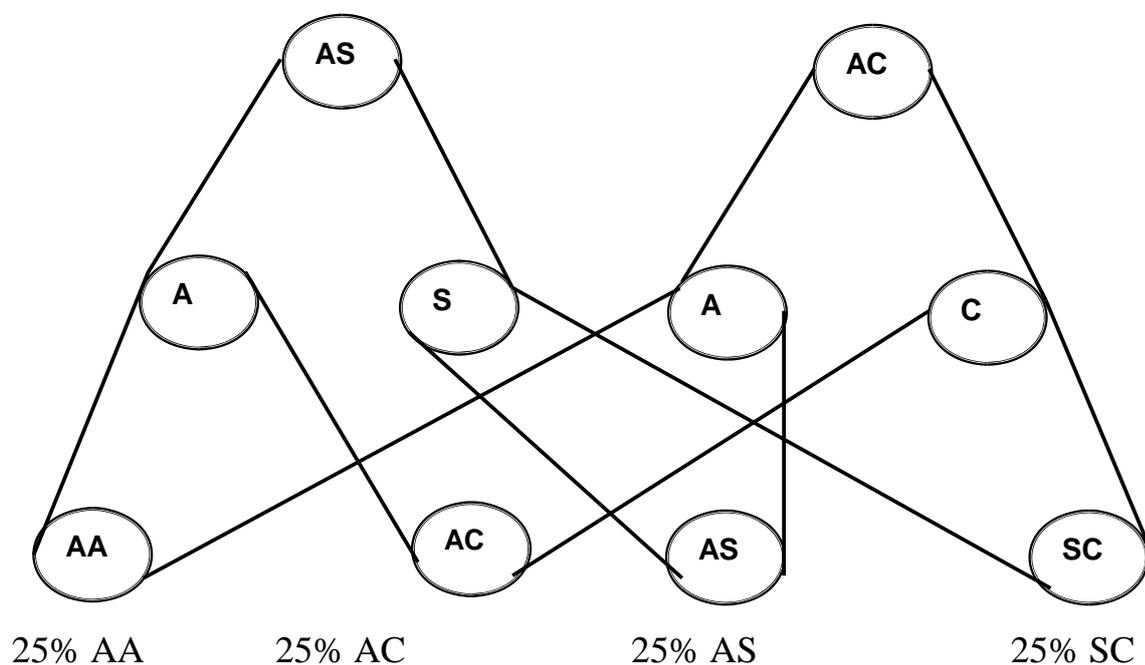
- **Cas N° 1 :**



**Figure 2:** Un sujet normal (AA) qui se marie avec un porteur sain (AS)



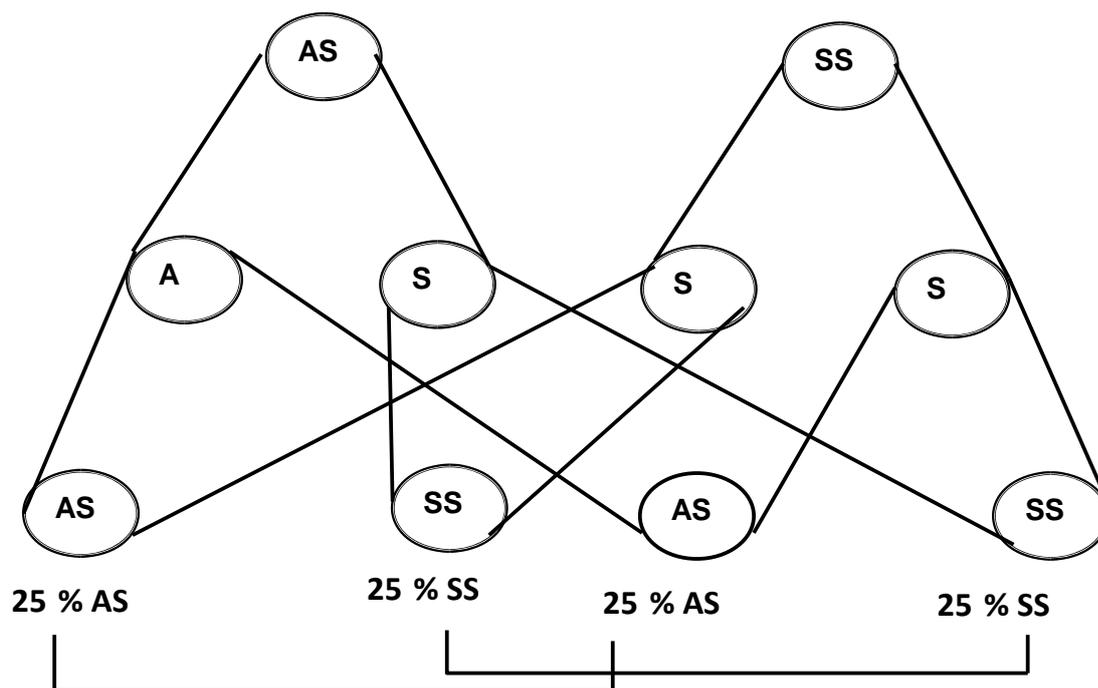
- Cas N° 4 :



**Figure 5** : Deux porteurs sains (AS) et (AC)

Pour ce couple on aura 50% de porteurs sains et 25% de sujets malades et 25% de sujets normaux

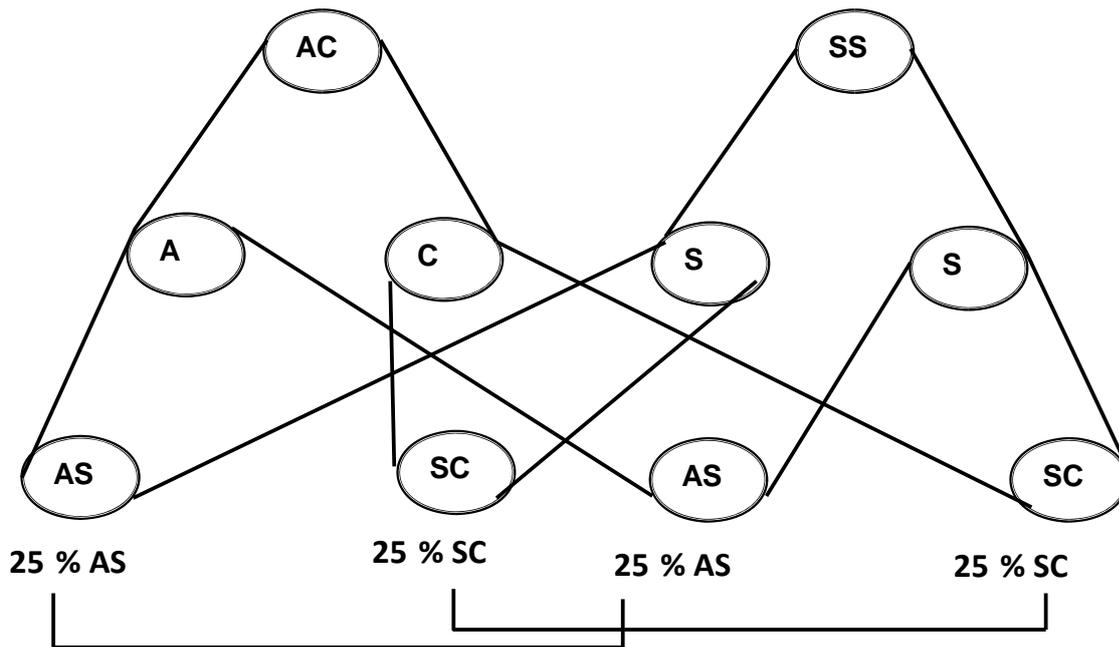
- Cas N° 5 :



**Figure 6 :** Un porteur sain qui marie à un sujet malade

Pour ce couple on aura 50% de porteurs sains et 50% de sujets malades

- Cas N° 6 :



**Figure 7:** Un porteur du trait AC qui marie un sujet malade

Pour ce couple on aura 50% de porteurs sains et 50% de sujets malades

Cependant cette étude familiale n'est pas toujours possible. Une étude génomique est alors envisageable, se faisant par la méthode du PCR qui est une technique d'amplification de l'ADN permettant de mettre en évidence une hémoglobinopathie. Les hémoglobines anormales S et C, sont les premières hémoglobines connues. Elles ont en commun de porter une modification sur la surface de la molécule. On connaît d'autres mutations portant sur les sites externes de la molécule, la plupart sont sans effet sur la fonction de l'hémoglobine. Seule la charge électrique diffère et permet l'isolement par migration électrophorétique. Au contraire dans les hémoglobines S et C l'altération des surfaces entraîne des conséquences au niveau supra moléculaire avec une altération de la capacité fonctionnelle de l'hémoglobine et surtout du globule rouge. [8]

## 1.5 Physiopathologie :

### 1.5.1. Considérations générales :

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive, due à une mutation sur le gène de la  $\beta$ -globine. Cette mutation modifie la structure de l'hémoglobine et ainsi sa fonction. La cascade des conséquences physiopathologiques est initiée par la propriété qu'ont les molécules d'hémoglobine drépanocytaire S (HbS) de polymériser quand elles sont placées dans un milieu désoxygéné. Ainsi se créent des fibres qui déforment les globules rouges et diminuent leur plasticité, entraînant une hémolyse et donc une anémie. Par ailleurs, apparaissent des phénomènes vaso-occlusifs qui diminuent l'apport en oxygène dans les organes en cause (Figure 9) [9].

D'autres facteurs interviennent dans la physiopathologie de la maladie : augmentation de l'adhérence des globules rouges vis-à-vis de l'endothélium vasculaire qui est activé, vasoconstriction liée à la consommation du monoxyde d'azote induite par l'hyper hémolyse (Figure 10) [10].

La vaso-occlusion a un rôle clé dans les manifestations cliniques de la drépanocytose. L'atteinte peut être microvasculaire et/ou macrovasculaire.

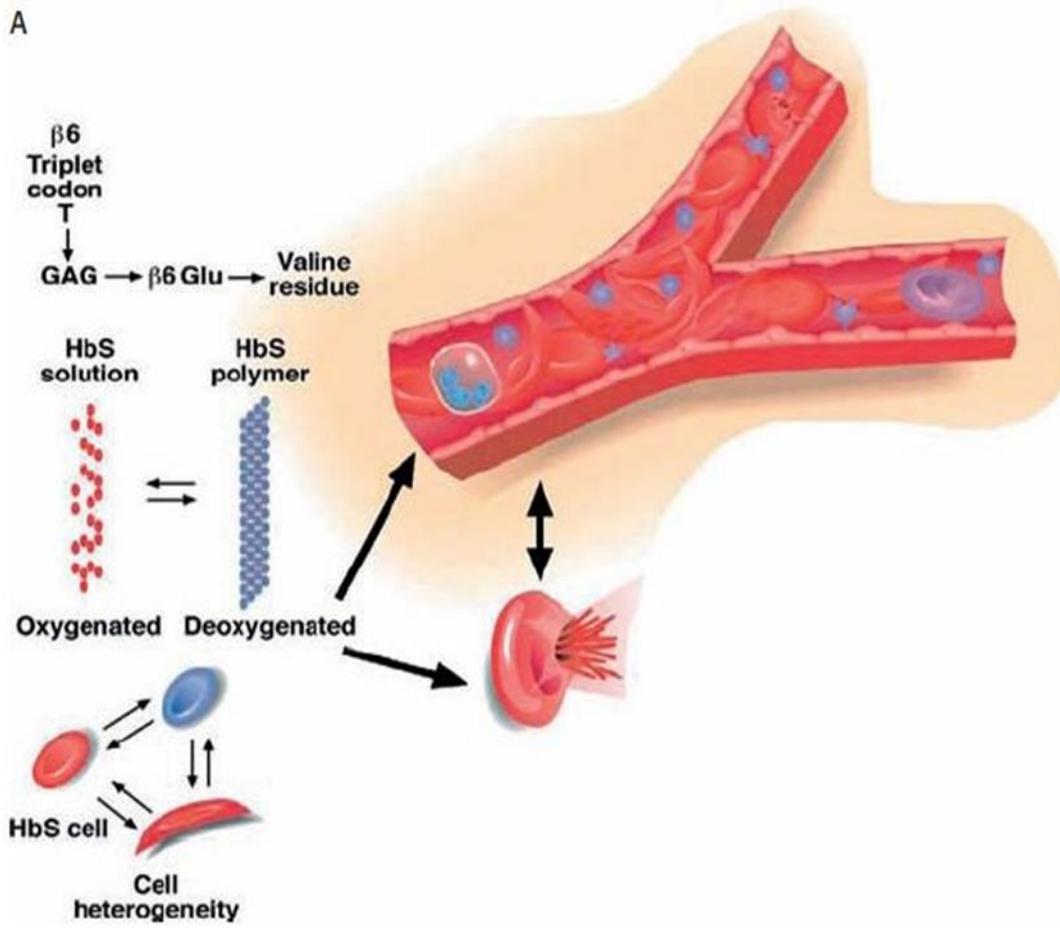
De nombreux facteurs sont impliqués :

**a. Occlusion microvasculaire :**

- Facteurs liés aux GR : polymères d'HbS, anomalies rhéologiques globulaires (déshydratation, fragilité mécanique, baisse de déformabilité, augmentation de la viscosité sanguine, présence de cellules denses)
- Facteurs liés aux leucocytes (GB) ;
- Facteurs extra érythrocytaires : hémostase, endothélium vasculaire ;

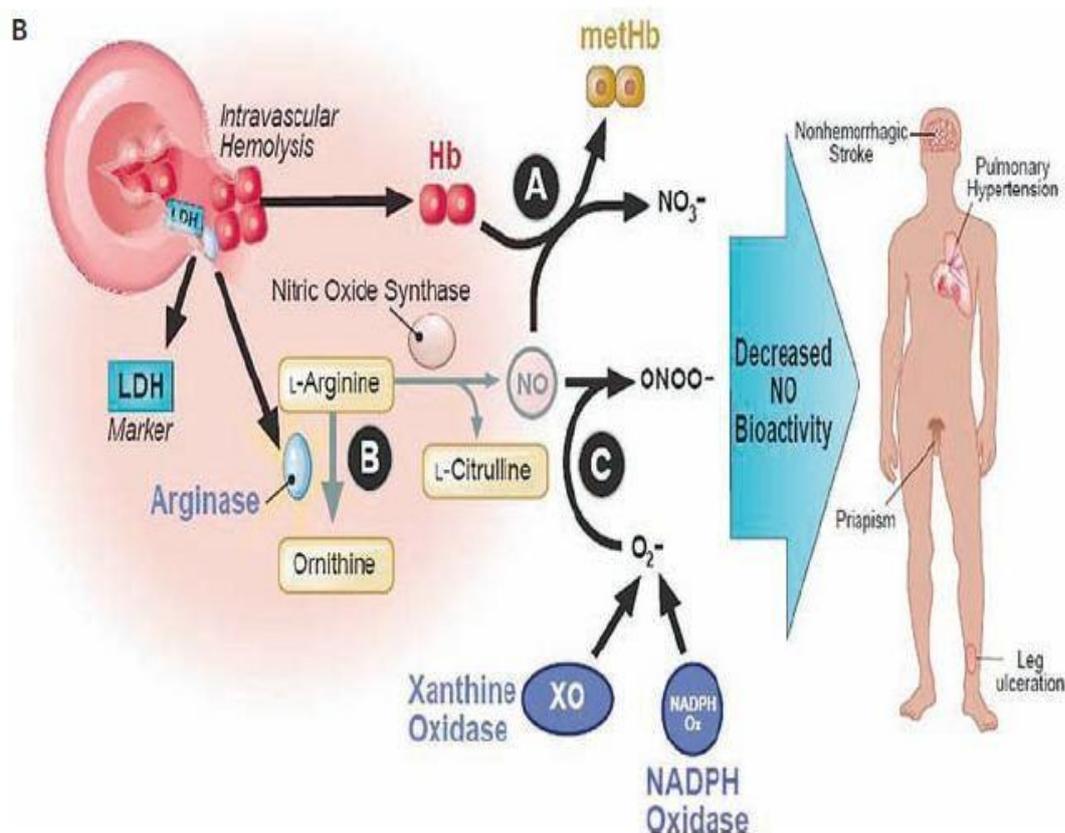
**b. Occlusion macrovasculaire :**

- Hyperplasie intinale des vaisseaux cérébraux (vasculopathie) en particulier, et peut-être d'autres vaisseaux (pulmonaires, spléniques, rénaux, péniliens...).
- L'occlusion macrovasculaire : serait l'élément déterminant des accidents vasculaires cérébraux (AVC) par l'hyperplasie intinale et concernerait peut-être d'autres organes (poumon, rate, reins, verge).



**Figure 8:** Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire [9].

L'hémoglobine drépanocytaire HbS présente une mutation ponctuelle dans le sixième codon du gène de la bêta globine sur le chromosome 11, substituant la valine hydrophobe à la glutamine, qui est un acide aminé hydrophile. A l'état désoxygéné, les molécules d'HbS se polymérisent et mènent à la formation d'érythrocytes falciformes, dont la moindre résistance mécanique favorise la vaso-occlusion et l'hémolyse



**Figure 9 :** Physiopathologie de l’anémie drépanocytaire [10].

La liaison de l’hémoglobine libre au NO est environ 1000 fois plus forte que celle de l’hémoglobine intracellulaire. L’arginase dégrade l’arginine nécessaire à la synthèse du NO. De plus, le taux accru de xanthine-oxydase et de NADPH-oxydase (libérées par les hépatocytes nécrosés) dans le plasma y entraîne des concentrations élevées de radicaux d’oxygène, dont la réaction avec le NO produit du nitrite et du nitrate. La combinaison de ces processus provoque une forte chute de la concentration de NO. La réduction de la concentration du vasodilatateur NO dans les vaisseaux conduit à une vasoconstriction qui, au niveau clinique, peut à son tour entraîner l’infarctus cérébral, l’hypertension pulmonaire, le priapisme ou l’ulcération

### 1.6 Structure de l’hémoglobine :

(Hb) La molécule d’hémoglobine, formée d’un hétéro tétramère, telle qu’elle est présente chez tous les vertébrés, provient d’une duplication, remontant à environ 750 millions d’années [11].

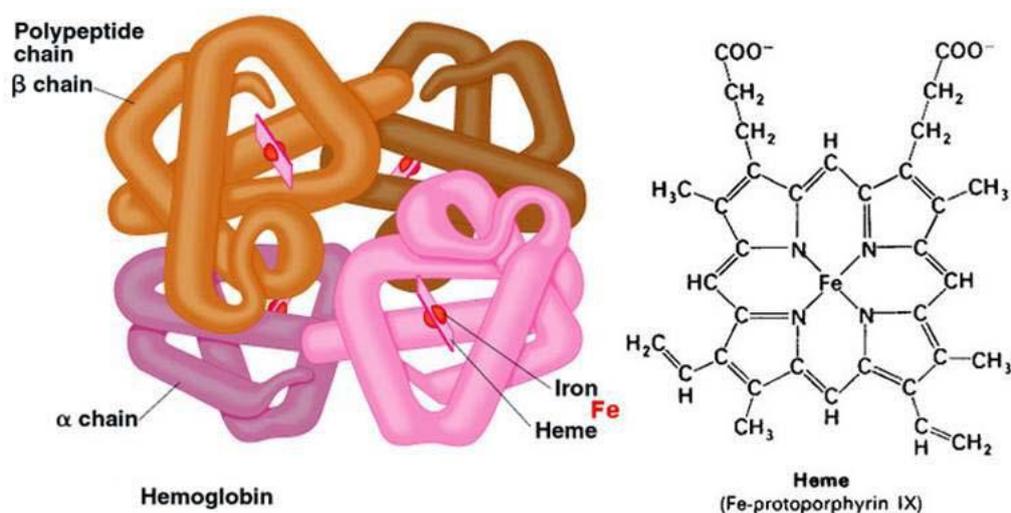
L'hémoglobine est constituée de quatre chaînes polypeptidiques, les chaînes de globine, dont il existe plusieurs entités (leur structure primaire).

Normalement, une molécule d'hémoglobine est formée de deux types de chaînes, identiques deux à deux. L'hémoglobine A (HbA), la forme majoritaire circulant dans le sang des adultes de l'espèce humaine, un vertébré mammifère, est constituée de deux chaînes de type alpha ( $\alpha$ ) et deux chaînes de type bêta ( $\beta$ ). La chaîne  $\alpha$  comporte 141 résidus d'acides aminés et la chaîne  $\beta$  146, les deux types de chaînes comportent de nombreux résidus d'acides aminés dans les mêmes positions. Les résidus d'histidine réalisent des liaisons de coordination métallique avec l'atome de fer fixé dans la molécule d'hème. L'un de ses résidus histidine (Histidine distale) lie directement le fer sous forme  $Fe^{2+}$ , l'autre (Histidine proximale) le lie par l'intermédiaire de la molécule de l'oxygène ( $O_2$ ) quand l'hémoglobine est oxygénée (dite alors oxyhémoglobine). Les structures tertiaire (conformation 3D) et quaternaire (association des chaînes) de l'hémoglobine ont été analysées par diffraction des rayons X (radiocristallographie). Ces analyses ont montré l'orientation des hélices, la nature des contacts entre les chaînes en confirmant la structure oligomérique à quatre chaînes. Les chaînes de globine portent toutes de nombreuses hélices alpha dans leur structure secondaire, 7 pour la chaîne  $\alpha$  (notées d'A à G) et 8 pour la chaîne  $\beta$  (notées d'A à H) [12].

Pour la molécule d'hème, elle est définie comme une Ferro-protoporphyrine de type IX. L'atome de fer situé en son centre est sous forme réduite ( $Fe^{++}$ ) aussi bien dans l'hémoglobine oxygénée ( $HbO_2$ ) et la carboxyhémoglobine ( $HbCO$ ) que dans l'hémoglobine désoxygénée (désoxyHb)

La forme oxydée ( $Fe^{+++}$ ) est impropre au transport de l'oxygène ; elle est caractéristique de la méthémoglobine (metHb). Dans cette forme, l'atome de fer est lié sur sa face distale à un groupe hydroxyle. Les hémichromes sont une autre forme d'oxydation où le fer ferrique est directement lié à un résidu de la face distale : cette structure est génératrice de radicaux libres dangereux pour la

membrane érythrocytaire, partiellement responsables des complications hémolytiques observées chez les patients porteurs d'hémoglobines instables ou thalassémiques. Dans l'HbO<sub>2</sub>, l'atome de fer présente six liaisons de coordination : quatre interviennent dans la structure de l'hème, la cinquième amarre l'hème à la globine au niveau de l'Histidine F8 (dite « histidine proximale ») et la sixième fixe la molécule d'oxygène entre l'Histidine E7 (dite « histidine distale ») et la Valine E11. Dans la désoxyHb, l'atome de fer, plus volumineux que dans l'HbO<sub>2</sub> est penta coordonné [11].



**Figure 10:** Représentation de l'hémoglobine [13].

### 1.6.1. Fonction de l'HB :

Les globules rouges (GR), constitués pour 33% de leur poids par l'hémoglobine, sont à l'origine du pouvoir oxyphorique du sang. Ainsi chez l'homme, avec un taux normal de 14 à 15g/dl d'hémoglobine, la capacité de transport d'un décilitre de sang est d'environ 20ml d'oxygène. Ce même volume de plasma ne peut transporter sous forme dissoute que 0,5m d'oxygène. Il est impératif de pouvoir libérer facilement une fraction importante de cet oxygène au niveau des tissus pour créer un gradient de pO<sub>2</sub> suffisant entre le sang artériel et la mitochondrie, lieu où il sera finalement utilisé par le métabolisme cellulaire. [11].

### 1.6.2. Polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire [14] :

Dans l'hémoglobine drépanocytaire S, le remplacement d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne  $\beta$ -globine à la surface de la molécule provoque une série de modifications structurales qui rendent compte de la diminution de sa solubilité et de la polymérisation de sa forme désoxygénée. Cette polymérisation aboutit à la formation d'un gel. Il a été montré in vitro que la formation du gel par les molécules de désoxyhémoglobine S n'était pas un phénomène instantané, mais qu'elle était précédée d'une période de latence d'une durée variable allant de la milliseconde à plusieurs minutes. Des facteurs physicochimiques favorisent la polymérisation et la formation du gel :

- Augmentation de la température,
- Abaissement du pH, et augmentation de la concentration ionique.

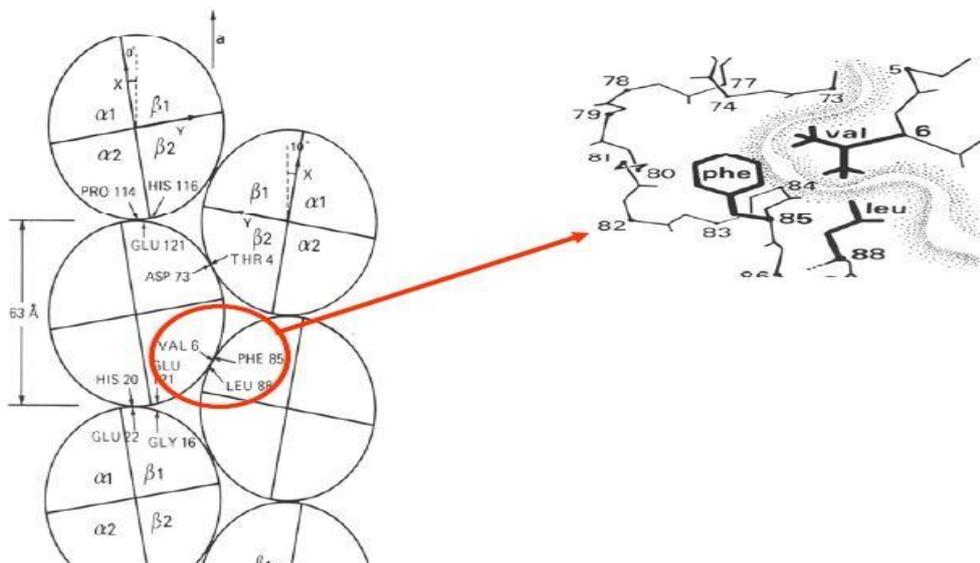
La concentration en hémoglobine est un facteur essentiel influençant la polymérisation des molécules de désoxyhémoglobine S. C'est pour cette raison que les  $\alpha$ -thalassémies, souvent associées à la drépanocytose, réduisent la polymérisation en diminuant la concentration en hémoglobine intra érythrocytaire.

L'hémoglobine fœtale (HbF) est un facteur biologique important à considérer car cette molécule ne copolymérise pas avec l'hémoglobine S. L'effet inhibiteur de l'hémoglobine F sur la polymérisation se manifeste dès le stade initial de la formation du polymère. Ainsi, à titre d'exemple, une augmentation du pourcentage d'HbF de 10 % à 25 % de l'hémoglobine totale multiplie par 100 le temps de latence in vitro

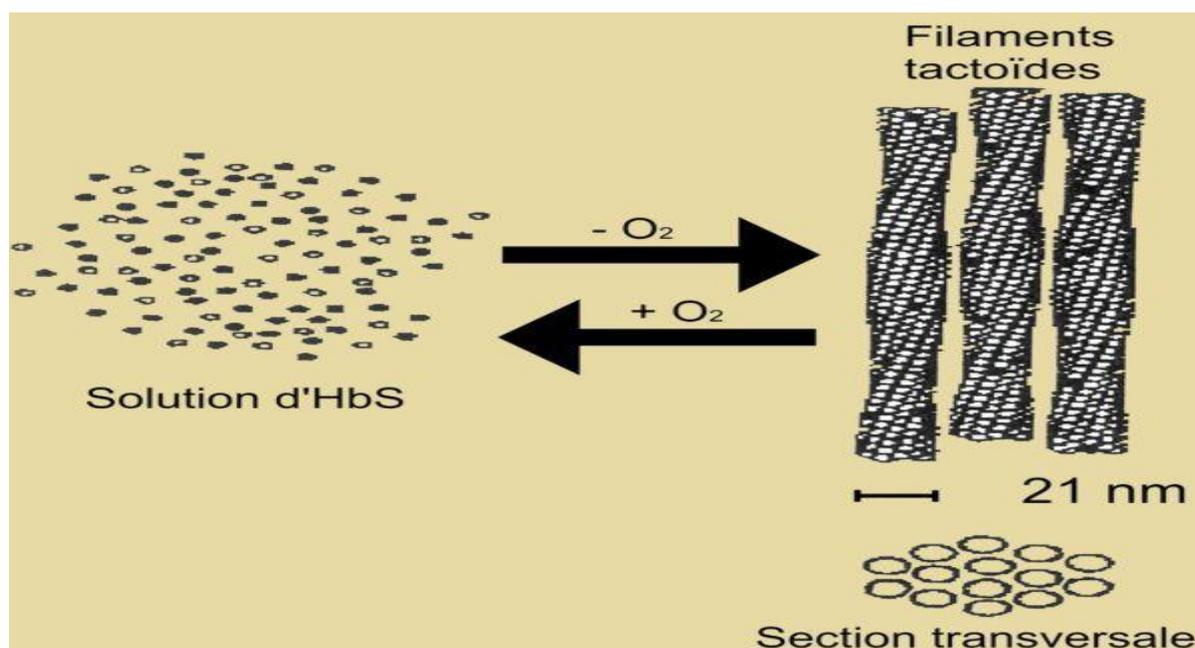
### **1.6.3. Mécanisme de la polymérisation :**

Les deux cent soixante-dix millions de molécules d'Hb contenues dans chaque GR sont pratiquement en contact les unes avec les autres, certaines forces répulsives localisées à leur surface les empêchant de se polymériser. Cette solubilité est modifiée par un ensemble d'interactions hydrophobes lors de la substitution Glu par Val en position 6 de la chaîne  $\beta$ . Le remplacement de l'acide glutamique, un acide aminé neutre par un acide aminé apolaire

hydrophobe la valine, modifie considérablement le rapport aussi bien entre les sous-unités de l'Hb qu'entre deux molécules d'Hb voisines. Cette substitution suffit donc pour rompre l'équilibre et amorcer une cristallisation en milieu désoxygéné. En effet l'acide glutamique  $\beta 6$ , acide aminé de surface en situation de répulsion orthostatique avec l'acide glutamique  $\beta 7$  voisin, participe au caractère de protéine globulaire hydrophile de l'Hb. La valine  $\beta 6$  qui vient le remplacer dans l'Hb anormale S, à l'état désoxygéné, a la structure et l'orientation spatiale pour entrer en congruence avec logette hydrophobe dans la région de la phénylalanine  $\beta 85$  d'un autre tétramère (S ou non) [Figure 3] [15]. Cette liaison constituée, est une liaison faible de type hydrophobe. On observe alors la gélification du contenu cellulaire : des cristaux allongés en forme d'aiguille long de 1 à 15 microns se forment, se sont des tactoïdes [Figure 4]. A l'état oxygéné la configuration de la valine  $\beta 6$  n'est pas adéquate pour créer cette liaison d'où réversibilité du phénomène de polymérisation de l'HbS



**Figure 11** : Interaction impliquant la valine  $\beta 6$  dans les fibres d'HbS [15].



**Figure 12** : Formation réversible de filaments tactoïdes sous l'effet de la désoxygénation [15]

#### **1.6.4. Facteurs modulateurs de la polymérisation : [16]**

Certains facteurs physico-chimiques favorisent la polymérisation, on peut citer :

##### **a. La concentration en HbS :**

La concentration minimale de gélification est de 24g/dl à 20°C et 17 g/dl à 37°C. La déshydratation cellulaire à l'origine de l'augmentation de la CCMH (concentration corpusculaire moyenne en Hb) est donc un facteur favorisant.

##### **b. L'augmentation de la température :**

La polymérisation est thermo-dépendante. Ceci s'explique par le fait que le type de liaison impliquée dans la polymérisation est majoritairement d'interactions hydrophobes dont la stabilité augmente parallèlement avec la température. Un taux élevé en 2-3 diphosphoglycérate s'oppose à l'oxygénation de l'HbS en diminuant son affinité pour l'oxygène d'où stabilisation des HbS désoxygénées et accélération de la gélification.

##### **c. La diminution de pH ou acidose :**

L'effet du pH sur la polymérisation d'HbS s'exerce au travers de son effet sur la solubilité. Les premières expérimentations ont montré que, dans les conditions

physiologiques ou proches (pH 6,9-7,2), la dépendance de la solubilité vis-à-vis du pH est quasi-linéaire. En ce qui concerne les pH (6,0-6,8), la solubilité de HbS ne dépend du pH. Par contre aux pH supérieurs à 7,3 une nette augmentation de la solubilité, est observée

Un Pa O<sub>2</sub> bas < 45mm Hg : L'oxygène représente la variable physiologique à laquelle la polymérisation de HbS est la plus sensible. Il a été observé expérimentalement que la fraction de polymères formés diminue sensiblement avec l'augmentation du pourcentage de saturation en oxygène.

### **1.6.5. Autres facteurs favorisant la polymérisation**

La présence de mutations supplémentaires de l'HbS favorise sa polymérisation, on peut citer : HbS Antilles : Double substitution :  $\beta$  6 val<sup>+</sup>  $\beta$  23 Ileu Hétérozygotie SC : L'Hb C ( $\beta$  6 Glu/Lys) induit par activation du Co-transport K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> une perte d'eau, une CCMH élevée. Hb O Arab ( $\beta$  121 Glu/Lys).

La formation de polymères d'Hb S à l'intérieur des érythrocytes a de nombreuses conséquences :

- Réduction de la déformabilité globulaire ;
- Augmentation de la rigidité des GR favorisant leur accumulation dans la microcirculation ;
- Augmentation de la viscosité sanguine ;
- Rupture et fragmentation des érythrocytes ;
- Augmentation de la perméabilité cationique du GR induisant sa déshydratation

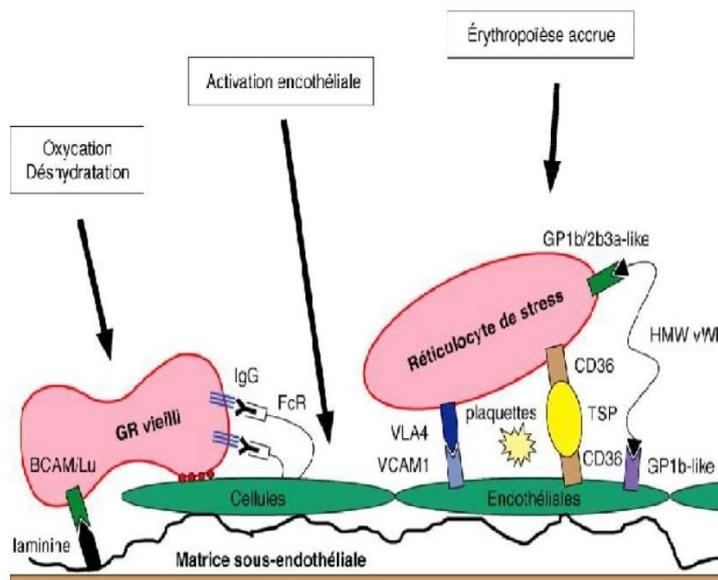
### **1.6.6. Phénomènes d'adhérence des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium vasculaire [17] :**

L'hypothèse actuelle est celle d'un mécanisme en deux étapes :

La première ferait intervenir des globules rouges jeunes, les réticulocytes prématurément sortis de la moelle qu'on a pu assimiler à « des réticulocytes de stress ». Les réticulocytes drépanocytaires expriment des protéines utilisées normalement pour leur fixation intra médullaire : une intégrine, VLA-4 ou

(a4b1) qui se lie directement à la protéine VCAM-1 de l'endothélium et CD36 qui interagit avec une autre molécule CD36 exprimée sur l'endothélium par l'intermédiaire d'une molécule de thrombospondine. Ces partenaires protéiques, les premiers identifiés sont vraisemblablement les plus importants ; mais ne sont de loin pas les seuls. D'autres mécanismes d'interaction ont été identifiés entre la protéine B Cam/LU du globule rouge drépanocytaire et la laméline sous endothéliale et entre les multimères du facteur de Von Willebrand et les récepteurs sur le GR et de l'endothélium. Le groupe de RP Hebbel a mis en évidence chez les drépanocytaires une activation des cellules endothéliales qui s'exagère au moment des crises vaso-occlusives avec libération des cellules endothéliales activées dans la circulation. Ces cellules expriment en excès des molécules adhésives, VCAM-1, ICAM-1 sélectine

Le deuxième fait intervenir les globules blancs en particulier les polynucléaires neutrophiles. L'hyperleucocytose est presque constante chez les drépanocytaires et les granulocytes, par leur volume et leurs propriétés adhésives, sont un facteur important de ralentissement de la circulation. Les processus adhésifs, les troubles rhéologiques complexes restent un phénomène majeur de la drépanocytose et de presque toutes ses complications aiguës (Figure 8) [18].



**Figure 13** : adhésion des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose [19].

### **1.7 Anomalie du tonus vasculaire [19-20]**

Un développement plus récent est la mise en évidence du rôle du monoxyde d'azote (NO) « puissant vasodilatateur » et de l'endothéline-1 (ET-1) « puissant vasoconstricteur » dans la pathologie vasculaire en général, et plus spécifiquement celle de la drépanocytose. Il est intéressant de noter le taux d'ET-1 circulante est abaissé chez les drépanocytaires traités par l'Hydroxyurée [19]. L'action moléculaire de l'Hydroxyurée est rattachée au NO qui induit la production d'HbF par l'activation de la guanylatecyclase soluble (SGC) qui est elle-même dépendante de NO. Un gradient artério-veineux de NO est observé après infusion de nitrites, même à des concentrations physiologiques. De même, la desoxyhémoglobine a une activité réductrice des nitrites [20].

Par conséquent, il y'a une association entre l'hypoxie tissulaire, l'allostérie de l'Hb et la bioactivation des nitrites. L'hémoglobine a ainsi, outre son rôle de transporteur d'oxygène, un rôle physiologique contribuant à la vasodilatation. L'adhérence vasculaire des globules rouges Il est maintenant admis que les globules rouges de sujets drépanocytaires sont plus adhérents que les globules rouges des sujets sains de par les multiples stress (oxydatif, inflammatoire et cellulaire) qu'ils subissent.

#### **1.7.1. Déshydratation et densité érythrocytaire [21] :**

Les protéines membranaires comptent un grand nombre de transporteurs. On notera la bande 3 (un transporteur anionique), l'aquaporine 1 (un transporteur hydrique), le Glut 1 (glucose et L-acide deshydroascorbique), les cotransporteurs de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>, les Cotransporteurs de Na<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>, le Co-transporteur de Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>, le Co-transporteur de K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> et le canal Gardos (195). Des dysfonctionnements fonctionnels de ces protéines conduisent au déséquilibre cationique. L'activation de protéines membranaires telles que le canal Gardos, responsable du relargage du potassium, conduit à une fuite d'ion

chlorure et d'eau provoquant une déshydratation cellulaire. L'augmentation de la concentration intracellulaire en HbS est corrélée à la déshydratation et serait aussi à l'origine, de l'augmentation de la viscosité sanguine. La polymérisation de l'HbS engendre une perméabilisation non sélective accrue aux cations, notamment au  $\text{Ca}^{2+}$ , activant le canal Gardos et entraînant un cercle vicieux se traduisant par l'augmentation de la concentration d'HbS intra-érythrocytaire qui favorise sa polymérisation et la formation de cellules denses capables d'obstruer mécaniquement les petits vaisseaux sanguins. Dans de nombreux cas, ces phénomènes finissent par contribuer à une falciformation irréversible et à la lyse cellulaire, relâchant dans le plasma l'hème dit libre avec une libération du fer sous sa forme ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ), ce qui favorise, le caractère pro-oxydant du plasma.

#### **1.7.2. Falciformation :**

Quatre facteurs essentiels interviennent dans le déclenchement et l'entretien du phénomène de falciformation des hématies :

#### **1.7.3. La quantité de l'HbS dans le globule rouge :**

La falciformation est d'autant plus importante que la quantité d'HbS est élevée dans le globule rouge. On explique ainsi pourquoi les sujets hétérozygotes pour l'anomalie hémoglobinique, dont le taux d'HbS est en général compris entre 37 et 47% de l'hémoglobine total, font très rarement des accidents de falciformation.

#### **1.7.4. L'état d'hydratation du globule rouge :**

Une bonne hydratation du globule rouge permet de maintenir le taux d'HbS à des niveaux permettant de retarder le phénomène de falciformation après largage de l'oxygène par l'Hb dans les tissus.

#### **1.7.5. Le taux d'hémoglobine F dans le globule rouge :**

Plus il est important plus la probabilité de polymérisation l'HbS est faible. On explique ainsi l'absence de manifestation chez le drépanocyttaire avant l'âge de 4-6 mois période au cours de laquelle le taux d'HbF est élevé. Cet effet

bénéfique de l'HbF est dû à son pouvoir d'inhiber la gélification de l'HbS. le taux de synthèse des chaînes : Il influence le taux d'HbS, la falciformation est associée à une diminution de la déformabilité du globule rouge et à une fragilisation de la membrane de celui-ci. Les conséquences, théoriques de ces phénomènes sont l'obstruction vasculaire du fait d'agrégats de globule rouge non déformable et l'éclatement des globules rouges à paroi fragilisé L'obstruction vasculaire et l'éclatement des globules rouges n'auront de traduction clinique que chez les sujets homozygotes ou chez certains malades doubles hétérozygote appelés drépanocytaires majeur [22].

#### **1.7.6. Les thromboses et hémolyses :**

Elles s'expliquent par la présence de drépanocytes rigides qui augmentent la viscosité du sang donc le temps de transit dans les capillaires où ils s'agglutinent déterminant ainsi l'occlusion de la micro circulation et des infarctus. De plus ils sont fragiles et détruits prématurément par le système réticulo-endothélial.

Ces phénomènes s'aggravent brusquement à l'occasion de crise « vaso-occlusive» ou hémolytique, souvent déclenchée par une hypoxie, une déshydratation d'où le cercle vicieux:

Falciformation → ischémie → hypoxie → acidose → falciformation.

La fréquence des infections au cours de la drépanocytose s'explique par l'existence d'infarctus viscéraux où se multiplient les bactéries. Les défenses immunitaires proprement dites semblent peu perturbées [8].

### **1.8 Le diagnostic**

#### **1.8.1. Expression clinique :**

- **De 0 à 3 mois** : l'expression clinique est tout à fait asymptomatique du fait de l'effet protecteur du taux élevé de l'hémoglobine fœtale qui inhibe la polymérisation de l'oxyhémoglobine S dans le globule rouge. C'est la période où le diagnostic doit être fait en vue d'une meilleure prise en charge, avant l'apparition des complications [23].

- **De 3 mois à 5 ans** : les premiers signes coïncident avec le remplacement progressif de l'hémoglobine fœtale par l'hémoglobine adulte porteuse de la mutation S. A partir du 4<sup>ème</sup> mois les manifestations telles que l'anémie, les infections, les crises vaso-occlusives, apparaissent et dominent durant les 5 premières années de vie [24].

- **De 5 ans à l'adolescence** : C'est une période qui est marquée par les crises vaso-occlusives douloureuses. La douleur prédomine au niveau des os. Ces complications sont redoutables car elles mettent en jeu le pronostic vital, et sont récidivantes. C'est à cette période que doit s'effectuer le dépistage actif des complications [25].

### **1.8.2. Expression paraclinique [3]. :**

#### **1.8.2.1. Diagnostic anténatal :**

Il existe 3 possibilités de diagnostiquer la drépanocytose en prénatal.

La biopsie du trophoblaste à 10 semaines d'aménorrhée.

La ponction du liquide amniotique à 17SA.

La ponction du sang fœtal à 18 SA

#### **1.8.2.2. Diagnostic postnatal :**

Hémogramme qui montre une anémie constante avec un taux d'hémoglobine de base qui varie d'un patient à un autre. Il est en moyenne de 7 à 8 g/ dl.

L'anémie est typiquement normochrome, normocytaire, régénérative, associée

A une hyperleucocytose et une thrombocytose.

➤ Le frottis sanguin :

Qui met en évidence les drépanocytes et des corps de Jolly,

Témoins de l'hyposplénie.

Il s'agit de l'Iso électrofocalisation des hémoglobines.

Le sang de deux pastilles est hémolysé dans 50 uI d'une solution de cyanure de potassium, au labo l'hémolysât est congelé à -20 degré Celsius Ces hémolysât sont testés en iso focalisation. Les plaquettes utilisées sont d'origines diverses. Les hémoglobines F, A, FAC, S, C, et E sont nettement séparées et identifiées.

➤ Le Test d'Emmel:

Les tests de falciformation in vitro consistent à priver les globules rouges d'oxygène. La technique au méta bisulfite de sodium est plus rapide, la lecture se fait au bout de 15 à 30mm. Ce test permet de reconnaître la présence de l'hémoglobine S dans les hématies.

➤ Le test d'ITANO :

Est fondé sur l'hypo-solubilité de l'hémoglobine S désoxygénée en tampon phosphate, qui précipite en présence de dithionite.

Test diagnostique rapide de la drépanocytose (ex : sickle Scan) est basé sur une méthode immunologique permettant d'identifier la présence d'hémoglobine A, S, C

➤ L'électrophorèse de l'hémoglobine :

On effectue à différent PH sur papier ou gel d'amidon et l'acétate de cellulose qui est le support actuellement utilisé, elle donne des résultats en quelques minutes. Plus récente est la focalisation isoélectrique, qui est la technique de référence. Dans tous ces systèmes l'hémoglobine S migre entre l'hémoglobine A et l'hémoglobine A2.

Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence de l'hémoglobine S à l'électrophorèse. La présence de l'hémoglobine S se traduit de façon hétérogène allant de formes asymptomatiques au syndrome drépanocytaire dont certaines gravement invalidantes. En principe le sujet hétérozygote A/S n'est pas malade, tandis que le sujet homozygote S/S est malade.

### **1.9 Complications aiguës :**

Les complications qui menacent de façon aiguë le sujet drépanocytaire sont nombreuses et graves : crises vaso-occlusives, priapisme, syndrome thoracique, aggravation de l'anémie, les infections.

#### **1.9.1. Crise vaso-occlusive osseuse [5] :**

Les crises drépanocytaires sont des accidents vaso-occlusifs aigus douloureux qui émaillent la vie des malades. Ces crises sont tantôt spontanées, tantôt

provoquées par un facteur tel que : les modifications thermiques (la forte chaleur, le froid, l'humidité) ; les pertes hydriques (les vomissements, la diarrhée) ; l'effort physique intense ; la compression segmentaire prolongée ; l'insuffisance ventilatoire (apnée du sommeil, hypertrophie amygdalienne, asthme, les voyages en avion non pressurisé, le séjour en altitude) ; les infections ; le stress psychique. Les crises douloureuses ostéo-articulaires sont les plus fréquentes et les plus connues des manifestations de la drépanocytose. Le syndrome « pieds mains » ou dactylite est la manifestation révélatrice chez le nourrisson.

Se traduit par une tuméfaction aiguë et douloureuse du dos des mains et des pieds. Le gonflement des extrémités empêche les mouvements des mains et la marche du fait de la douleur. Il s'accompagne de fièvre au début. Chez l'enfant et l'adolescent, les crises douloureuses des os longs sont les plus fréquentes ainsi que les douleurs périarticulaires. Les atteintes vertébrales sont fréquentes. Elles peuvent provoquer des raideurs de la nuque. Chez l'adolescent, les crises dorsolombaires et thoraciques sont plus fréquentes que celles des os longs.

### **1.9.2. Syndrome thoracique aiguë [26 ;27 ;28 ;29] :**

Découvert en 1979 par Charache et Al. Sous le vocable « Acute chest syndrome » le syndrome thoracique aiguë (STA) est caractérisé par une occlusion vasculaire qui a lieu probablement au niveau de la veinule pulmonaire postcapillaire [26]. Il constitue le 2<sup>ème</sup> motif d'hospitalisation. Il s'agit d'une pathologie potentiellement grave dont la mortalité approche 5 % dans certaines séries et qui représente près de 25 % des causes de décès chez l'adulte [27].

Les mécanismes pathogéniques du STA comprennent à la fois une altération des propriétés rhéologiques sanguines, l'existence d'un état d'hypercoagulabilité et surtout des interactions spécifiques et anormales entre les globules rouges drépanocytaires et les cellules endothéliales vasculaires. Il existe une adhérence accrue des drépanocytes au niveau de l'endothélium vasculaire et une

dysrégulation de la réactivité vasculaire dans laquelle intervient le monoxyde d'azote. La drépanocytose retentit ainsi sur l'ensemble des cellules de l'environnement vasculaire. Il est caractérisé par la survenue d'une douleur thoracique associée à une symptomatologie pulmonaire (dyspnée, toux, expectoration), et une fièvre. Il existe un foyer pulmonaire clinique ou radiologique, associé dans 50 % des cas à un épanchement pleural. Rarement primitif, il est déclenché par un certain nombre de causes dont les 4 principales sont les pneumopathies infectieuses bactériennes ou virales ;

➤ Les embolies graisseuses ou plus rarement fibrino-cruoriques ;

➤ Les thromboses in situ ;

➤ Les hypoventilations d'origine algique, ou dues à des infarctus osseux ou à des pathologies sous diaphragmatiques, plus rarement secondaires à un surdosage en opiacés [28].

❖ Le syndrome thoracique aigu associé, de façon variable :

- Les signes cliniques suivants : signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), fièvre, douleur thoraco-abdominale

- Un foyer pulmonaire de novo à la radiographie de thorax. Il peut être isolé ou secondaire à une crise vaso-occlusive. Le syndrome thoracique est accompagné d'une crise vaso-occlusive osseuse dans plus de 80 % des cas chez l'adulte, alors qu'il est souvent isolé chez l'enfant. Il existe une hyperleucocytose même en l'absence d'infection. Les gaz du sang artériel révèlent une hypoxémie, associée à une hypercapnie témoignant d'une hypoventilation alvéolaire, dans presque 50 % des cas. Les prélèvements bactériologiques sont le plus souvent négatifs, car le syndrome thoracique est rarement d'origine infectieuse chez l'adulte.

La physiopathologie est en effet complexe et non univoque [29].

### **1.9.3. Le Priapisme :**

Le priapisme est défini par une érection prolongée, souvent douloureuse, survenant indépendamment de toute stimulation. Une prise en charge urgente est indispensable afin de réduire le risque de séquelles fonctionnelles graves. C'est

une complication fréquente puisque sa prévalence chez les adultes drépanocytaires est estimée entre 26 % et 42 % [30]. Dans la majorité des cas, le priapisme est dû à un mécanisme vaso-occlusif dans les corps caverneux. Il en résulte un blocage du drainage veineux, une stase, une ischémie, une anoxie à l'origine de la douleur, pouvant évoluer, en l'absence de traitement, vers une nécrose du muscle lisse puis une fibrose et une impuissance définitive [31]. Très rarement, il s'agit d'un priapisme à haut débit, tel qu'il est rencontré après une lésion traumatique de l'artère caverneuse, qui n'est pas douloureux du fait de l'absence de phénomène ischémique [32]

Il existe deux modes d'expression du priapisme :

➤ **Le priapisme intermittent :**

Dure de 10 minutes à 3 heures, résolutif spontanément ou après des manœuvres propres à chaque patient (déambulation, exercices musculaires, douche tiède, miction). Les récurrences fréquentes exposent au risque de priapisme aigu et à la constitution de lésions ischémiques des corps caverneux

➤ **Le priapisme aigu :**

Dure de plus de 3 heures, qui constitue une urgence du fait du risque d'impuissance définitive [33]. En cas de priapisme récidivant, il faut rechercher une cause favorisante.

L'existence d'un priapisme doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire et les patients doivent en être informés et éduqués. Le traitement de l'accès de priapisme aigu est une urgence associant un traitement de la cause favorisante et un traitement de fond de la drépanocytose [34-35].

#### **1.9.4. Les manifestations neurologiques :**

Elles sont dominées par les atteintes du SNC plus particulièrement par les AVC et représentent une part non négligeable de la mortalité générale liée à la drépanocytose. Elles sont volontiers récidivantes et conduisent souvent à des séquelles neurologiques persistantes et invalidantes [36]. Les AVC s'observent à

tout âge ; ils sont un peu plus fréquents chez les sujets jeunes. Deux types de lésions anatomiques peuvent s'observer.

#### **1.9.4.1. Infarctus cérébraux :**

Ils sont dus à l'obstruction partielle ou complète des gros vaisseaux intracrâniens. La symptomatologie clinique, habituellement brutale est marquée par des céphalées, des convulsions, parfois des troubles du comportement, puis l'apparition en quelques heures ou quelques jours d'une hémiplégie et éventuellement d'une aphasie. Dans certains cas le coma peut survenir mais peu fréquemment [36].

#### **1.9.4.2. Les hémorragies intracrâniennes :**

Elles sont rares et exceptionnelles chez les enfants drépanocytaires. Elles surviennent généralement à l'âge de 14 à 36 ans avec une moyenne de 25 ans et se traduisent habituellement par un début brutal avec coma et hémiplégie précédés d'une courte période de céphalées souvent violentes [8]. Sur le plan thérapeutique la mise en route d'un programme transfusionnel à vie est la seule méthode de prévention des récurrences dont l'efficacité est unanimement reconnue [8].

#### **1.9.5. Complications anémiques [11] :**

Anémies aiguës : Elles sont de trois ordres : Elles sont fréquentes et récidivantes chez l'adulte, avec un risque accru chez les patients ayant les taux d'hémoglobines F les plus bas et souffrant d'un mauvais état veineux.

##### **1.9.5.1. La séquestration splénique aiguë :**

Qui se rencontre entre six mois et trois ans et réalise une anémie aiguë avec parfois un collapsus gravissime. La séquestration splénique peut récidiver plusieurs fois et être alors une indication de splénectomie.

##### **1.9.5.2. L'érythroblastopénie aiguë :**

Réalise une anémie moins brutale que la séquestration splénique. Elle est attribuée à l'action directe de l'érythrovirus B19 sur la lignée érythrocytaire.

### **1.9.5.3. La crise aiguë de déglobulisation :**

peut survenir dans la drépanocytose comme au cours de toute anémie hémolytique chronique congénitale ou acquise.

### **1.9.6. Les Complications infectieuses :**

L'infection est une complication fréquente de la drépanocytose. Le risque infectieux est particulièrement élevé chez les enfants, chez qui la mise en place de mesures préventives a été déterminante pour diminuer la mortalité. Chez l'adulte, le risque infectieux a été moins étudié. Il a une présentation très différente de celle de l'enfant : le risque vital est moins souvent mis en jeu, la présentation est plus souvent chronique, les germes et localisations sont différents. L'altération de la fonction splénique liée à la survenue répétée d'infarctus est à l'origine de la susceptibilité aux infections constatée dans la drépanocytose. Il y a de ce fait une prédisposition aux infections provoquées par les germes encapsulés, comme le pneumocoque. Cependant, « l'asplénie fonctionnelle » n'est pas la seule anomalie immunologique décrite dans la drépanocytose : des anomalies fonctionnelles concernant le complément, les immunoglobulines, les leucocytes et particulièrement l'expression des molécules CD1 sur les monocytes ont été rapportées. Une étude a montré que les bactériémies en rapport avec une infection communautaire chez l'adulte drépanocytaire sont le plus souvent liées à *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Salmonella*, alors que *Staphylococcus aureus* est la principale bactérie des infections nosocomiales. Si la drépanocytose est associée à une protection relative contre les formes graves de paludisme, il ne doit pas y avoir d'ambiguïté sur le fait que le risque d'infection par ce parasite reste élevé, et que la prophylaxie est indispensable dans les zones à risque. Le pneumocoque reste une préoccupation chez l'adulte : la vaccination doit être renouvelée au moins tous les 5 ans, et tout traitement d'un sepsis sévère doit comporter un antibiotique efficace contre cette bactérie.

## **1.10 Les complications chroniques :**

L'incidence des complications chroniques devient de plus en plus importante du fait de l'amélioration de la survie des patients drépanocytaires. Leur recherche doit être systématique car certaines peuvent rester silencieuses jusqu'à l'apparition de séquelles irréversibles.

### **1.10.1. Le cœur anémique :**

Il résulte de l'adaptation du système circulatoire à la diminution de la capacité de transport de l'oxygène par le sang [4].

### **1.10.2. Lithiase biliaire [3, 37]**

C'est la principale complication abdominale de la drépanocytose. Elle est secondaire à l'hémolyse chronique et atteint préférentiellement les drépanocytaires homozygotes. Une étude réalisée au Mali a retrouvé une implication des hémoglobinopathies dans 26% des cas de lithiase biliaire [3]. Il est recommandé de faire l'exérèse chirurgicale de toute lithiase diagnostiquée symptomatique ou non.

L'hépatomégalie sans anomalies biologiques associées est constatée chez la moitié des patients drépanocytaires [3].

Les complications hépatiques peuvent être celles de la transfusion sanguine : hépatites B et C, surcharge en fer [37].

### **1.10.3. Surcharge en fer :**

L'hémochromatose post-transfusionnelle est la principale complication chronique hépatique qui peut aboutir (rarement) à une cirrhose.

Hépatites virales B et C : ce sont des complications essentiellement liées aux transfusions au long cours et aux zones d'endémie.

Cholestase intrahépatique chronique : c'est une manifestation le plus souvent biologique [3]

### **1.10.4. Rétinopathie drépanocytaire [3]**

La drépanocytose occasionne fréquemment des complications oculaires, le plus souvent de la rétine.

#### **1.10.4.1. Rétinopathie drépanocytaire non proliférante :**

Les anomalies rétiniques sont secondaires à des hémorragies liées à des épisodes vaso-occlusifs (taches saumon), à leur résorption et aux cicatrices rétiniques séquellaires. La vision n'est habituellement pas atteinte et aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

#### **1.10.4.2. Rétinopathie proliférante :**

L'évolution vers la rétinopathie proliférante se fait progressivement et d'autant plus rapidement que les sujets sont âgés (entre 8 et 12 mois). L'atteinte prédomine chez les drépanocytaires SC (40 % des adultes) plus souvent que chez les homozygotes (20 % des adultes).

Le traitement repose essentiellement sur la photo coagulation laser, mais des méthodes chirurgicales sont parfois nécessaires. Un traitement de fond (programme transfusionnel, HU) est discuté dans certains cas.

#### **1.10.5. Ostéonécrose aseptique [5] :**

La nécrose osseuse avasculaire est une complication fréquente chez l'adulte drépanocytaire. Sa physiopathologie est encore obscure. En dehors des ischémies répétées, il semblerait que l'hyperviscosité sanguine limite le retour veineux, associée à une augmentation de la pression épiphysaire humérale et fémorale. Cette pression diminue l'afflux artériel entraînant ainsi une hypoxie au niveau osseux. La présence d'une nécrose avasculaire n'est pas associée à une modification de la viscosité sanguine, malgré les variations du taux d'hémoglobine et d'hématocrite. Il semblerait qu'une augmentation de l'hémoglobine puisse être associée à la survenue d'ostéonécrose indépendamment de la viscosité sanguine.

#### **1.10.6. L'ulcère de jambe:**

Est une complication aiguë de la drépanocytose, reconnue dès 1940 comme étant une complication spécifique de la maladie. Elle est définie par une perte de substance dermo-épidermique chronique sans tendance spontanée à la cicatrisation. En d'autres termes, il s'agit d'une plaie de la jambe ne cicatrisant

pas depuis plus d'un mois. Cette atteinte cutanée est le symptôme d'une maladie sous-jacente d'origine vasculaire. Cette complication s'accompagne de phénomènes de nécrose et un défaut des voies de régénération tissulaire. Ces phénomènes sont associés à des problématiques d'hypoxie ou d'anoxie tissulaire. La prévalence de l'ulcère de jambe est modulée par l'âge, le génotype et la localisation géographique. L'incidence maximale de cette complication se situe entre l'âge de 10 et 20 ans ; ce qui fait d'elle une complication majeure à l'adolescence. Cette complication est majoritairement retrouvée chez les patients de génotype SS. Aux Etats-Unis, c'est 2,5 % de la population drépanocytaire, tous génotypes confondus, qui présente un ulcère de jambe.

### **1.10.7. Complications rénales [3]**

#### **1.10.7.1. Néphropathie drépanocytaire :**

Elle est liée à une atteinte glomérulaire. A l'image de la néphropathie diabétique, elle semble comprendre plusieurs stades : l'hyperfiltration, puis d'une microalbuminurie et enfin la progression vers l'insuffisance rénale. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale n'est pas systématique. Les IEC sont actuellement proposées dans le traitement compte tenu de leur efficacité pour ralentir la protéinurie et la progression de l'IR au cours des néphropathies chroniques

#### **1.10.7.2. Complications pulmonaires [3]**

La dyspnée est un signe fonctionnel très fréquent chez le patient drépanocytaire. Elle est multifactorielle chez ces patients anémiques mais il faut savoir évoquer et rechercher des complications spécifiques.

#### **1.10.7.3. Hypertension artérielle pulmonaire [3] :**

Le remodelage vasculaire pulmonaire dans l'HTAP résulte d'une dysfonction endothéliale à l'origine de phénomènes de vasoconstriction locale et de libération de facteurs de croissance et inflammatoires. L'HTAP est définie par la mesure au cathétérisme droit de la pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos. Les traitements conventionnels de l'HTAP

comprennent la limitation des efforts, les anticoagulants oraux, les diurétiques et l'oxygénothérapie si nécessaire. Il existe à l'heure actuelle très peu de données sur la prise en charge spécifique de l'HTAP chez le patient drépanocytaire. Les traitements spécifiques par les dérivés de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et les inhibiteurs de phosphodi-estérase-5 ne sont pas approuvés dans le cas de la drépanocytose.

#### **1.10.7.4. Poumon drépanocytaire chronique [3] :**

Il serait secondaire à la constitution progressive d'une vasculopathie par falciformation intravasculaire pulmonaire, souvent asymptomatique, conduisant à une hyperplasie intimale. La symptomatologie clinique n'est pas spécifique, avec des douleurs thoraciques, une dyspnée d'effort progressivement croissante, des signes droits, et souvent un hippocratisme digital. L'épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) est le marqueur le plus précoce et le plus fiable de l'atteinte chronique du poumon. Il n'y a pas de traitement spécifique connu en dehors du traitement de la maladie drépanocytaire. Les cas les plus sévères peuvent bénéficier d'un programme transfusionnel Hypoxémie nocturne et intolérance à l'effort. La survenue de CVO nocturnes et notamment de priapisme fait souvent suspecter une désaturation nocturne. Lorsque la dyspnée n'est expliquée ni par une HTAP, ni par un poumon chronique drépanocytaire et qu'une cause cardiaque a été éliminée, on parle alors d'intolérance à l'effort. Les rares tests d'effort effectués chez ces patients retrouvent un profil de limitation.

#### **1.10.8. Complications cardiaques [3] :**

Les manifestations cardiaques de la drépanocytose apparaissent souvent dès l'enfance, généralement réduites à l'existence d'un souffle, d'une cardiomégalie radiologique ou d'anomalies électrocardiographiques. Du fait de l'anémie chronique, les patients drépanocytaires ont un débit cardiaque et un index cardiaque au repos augmenté de 30 à 50 % comparativement à des sujets sains de même âge. Ce phénomène est dû d'une part à la désaturation du sang artériel en O<sub>2</sub> et surtout, d'autre part, à l'existence de shunts intra-pulmonaires droite-

gauche secondaires aux épisodes vaso-occlusifs pulmonaires favorisant l'apparition d'un cœur pulmonaire chronique. Cette augmentation de débit peut à terme entraîner une dilatation des cavités gauches d'intensité variable. La myocardopathie spécifique de la drépanocytose reste controversée.

#### **1.10.9. Drépanocytose et paludisme [38] :**

La drépanocytose (maladie et trait) protège contre les formes sévères de paludisme à *P. falciparum*, réduit la sensibilité aux formes communes mais n'empêche pas l'infection. Dans une étude faite au Gabon, D.Gendrel a montré que l'infection infra clinique est équivalente chez l'enfant drépanocytaire et l'enfant non drépanocytaire. En revanche, le neuro paludisme est exceptionnel au cours de la drépanocytose. Néanmoins, l'infection palustre est courante et elle est susceptible, comme toute infection, de déclencher une crise drépanocytaire grave avec une anémie sévère nécessitant une transfusion

Il est donc important d'assurer une prévention anti-palustre adaptée chez les sujets drépanocytaires en zone d'endémie.

#### **1.10.10. Drépanocytose et le diabète [39] :**

Des estimations montrent que les taux de diabète de type 2 sont extrêmement élevés et augmentent rapidement en Afrique subsaharienne, au Moyen-Orient et en Inde, ainsi que dans certaines populations d'Europe occidentale et des Amériques, du fait des migrations en provenance d'Afrique. Ces tendances épidémiologiques suggèrent qu'il y a probablement un nombre important et croissant de personnes ayant à la fois le diabète de type 2 et le trait drépanocytaire. Cette possibilité est alarmante car, des recherches ont montré au cours des 15 dernières années que le trait drépanocytaire pouvait augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral, de thromboembolie veineuse, de maladie rénale chronique et de maladie rénale au stade terminal. Ainsi, l'association du diabète de type 2 et le trait drépanocytaire pourrait dangereusement augmenter le risque de complications liées au diabète. Le métabolisme du glucose est contrôlé par plusieurs hormones dans l'organisme. En effet, la glycémie est

maintenue grâce à un équilibre entre la sécrétion de l'insuline d'une part, et des hormones cataboliques (glucagon, adrénaline, cortisol, hormone de croissance) d'autre part. L'insuline est produite par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, en réponse à une élévation de la concentration en glucose sanguin. L'incapacité des cellules  $\beta$  à produire suffisamment l'insuline, entraîne le diabète. En effet, Yavropoulou et al., (2017) ont montré que l'indice de sécrétion d'insuline des cellules  $\beta$  pancréatiques à jeun est significativement plus faible chez les patients drépanocytaires que chez les sujets normaux. Il en résulte que les taux d'insuline à jeun sont significativement plus bas chez les sujets drépanocytaires, en comparaison à des sujets normaux (Yavropoulou et al., 2017). De plus les mêmes auteurs ont rapporté que la sécrétion réduite d'insuline est associée à une altération de la fonction des cellules  $\beta$  chez les patients normo-glycémiques atteints de drépanocytose (Yavropoulou et al., 2017). Par ailleurs, la survenue du diabète chez les individus drépanocytaires pourrait également s'expliquer par la résistance à l'insuline et par conséquent une concentration élevée du glucose dans le sang. En effet, Alsultant et al., (2010) ont montré que des taux de ferritine sérique élevée et les produits oxydants jouent un rôle dans le développement de la résistance à l'insuline et de la glycémie élevée chez les patients drépanocytaires.

#### **1.10.11. L'hypertension artérielle HTA dans la drépanocytose [21] :**

Les patients drépanocytaires ont généralement une tension artérielle systolique et diastolique plus faible que la population générale. Johnson et Giorgio ont évalué les tensions artérielles systolique et diastolique chez 187 patients adultes drépanocytaires : l'incidence de l'hypertension artérielle (HTA) était de 3,2 % contre 29 % dans la population de référence (appariée sur l'âge, le sexe et l'origine ethnique). Ces résultats furent ensuite confirmés dans une cohorte Jamaïcaine et Néerlandaise. Une étude multicentrique incluant 4000 sujets drépanocytaires de génotypes SS et SC (âgés de 0 à 66 ans), et suivis sur 15 ans a permis de confirmer toutes les observations précédemment faites : les valeurs

de pressions artérielles chez les sujets drépanocytaires sont plus faibles que celles de la population générale. Cette étude suggère également de revoir à la baisse les valeurs de normalité de la pression artérielle chez un patient drépanocytaire. Néanmoins, ils proposent de commencer un traitement anti-hypertenseur pour tout patient drépanocytaire présentant une tension artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou une tension artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg. Pour le moment, aucune recommandation spécifique n'existe de la part de l'USPSTF (United States Preventive Services Task Force) à propos des critères de définition de l'HTA chez le drépanocytaire. C'est pourtant un problème majeur, car une tension artérielle systolique élevée (même en dessous de 140 mmHg) augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et la mortalité dans cette population. Gordeuk et al ont même démontré que la présence d'une HTA « relative », définie par une tension artérielle systolique  $\geq 120$  mmHg et/ou une tension artérielle diastolique  $\geq 70$  mmHg, était un risque majeur d'hypertension artérielle pulmonaire et de dysfonction rénale. Récemment, il a été proposé de considérer un traitement anti-hypertenseur pour les patients drépanocytaires présentant une tension artérielle systolique  $\geq 130$  et/ou une tension artérielle diastolique  $\geq 80$ . Les causes de l'HTA chez les sujets SS ne sont pas encore été clairement définies, et font encore l'objet d'études plus approfondies. Toutefois, il semble qu'une élévation de la viscosité sanguine pourrait être à l'origine de l'élévation des pressions artérielles dans cette population, ainsi que chez les patients SC, les preuves de cette hypothèse restent à produire, car nous testons jusqu'à ce jour. Il existe par ailleurs une corrélation positive entre la pression artérielle et l'indice de masse corporelle suggérant également une origine métabolique à l'élévation de la pression artérielle chez le drépanocytaire, même si cet indice de masse corporelle est habituellement faible dans cette population. La détérioration progressive de la fonction rénale dès l'âge de 7 ans, est également susceptible de contribuer à l'apparition d'une HTA chez le drépanocytaire. La présence d'une alpha-thalassémie chez les patients SS

semble réduire la pression artérielle moyenne en raison de son effet néphroprotecteur.

### **1.11 Les formes cliniques :**

Elles sont nombreuses

#### **1.11.1. Forme homozygote SS [40] :**

Elle se présente sous forme d'une anémie hémolytique chronique entrecoupée de crises d'anémie aiguë et de CVO souvent compliquées d'infections bactériennes sévères. Elle est parfois asymptomatique jusqu'à 5 à 6 mois car les hématies contiennent un taux élevé d'HF qui empêche la falciformation. L'électrophorèse de l'Hb montre un taux d'HbS à 90-97% et 3-10% d'Hb F.

#### **1.11.2. Double hétérozygotes S/C : [40, 41].**

Elle est l'hémoglobinose la plus répandue après la drépanocytose SS et se caractérise par la présence de deux hémoglobinoses S et C sous leur forme hétérozygote. Elle est surtout répandue dans la race noire de l'Afrique de l'Ouest

Les bases physiopathologiques du double hétérozygotisme SC sont les mêmes que celles de la drépanocytose SS : c'est la falciformation des hématies qui est à l'origine des manifestations cliniques. L'électrophorèse de l'Hb ne montre pas d'HbA, mais montre l'HbS et l'HbC sont à égalité (45 à 55 %), l'Hbf varie de 2-10% donc un peu plus basse que dans les formes SS, l'HbA2 est normale 1-3 %.

#### **1.11.3. Les thalassos drépanocytaires : [40].**

Elles sont fréquentes et doivent être subdivisées selon le type  $\beta^+$  ou  $\beta^0$  thalassémie. Il y a deux modes d'expression des S/ $\beta^+$  thalassémies, l'une sévère ou l'HbA n'excède pas 15% et l'autre assez bénigne ou l'HbA avoisine 25 %. Le mode d'expression clinique est assez variable dans sa sévérité qui en règle générale comparable à celle de l'homozygote S/ $\beta^0$  thalassémie.

## **1.12 Traitement : [21]**

### **➤ Traitement de la crise drépanocytaire non compliquée :**

Hyperhydratation parentérale : Sérum salé 0,9% ou Ringer Lactate (3litres/m<sup>2</sup>/24h, ou 150ml/Kg). Antalgiques du palier I, II ou III en fonction de l'échelle de la douleur

Palier I

Paracétamol (60mg/kg/J),

Ibuprofène (25 à 30 mg/kg/J),

Palier II

Tramadol : 1à 2mg/kg toutes les 6 heures sans dépasser 8 mg/kg/24 heures

Codéine

Palier III :

Les morphiniques Sulfate de morphine par voie orale : 1 mg/Kg/J en 6 prises  
Titration par voie injectable : 15 à 25 microgramme/Kg toutes les 5 à 10 mn jusqu'à l'obtention des doses efficaces. Revoir le malade le lendemain, Amélioration de l'état du malade, continuer le traitement jusqu'à sédation complète de la crise et conseil d'hygiène.

Pas d'amélioration, Rechercher le facteur déclenchant, le supprimer, Vérifier l'hydratation et les posologies des médicaments administrés

Transfusion de concentré globulaire [Quantité : 3 x (taux Hb désiré-taux Hb existant) x poids en kg], à défaut, du sang total [Quantité : 6 x (taux Hb désiré-taux Hb existant) x poids en kg. Ne pas dépasser 20ml/kg/24h]

Priapisme : marche, bain chaud, si échec, injection intra caverneuse d'étiléfrine (EFFORTIL) pour les crises aiguës, ou prise orale en cas de priapisme intermittent (25 mg/kg/j).

Infection (broncho-pulmonaire, méningite bactérienne) : Antibiothérapie par voie parentérale. Paludisme : Antipaludiques, antipyrétiques.

➤ Syndrome thoracique aigu (STA) :

La prise en charge du STA comprend majoritairement un traitement symptomatique, notamment composé d'oxygénothérapie, d'hydratation, d'analgésie, de thromboprophylaxie, de physiothérapie sous la forme de spirométrie incitative (permettant de diminuer l'apparition d'atélectasies favorisées lors de douleurs thoraciques et de surinfection pulmonaire) et éventuellement des bronchodilatateurs. Au vu de la fréquence élevée d'infection ou non, une antibiothérapie à large spectre est recommandée, principalement avec couver

➤ Prévention des complications :

- Suivi régulier du malade :

Voir le malade deux fois par an pour rechercher une complication aiguë et/ou chronique, Conseil d'hygiène et Hyperhydratation orale.

Eviter les efforts physiques intenses, éviter l'exposition au froid par le port d'habits chauds, Régime alimentaire riche et varié, Consulter immédiatement au centre de santé en cas de : blessures, forte fièvre, somnolence, douleur persistante de plus de 2 jours, asthénie importante, déficit neurologique, augmentation brutale du volume de la rate.

- Prescription des médicaments

Acide folique (5mg/jour), Zinc (15mg/jour pendant 5 jours/mois), Pénicilline V (50 000 UI/kg/jour jusqu'à l'âge de 5 ans), Prophylaxie anti palustre mensuelle, Déparasitage trimestriel, Vaccins du PEV et les vaccins contre les salmonelles, le pneumocoque, le méningocoque.

➤ Traitement par hydroxy urée :

L'hydroxy urée est une chimiothérapie utilisée en hématologie et dans certains cancers. Elle a la propriété d'augmenter la production d'hémoglobine fœtale qui, en quantité suffisante, protège contre les effets induits par l'hémoglobine S. De nombreuses études expérimentales laissent penser qu'en plus de ces effets, l'hydroxyurée réduirait les phénomènes inflammatoires contribuant à amplifier l'obstruction vasculaire. Elle est indiquée chez les patients ayant des crises

douloureuses fréquentes et chez ceux qui ont des syndromes thoraciques aigus à répétition.

➤ La greffe de moelle :

Seul traitement curatif de la drépanocytose, elle a pour but le remplacement des hématies SS par des hématies AA ou AS, ce qui a pour effet la disparition des complications et, éventuellement, la réparation des lésions existantes.

➤ Phytothérapie :

De nombreuses plantes sont utilisées dans le traitement traditionnel de la Drépanocytose : *Acacia nilotica* L, *Alchornea cordifolia*, *Allium sativum* L., *Aloe barbadensis* Mill, *Cymbopogon citratus*,

➤ Thérapie génique : [5]

Permettra de guérir la maladie par transfert des cellules souches hématopoïétiques.

Alternative thérapeutique à la greffe de moelle osseuse allogénique, la thérapie génique est l'objet d'une recherche intense. Elle consiste, grâce au développement actuel des techniques du génie génétique, à modifier ex vivo l'ADN de cellules souches hématopoïétiques du patient à traiter, supprimant le problème de la recherche d'un donneur compatible. Dans le domaine des hémoglobinopathies, les premiers essais ont été réalisés en 2007 pour les  $\beta$ -thalassémies et en 2015 pour la drépanocytose. Ils utilisaient 68 patients tout le transfert du gène réalisé grâce à un vecteur lentiviral qui permet l'insertion d'une copie de l'allèle non-muté de la  $\beta$ -globine dans l'ADN de cellules souches du patient. Dans le cas de la drépanocytose, le « gène médicament » avait de plus été modifié pour incorporer la substitution  $\beta 87\text{Gln} > \text{Thr}$ . Il s'agissait par-là d'introduire dans la chaîne  $\beta$  produite un encombrement stérique entre les résidus  $\beta 85\text{Phe}$  et  $\beta 88\text{Leu}$  et prévenir leur interaction avec  $\beta 6\text{Val}$  sur la chaîne  $\beta$  S. L'hémoglobine produite est aussi efficace à interrompre ainsi la polymérisation de l'HbS que l'HbF dont la chaîne  $\gamma$  porte précisément un résidu thréonine en position 87. Les cellules souches hématopoïétiques pour le transfert

ex vivo sont collectées par ponction médullaire ou plus récemment à partir du sang périphérique après mobilisation par le Plerixafor. Comme dans la greffe de moelle, la réinjection des cellules autologues modifiées est précédée d'une chimiothérapie myélo-ablative mais, contrairement à une allogreffe, le conditionnement est dépourvu, en pré et post-greffe, de tout immunosuppresseur puisqu'il n'y a, en situation autologue, ni risque de rejet, ni risque de réaction du greffon contre l'hôte. D'autres pistes plus sophistiquées et plus ciblées de modification de l'ADN que le simple apport du « gène médicament » dans les CSH autologues sont en cours d'active exploration, profitant notamment des possibilités d'édition du génome par l'utilisation des systèmes CRISPR-Cas ou de l'approche dite NHEJ (non-homologous end-joining pathway).

Les principales voies de développement des procédures de thérapie génique sont présentées en trois grandes voies.

**Addition de gène** : intégration d'un vecteur lentiviral portant une cassette  $\beta$ -globine,  $\gamma$ globine ou  $\beta$ -globine modifiée anti-polymérisante.

**Induction de l'expression d'HbF**: plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour induire l'expression de la  $\gamma$ -globine, incluant. L'inhibition de gène BCL11a médié par shARN, la délétion ou l'inactivation ciblée de l'enhancer érythroïde-spécifique de BCL11a, l'induction forcée d'une interaction entre le LCR et les gènes de la  $\gamma$ -globine via des modifications chromatinienne.

**Correction génique** : correction directe de la mutation drépanocytaire  $\beta^S$  par édition du génome.

➤ Transplantation médullaire : [3]

La transplantation médullaire (allogreffe HLA identique) a un intérêt curatif dans la drépanocytose. Elle est indiquée chez des enfants (< 16 ans) qui présentent des complications graves : essentiellement les AVC avec séquelles motrices et les STA répétés et/ou associés à une détérioration chronique de la fonction respiratoire. La guérison de la drépanocytose est obtenue dans 75 à 85 % des cas et presque tous les patients ont au moins une stabilisation de leur

vasculopathie cérébrale. Les traitements utilisés pour la préparation à la greffe, immunosuppresseurs et antimitotiques, posent cependant le problème de l'infertilité et de l'oncogénicité qu'ils induisent. Ces risques incitent à la prudence concernant les indications de la greffe.

# **METHODOLOGIE**

## **2. . METHODOLOGIE :**

### **2.1 Lieu de l'étude :**

L'étude a été réalisée au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD).

### **2.2 Description du CRLD**

Le centre de recherche de lutte contre la drépanocytose est situé dans le quartier du Point-G, en commune III du district de Bamako. C'est le premier centre de référence en matière de prise en charge de la drépanocytose au Mali. Il a été créé en 2008 grâce à une volonté politique appuyée par des partenaires techniques et financiers (PTF) dont la coopération internationale de Monaco et la Fondation Pierre Fabre. Inauguré le 21 janvier 2010, le CRLD a commencé ses activités le 15 mars 2010 avec comme objectif principal : améliorer la qualité et l'espérance de vie des drépanocytaires. Il compte actuellement douze (12) médecins dont trois (03) hématologistes et deux (02) pédiatres, cinq (05) pharmaciens, dont deux (02) biologistes et un (01) épidémiologiste, trente (30) techniciens de santé et du personnel administratif. Il est composé de quatre départements :

- ✓ Département administratif
- ✓ Département de formation et de recherche (Une unité d'informatisation (DATA))
- ✓ Département de communication
- ✓ Département médical avec quatre (04) unités :
  - Une unité de pharmacie
  - Une unité de consultation et d'exploration
  - Une unité d'hospitalisation
  - Une unité de laboratoire de biologie

### **2.3 Type d'étude :**

Il s'agissait d'une étude transversale et analytique avec un recueil rétrospectif des données.

### **2.4 Période de l'étude :**

L'étude s'est déroulée sur une période de 10 ans allant du 15 mars 2010 au 15 mars 2020.

### **2.5 Population d'étude :**

L'étude a porté sur tous les patients drépanocytaires âgés de 50 ans et plus inscrits dans un programme de suivi au CRLD durant la période d'étude.

### **2.6 Critères d'inclusion :**

Ont été inclus, tous les patients drépanocytaires âgés de 50 ans et plus ayant un dossier médical complet, durant la période d'étude.

### **2.7 Critères de non inclusion :**

N'ont pas été inclus les patients drépanocytaires âgés de 50 ans et plus avec un dossier médical incomplet, durant la période d'étude.

### **2.8 Recueil, traitement et analyse des données :**

Les données ont été recueillies sur des fiches d'enquête à partir des dossiers cliniques des patients.

- La saisie et l'analyse ont été réalisées sur le logiciel REDCapv10.3.3, Excel 2019 pour les tableaux croisés et le logiciel R v3.5 pour les analyses statistiques
- Les résultats ont été présentés sous formes de tableaux et figures.
- Le test statistique était celui du  $\text{Khi}^2$  ou le test exact de Fischer pour la comparaison des pourcentages et le test de Student pour la comparaison des moyennes avec un seuil de signification  $p < 0,05$ .
- Les tests non paramétriques correspondants ont été utilisés si les conditions de validité des tests paramétriques ne sont respectées.

## **2.9 Paramètres étudiés :**

### **2.9.1. Données socio démographiques :**

Âge, sexe, niveau d'étude, statut matrimonial, résidence, profession.

### **2.9.2. Données cliniques :**

L'âge d'inclusion au CRLD, circonstances de diagnostic, nombre de crises par an, motifs hospitalisations, complications chroniques, pathologies chroniques, nature du suivi médical (régulier, irrégulier, perdue de vue), antécédents transfusionnels.

### **2.9.3. Les habitudes de vie et les antécédents médicaux :**

Consommation de tabac, consommation d'alcool, antécédents médicaux.

### **2.9.4. Données biologiques**

Phénotypes hémoglobiniques, données de l'hémogramme (taux d'Hb moyen, VGM moyen, IDR moyenne, nombre moyen de globules blancs, nombre moyen de polynucléaires neutrophiles, nombre moyen de plaquettes et nombre moyen TCMH), données biochimiques (ferritinémie, le LDH, Bilirubine, micro albuminurie, uricémie)

## **2.10 Considérations éthiques :**

Les données ont été recueillies sur des fiches avec anonymat ne comportant pas l'identité du malade. Aucune compensation financière n'a été prévue pour les patients dont les dossiers ont été retenus.

## **2.11 Définitions opérationnelles :**

Le suivi médical régulier : au moins deux consultations de suivi par an pendant 5 ans.

Le suivi irrégulier : moins de deux consultations par an pendant 5 ans.

Le Perdu de vue : aucune consultation pendant 3 années consécutives.

L'âge du diagnostic au CRLD : Année à la réalisation de la 1<sup>ère</sup> électrophorèse de l'hémoglobine et/ou l'année d'inscription sur le registre du CRLD.

Les Formes majeures de la drépanocytose : SS, SC, S $\beta$ + thal, S $\beta$ <sup>o</sup> thal.

# RESULTATS

### 3. RESULTATS :

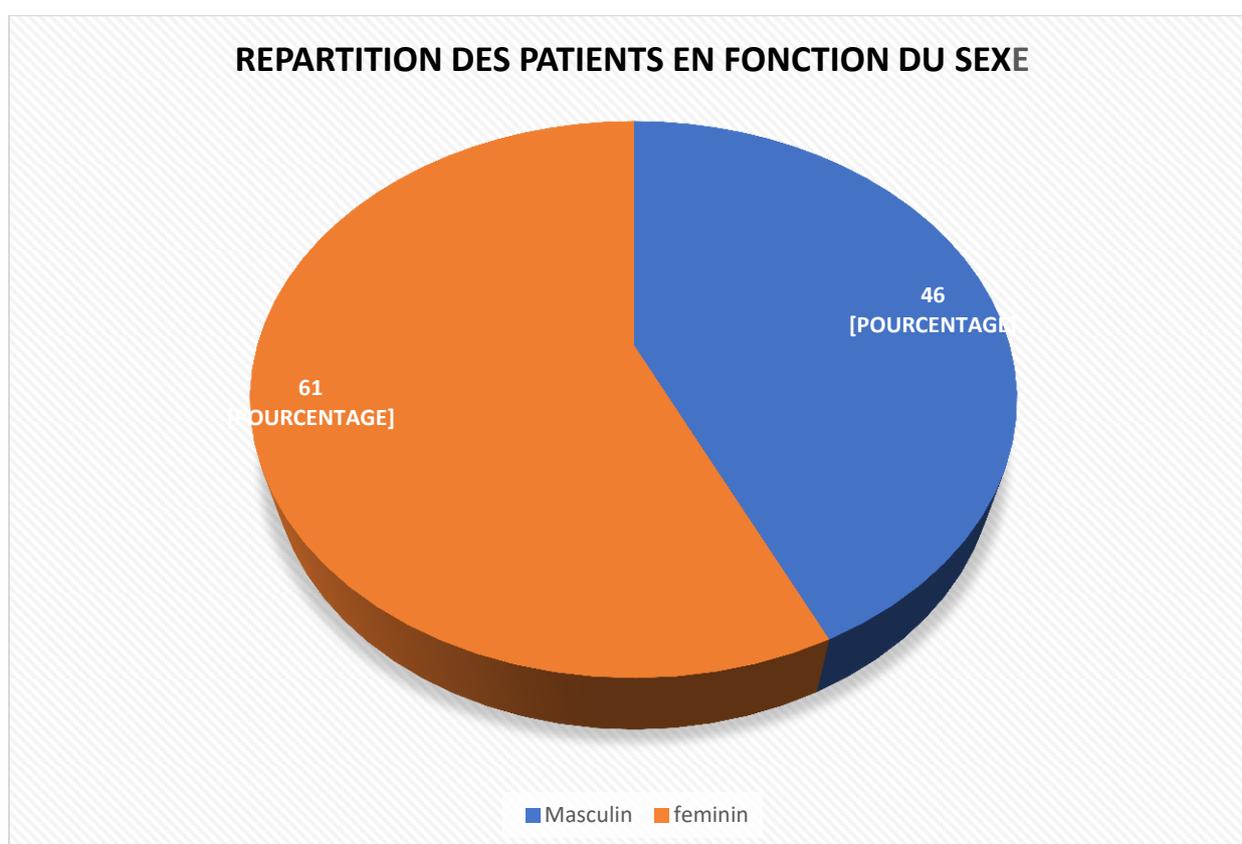
#### 3.1 Résultat globaux

Douze mille cinq cent treize 12 513 patients étaient inscrits sur le registre à la date du 15 mars 2010 au 15 mars 2020 dont 423 patients avaient 50 ans et plus soit une fréquence hospitalière de 3,4 %.

Cent-sept 107 patients répondaient à nos critères d'inclusions soit 25,30%.

#### 3.2. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

##### a. Sexe :



**Figure 14:** Répartition des patients en fonction du sexe

Dans la série étudiée, 46 patients étaient de sexe masculin et 61 de sexe féminin. Le sex-ratio (H/F) est de 0,75.

**b. Niveau d'étude :**

**Tableau I :** Répartition des patients en fonction du niveau d'étude

<b>Niveau d'étude</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Aucun	38	35,51
Primaire	8	7,48
Secondaire	32	29,91
Supérieur	29	27,10
Total	107	100

Le niveau d'étude supérieur représentait 27,10% des cas.

**c. Résidence :**

**Tableau II :** Répartition des patients en fonction de la résidence

<b>Résidence</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Bamako	82	76,64
Hors de Bamako	24	22,43
Hors du Mali	1	0,93
Total	107	100

Soixante-seize virgule soixante-quatre pour cent 76,64% de nos patients résidaient dans la ville de Bamako.

**d. Tranche d'âge :**

**Tableau III :** Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

<b>Tranche d'âge (année)</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
[50 - 60[	76	71,03
[60 -70[	26	24,30
≥ 70	5	4,67
Total	107	100

La tranche d'âge de 50-60 a été représentée par 76 patients soit 71,03 %.

**e. Statut matrimonial :**

**Tableau IV :** Répartition des patients en fonction du statut matrimonial

<b>Statut matrimonial</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Marié (es)	99	92,5
Veuf (Ves)	05	04,7
Célibataires	03	02,8
Total	107	100

Nos patients étaient mariés dans 92 % des cas.

## **f. Profession :**

**Tableau V : Répartition des patients en fonction de la profession**

<b>Profession</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Fonctionnaires d'état	50	46,73
Femme au Foyer	35	32,71
Commerçant	4	3,74
Cultivateur	3	2,8
Autres	15	14,2
Total	107	100

Les administrateurs civils étaient majoritaires soit 46,73%, suivie des femmes au foyer soit 32,71%.

- ❖ **Autres Professions :** Animatrice n=1, Chauffeur n=2, Gardien n=1, Informaticien n=2, Jardinier n=1, Journaliste=2, Mécanicien n=2, Médecin n=2, Tailleur n=1, Teinturière n=1

## **3.3. LES DONNEES CLINIQUES :**

### **a. Antécédents médicaux :**

**Tableau VI : Répartition des patients en fonction des antécédents médicaux**

<b>Antécédents médicaux</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>	<b>Total</b>
HTA	Oui	29	100
	Non	78	
Diabète	Oui	14	100
	Non	93	

Dans notre étude 27,1 % patients avaient un antécédente hypertension artérielle et 13,08% des patients avaient un antécédent de diabète.

### b. Age au diagnostic :

**Tableau VII** : Répartition des patients en fonction de l'âge d'inclusion

Age en années	Effectif	Pourcentage
Avant 2015	82	76,64
[2015 -2018[	21	19,63
[2019-2020]	4	3,74
Total	107	100

Soixante-seize virgule soixante-quatre pour cent 76,64% de nos patients ont réalisé leur première électrophorèse avant 2015.

### c. Nombre de crise par an

**Tableau VIII**: Répartition des patients en fonction du nombre de crise par an.

Nombre crise an	Effectif	Pourcentage
$\leq 2$	76	71,03
[3- 4]	28	26,17
$\geq 5$	3	2,80
Total	107	100

Dans notre étude 71,03% patients faisaient au moins deux crise par an.

#### **d. Circonstances de diagnostic**

**Tableau IX :** Répartition des patients en fonction des circonstances de diagnostic

<b>Circonstances de diagnostic</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Crises douloureuses ostéo articulaires	105	98,13
Anémie aiguë	2	1,87
Dépistage systématique	0	00
Total	107	100

La crise douloureuse ostéo articulaire a été la circonstance de diagnostic dans 98,13% des cas.

#### **e. Complications aiguës :**

**Tableau X :** Répartition des patients en fonction des complications aiguës

<b>Complications Aiguës</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Crise vaso-occlusive (CVO)	92	85,98
Syndrome thoracique aigu (STA)	3	2,8
Accident vasculaire cérébral (AVC)	1	0,93
Infection	1	0,93
CVO et STA	9	8,41
CVO et AVC	1	0,93

Dans notre étude la complication aiguë a été représentée par la CVO suivie du STA soit respectivement 85.98% et 2.8%.

Cette CVO a été le plus souvent associée à la STA dans (8,41%) des cas.

## **f. Complications chroniques :**

**Tableau XI : Répartition des patients en fonction des complications chroniques (n=61)**

<b>Complications chroniques</b>	<b>Effectif (n=61)</b>	<b>Pourcentage</b>
Rétinopathie	18	16,82
ONA	16	14,95
Néphropathie	2	1,87
HTAP	2	1,87
Ulcère de jambe	1	0,93
ONA et Rétinopathie	8	7,48
Rétinopathie et Néphropathie	5	4,67
ONA et Néphropathie	2	1,87
ONA et Rétinopathie et Néphropathie	4	3,74
Rétinopathie et Néphropathie et HTAP	2	1,87
ONA et Rétinopathie et Néphropathie et HTAP	1	0,93

Dans notre étude 61 patients avaient au moins une complication chronique soit 57%.

Les complications chroniques isolées représentaient 36,44 % dont la rétinopathie était 16,82% et l'ulcère de jambe était 0,93 %.

Les associations des complications représentaient 20,56% dont ONA et Rétinopathie étaient associées dans 7,48 % des cas.

**g. Antécédents de transfusion :**

**Tableau XII :** Répartition des patients en fonction des antécédents de transfusions

<b>Antécédents de transfusion</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Oui	59	55,14
Non	48	44,86
Total	107	100

Nos patients avaient un antécédent transfusionnel dans 55,14% des cas.

**3.4. HABITUDES DE VIE :**

**a. Tabagisme :**

**Tableau XIII :** Répartition des patients en fonction de la consommation de tabac

<b>Consommation de tabac</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Oui	18	16,82
Non	89	83,18
Total	107	100

Dans notre étude 16,82 % des patients étaient consommateurs de tabac

## **b. Consommation d'alcool :**

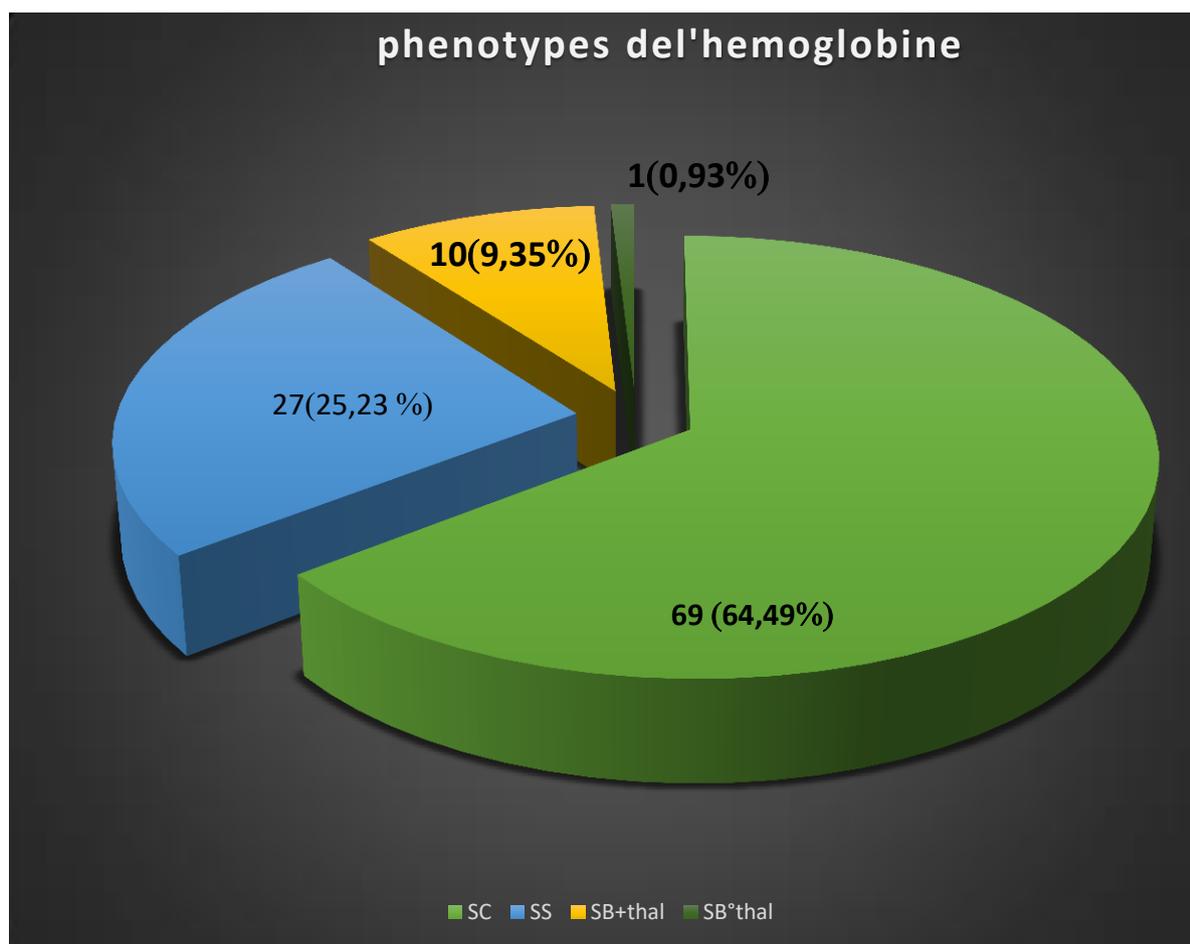
**Tableau XIV :** Répartition des patients en fonction de la consommation d'alcool

<b>Consommation d'alcool</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Oui	2	1,87
Non	105	98.13
Total	107	100

Dans notre étude deux patients étaient consommateurs de l'alcool soit 1,87%.

## **3.5. DONNEES BIOLOGIQUES :**

### **a. Phénotype drépanocytaire**



**Figure 15:** répartition des patients en fonction du phénotype drépanocytaire  
Les hétérozygotes SC étaient majoritairement retrouvés à 64,49 %.

**b. Paramètres de l'hémogramme :**

**Tableau XV :** Répartition des patients en fonction des paramètres de l'hémogramme :

<b>Paramètre de l'hémogramme</b>	<b>Minimal</b>	<b>Maximal</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>
Taux d'Hb (g/dl) n=107	6,54	13,34	10,46	1,51
Hte (%)	32,05	50,5	32,02	5,45
VGM (fl) n=107	53	135,5	86,90	13,57
TCMH (pg/dl) n=107	14,45	47,13	29,43	4,87
IDR (%) N=107	9,40	48,73	16,72	4,08
PLA ( $10^3$ /UL) n=107	66	591	317,86	104,56
GB ( $10^3$ /UL) n=107	3,30	12,84	7,83	2,03
PNN ( $10^3$ /UL) n=107	1,89	11,96	4,36	1,59

Dans notre étude le taux moyen d'hémoglobine était 10,46 g/dl, avec un taux moyen du VGM soit 86,90 fl. Le nombre moyen de PNN était 4,36  $10^3$  /UL avec un extrême de 1,89 à 11,96  $10^3$ /UL

### **c. Paramètres biochimiques**

**Tableau XVI :** Répartition des patients en fonction des paramètres biochimiques

<b>Paramètres biochimiques</b>	<b>Minimal</b>	<b>Maximal</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>
Ferritinémie (ng/l) n=66	5,76	5501,7	435,80	797,74
Uricémie (mmol/l) n=68	5,10	1028,22	344,42	138,99
LDH (UI /l) n=61	121	2201	378,89	355,06
Bilirubine (umol /L) n=49	1	68	26,51	17,89

Les paramètres biochimiques ont été représentés par une ferritinémie en moyenne de 435,80 ng/l, et une uricémie soit une moyenne de 344,42 (umol/L).

### **3.6. TRAITEMENT ET DEVENIR DES PATIENTS :**

#### **a. hydroxyurée**

**Tableau XVII :** Répartition des patients en fonction de la prise ou non d'hydroxyurée .

<b>Prise d'hydroxyurée</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Oui	17	15,89
Non	90	84,11
Total	107	100

Dans notre étude 15,89% de nos patients prenaient de hydroxyurée.

**Tableau XVIII :** Répartition des patients en fonction de la durée de prise hydroxyurée

<b>Durée de prise d'hydroxyurée</b>	<b>Effectif n= 17</b>	<b>Pourcentage</b>
$\leq 1$	2	11,77
[2-4]	10	58,82
$\geq 5$	5	29,41
Total	17	100

La durée de prise d'hydroxyurée de [2-4] ans représentait 58,82 % des cas.

## **b. Devenir des patients**

**Tableau XIX : Répartition en fonction du devenir des patients**

<b>Devenir</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage</b>
Vivants	91	85,05
Décédés	16	14,95
Perdu de vue	0	0
Total	107	100

Seize patients sur les 107 régulièrement suivis sont décédés durant la période soit un taux de mortalité de 14,95%.

### **3.7. DONNEES ANALYTIQUES :**

#### **a. Age et Sexe :**

**Tableau XX : Relation entre de l'âge et le sexe**

<b>Age (années)/Sexe</b>	<b>Masculin</b>	<b>Féminin</b>	<b>Total</b>	
[50 – 60[	28	48	76	
[60 -70[	15	11	26	
≥ 70	3	2	5	
Total	46	61	107	<b>P = 0.12</b>

IL n'y avait pas de relation statistiquement significative entre l'âge et sexe dans notre étude.

## b. Age et Phénotype :

**Tableau XXI :** Relation entre l'âge et le phénotype

Age/Phénotype	SC/Sβ+thal	SS/Sβ°thl	Total	
[50 - 60[	23	53	76	
[60 - 70[	4	22	26	
≥ 70	1	4	5	
Total	28	79	107	<b>P=0,313</b>

Dans notre étude il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre l'âge et le phénotype.

## c. Phénotypes et complications :

**Tableau XXII :** Relation entre la survenue des complications aiguës et le phénotype

Complication aiguë/phénotype		SC/Sβ+ thal	SS/Sβ° thal	P-value
		n (%)	n (%)	
Complications aiguës	CVO	71(66,36%)	21(19,63%)	<b>0.063</b>
Complications aiguës associées	CVO et AVC	1(0,93%)	0	
	CVO et STA	4(3,74%)	5(4,67)	<b>0.0985</b>

Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la CVO et les phénotypes drépanocytaires.

**Tableau XXIII : Relation entre la survenue des complications chroniques et le phénotype**

<b>Complications chroniques/Phénotype</b>	<b>SC/Sβ+ thal n (%)</b>	<b>SS/ Sβ° thal n (%)</b>	
Rétinopathie	18(16,82%)	0	
ONA	12(11,21%)	4(3,74%)	<b>P= 0.001052.</b>
<b>Associations des Complications</b>			
	<b>n =21(19,63)</b>		
Deux associées	8(7,48%)	7(6,54%)	<b>P=0,01105.</b>
Trois associées	2(1,87%)	4(3,74%)	

La survenue de la rétinopathie et de l'ONA étaient statistiquement significatif chez les SC/Sβ+ thal avec Test exact de Fischer **p= 0.001052.**

Deux complications associées en fonction du phénotype était significatif chez les SC/Sβ+ thal avec Test exact de Fischer **p=0,01105.**

❖ **Deux complications chroniques associées :**

ONA et Rétinopathie (8), Rétinopathie et Néphropathie (5), ONA et Néphropathie (2).

❖ **Trois complications chroniques associées :**

ONA et Rétinopathie et Néphropathie (4)

Rétinopathie et Néphropathie et HTAP (2)

#### d. Phénotypes et paramètres de l'hémogramme

**Tableau XXIV :** Relation entre les paramètres de l'hémogramme et le phénotype

Paramètres d'hémogramme	SC/Sβ+thal(n=79) MYE	SS/ Sβ° thal(n=28) MYE	P-value
Taux_Hb (g/dl) ±	10.98 ± 1.14	8.98 ± 1.47	0.000060
Taux_Hte (%)	33.80 ± 3.65	27.11 ± 6.62	0.0001
VGM (fl)	83.47 ±11.01	96.59 ± 15.52	0.0112
TCMH (pg)	28.06 ± 4.19	33.29 ± 4.63	0.022
IDR (%)	16.12 ± 2.24	18.41 ±6.85	0.01035
N_moy_GB (10 <sup>3</sup> /uL)	7.47 ± 1.99	8.83 ± 1.78	0.00087
N_moy_PPN (10 <sup>3</sup> /uL)	4.09 ± 1.30	5.11 ± 2.04	0.01175
N_moy_plaq (10 <sup>3</sup> /L)	299.45 ±109.57	369.78 ±	0.0006188

Le taux moyen d'hémoglobine était statistiquement significatif chez les SC/Sβ+ thal ainsi que le taux d'hématocrite avec **P= 0,00006 et p=0,0001**

# **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## **4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :**

L'étude a été transversale et analytique ; toutefois certains patients drépanocytaires au Mali ne sont pas connus du CRLD. Ces patients non répertoriés au CRLD sont probablement peu symptomatiques et/ou non diagnostiqués. Un nombre non négligeable d'adultes sont adressés par leur médecin traitant en consultation au CRLD au décours d'une complication.

### **4.1. Limites :**

Notre travail a été limité par l'absence de certaines données dans les dossiers médicaux des patients et les difficultés d'accès aux patients perdu de vue à partir de 2018. Ainsi sur 423 drépanocytaires de 50 ans et plus enregistrés pendant une période de 10 ans, 107 répondaient à nos critères d'inclusion soit 25,30%.

### **4.2. Données sociodémographiques :**

- **Sexe** : la population de 107 patients drépanocytaires étaient répartis entre 61 femmes et 46 hommes, avec un sexe ratio de 0,75 en faveur des femmes. Cette étude est comparable à une étude réalisée par **Marietta Aleina A** chez les sujets âgés drépanocytaires de plus de 60 ans avec sexe ratio de 0,78 [2].
- **Age** : Dans notre étude l'âge moyen était de  $58,92 \pm 6,49$  ans, sans différence significative selon le sexe et une médiane de survie de 58 ans. Une étude faite par Elmariah indiquait en 2014, une médiane de survie de 61 ans aux Etats-Unis [42]. Un suivi médical régulier avec recherche et prise en charge des complications pourrait expliquer ces données. La différence d'âge moyen selon les phénotypes était non significative
- **Résidence** : plus de la moitié de nos patients vivait à Bamako. La proximité du site de prise en charge et sa facilité d'accès pour les patients vivant à Bamako pourrait expliquer cet état de fait.
- **Profession/Niveau d'étude** : la majorité des patients inclus dans l'étude était soit des fonctionnaires ou des femmes au foyer. La présence des femmes au foyer s'explique par le fait que le sexe féminin était majoritaire. Les patients

étaient dans la majorité des cas scolarisés avec un niveau au moins du secondaire et supérieur pour plus de la moitié d'entre eux.

#### **4.3. Données cliniques :**

**a- Circonstances de découverte :** Dans notre étude les circonstances de découverte ont été dominées par la crise douloureuse 98,13 %. Ce résultat est proche de celui de Kané D au CHU du Point G 96,1%. Les douleurs ostéoarticulaires en particulier le syndrome pied/main sont connues comme étant les principales circonstances de découverte de la drépanocytose en Afrique.

**b- Nombre de crises par an :** Dans notre étude le nombre moyen de crise drépanocytaire par an était de 2. Une étude réalisée au niveau du dit centre portant sur les drépanocytaires de plus de 40 ans retrouve moins d'une crise par an chez 67,5% des patients [23]. Un suivi médical régulier permet de réduire de façon considérable la survenue de crises douloureuses. Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre le nombre de crise par an et le phénotype drépanocytaire.

#### **c- Antécédents :**

- Dans notre étude une notion de consommation de tabac a été retrouvée chez 16,82 % des patients.
- Un chiffre tensionnel élevé a été retrouvé chez 27,1 % des patients. Ce chiffre est nettement inférieur à ceux rapporté par une étude faite en Martinique 54% mais supérieur à ceux de M SIDIBE 17,5%.
- Dans notre étude, 13% des patients étaient diabétique. Ce résultat est différent de celui de M SIDIBE 6,67%.

#### **4.4. Données biologiques :**

##### **a- Phénotype hémoglobinique :**

Les patients étaient en majorité de phénotype SC 64,49% suivie des SS et S $\beta$ + thalassémie. Ce résultat est proche de celui M SIDIBE 60%. Cette fréquence des sujets pourrait s'expliquer par une espérance de vie plus élevée chez les sujets SC.

## **b- Données de l'hémogramme :**

- Le taux d'hémoglobine moyen était de  $8.98 \pm 1.47$ g/dl chez les sujets SS/S $\beta^{\circ}$ thal et de  $10.98 \pm 1.14$  g/ dl chez les sujets SC/S $\beta^{+}$  thal avec une différence statistiquement significative  $p=0.000060$ . Cette différence a été décrite dans la littérature et s'explique par le fait les sujets SS/S $\beta^{\circ}$ thal présentaient une hémolyse chronique.
- Le Volume Globulaire Moyen (VGM) était significativement plus élevé dans le groupe des sujets SS/S $\beta^{\circ}$ thal que les sujets SC/S $\beta^{+}$  thal ( $96.59 \pm 15.52$ fl vs  $83.47 \pm 11.01$ fl) avec un  $p= 0.0112$ .
- Dans notre étude le taux de plaquette était légèrement bas chez sujets SC/SB+thal avec un p valeur significatif. Cette différence s'explique par l'existence d'une physiopathologie différente, et que le phénotype SC/SB+thal sont responsable hypersplénisme le plus souvent.
- Le nombre de globules blancs (GB) et le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) étaient significativement plus élevé dans le groupe des sujets SS/S $\beta^{\circ}$ thal que le groupe SC/S $\beta^{+}$  thal ( $8.83 \pm 1.78 \cdot 10^3$ /uL vs  $7.47 \pm 1.99 \cdot 10^3$ /uL pour les GB et  $5.11 \pm 2.04 \cdot 10^3$ /uL vs  $4.09 \pm 1.30 \cdot 10^3$ /uL pour les PNN).

## **4.5. Spectre des complications :**

**a- Complications aiguës :** Dans notre étude les complications aiguës étaient dominées par la CVO et le STA avec respectivement 85,98% et 2,8 %. Ces deux complications sont souvent associées. Nos résultats sont inférieurs à ceux de Lionnet et al [43] et de D Kané [44], mais proche de ceux de Marietta et al (94% de CVO) [2]. Nous n'avons pas retrouvé de relation statistiquement significative entre la survenue des complications aiguës et le phénotype drépanocytaire ( $p= 0.0985$ )

**b- Complications chroniques :** Dans notre étude 61 patients soit 57% présentaient au moins une complication chronique.

Les complications chroniques étaient dominées par la rétinopathie 16,82% suivie de la nécrose aseptique de la tête fémorale 14,95% et de la néphropathie

1,87%. Vingt virgule cinquante-six pour cent 20,56 % des patients avaient au moins deux 2 ou trois 3 complications chroniques associées.

- La rétinopathie était relativement plus élevée chez les patients SC/S $\beta$ +thal (16,82 %). M SIDIBE, dans son étude portant sur les patients de 40 ans et plus retrouve une fréquence proche (34,1%) [3]. Cette fréquence de la rétinopathie drépanocytaire chez ce groupe de patient a été décrite dans la littérature.

- L'ostéonécrose aseptique (ONA) de la tête fémorale était la 2<sup>ème</sup> complication chronique la plus fréquente et était relativement élevée chez les patients SC/S $\beta$ +thal 11,21 %. Notre résultat est inférieur à celui de Maretta Aleina et al (53%) [2] mais proche de Lionnet et al 26% [43]

- Une association de deux complications aiguës était plus fréquente chez les sujets SC/S $\beta$ +thal alors que la présence de trois complications chroniques était plus observée chez les sujets SS/S $\beta$ <sup>o</sup> thal 3,74 %.

#### **4.6. Traitements :**

- Dans notre étude 55,14% des patients ont bénéficié au moins d'une transfusion sanguine, Dans l'étude de M SIDIBE, un antécédent transfusionnel existait chez 55,8% des patients. Notre résultat était différent de celui de Marietta Aleina et al 65%.

- Un traitement par hydroxyurée a été instauré chez 15,89% des patients avec une durée moyenne de traitement de 5,35 ans. La rétinopathie a été la principale indication de l'hydroxyurée dans ce groupe de patient.

#### **4.7. Devenir des patients :**

- Nous avons déploré 16 décès 14,95% dans le groupe des patients de notre étude. L'âge moyen au décès était de 56,75 ans.
- Le nombre d'année maximal de suivi de ces patients était de 11 ans pour une moyenne de 5,44 ans
- Une étude faite sur les sujets drépanocytaires de plus de 40 ans retrouve 4,2% de décès contre un seul décès dans une population de sujet suivi en Martinique.

# CONCLUSION

## **CONCLUSION :**

Les drépanocytaires âgés de 50 ans et plus suivis au CRLD sont le plus souvent de phénotype SC avec des antécédents d'HTA et de diabète. Les données biologiques (hémogramme) sont significativement différentes en fonction des phénotypes. Les complications aiguës étaient dominées par la crise vaso-occlusive souvent associée au syndrome thoracique aiguë. La rétinopathie et la nécrose aseptique étaient les complications chroniques les plus fréquentes. Une étude prospective avec suivi de cohorte permettra de mieux cerner l'histoire naturelle des complications surtout chronique dans ce groupe de patient.

# **RECOMMANDATIONS**

## **RECOMMANDATIONS :**

Au terme de cette étude nous formulons les recommandations suivantes :

### **1- Aux autorités sanitaires :**

- Poursuivre l'appui au Centre de Recherche et de Lutte contre la drépanocytose (CRLD)
- Augmenter les capacités d'accueil du CRLD pour une meilleure prise en charge des patients
- Faciliter l'accès et la prise en charge des personnes âgées au CRLD
- Faire un dépistage précoce et néonatal de la maladie drépanocytaire.

### **2- Au CRLD :**

- Assurer une formation continue du personnel médical et para médical
- Mettre en place une consultation spécifique pour les personnes âgées, système permettant de faire une surveillance et un suivi régulier des sujets âgés drépanocytaires.

### **3- A l'AMLUUD :**

- Mettre en place une campagne de sensibilisation spécifique aux personnes âgées
- Assurer un soutien particulier aux patients drépanocytaires âgés.

### **4- Aux patients :**

- Respecter les dates de rendez-vous pour le suivi médical.
- Suivre les règles hygiéno-diététiques préconisées par les soignants
- Prendre correctement les thérapeutiques mises en place par les médecins.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

**1-Keita M I.** aspects épidémiologiques de la drépanocytose dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Sikasso. Thèse Med Bamako 2020 ; 95p ; n°10.

**2-Marietta Aleina A.** le sujet âgé drépanocytaire suivi au centre de référence de MARTINIQUE Thèse Med.2017 N° 2017ANTI0177

**3-Sidibe M B.** Spectre des complications chez les drépanocytaires âgées de 40 ans et plus : à propos de 120 patients suivis au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) pendant au moins 3 ans. Thèse Médecine Bamako 2015 ; 82p ; n°252.

**4-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. Acta Virol. nov 1975;19(6):510-520.

**5-Dembélé AK.** Vasculopathie et inflammation dans la drépanocytose : i) étude des déterminants de la vasculopathie chronique en Afrique sub-saharienne : ii) dynamique inflammatoire des polynucléaires neutrophiles sous thérapeutiques transfusionnelles au sein d'une cohorte française. Thèse de Physiologie et Physiopathologie Paris 2020 ; 172p

**6-Comité régional de l'Afrique.** Drépanocytose : une stratégie pour la région africaine de l'OMS. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/1727>. Consulter le 20/03/2022.

**7- Chetcha Chemegni Bernard.** Contribution à l'étude Morphologique des hématies Dans les hémoglobinopathies (drépanocytose et bêta thalassémie). C.E.S. hématologie biologie. Université Cocody 1997-1998 ; p .190-191.

**8- Koreïssi M.** Complications aiguës de la drépanocytose chez les enfants dans le service de pédiatrie du chu gabriel toure. Thèse, Med Bamako 2009; 94p; n°174.

- 9- Markus Schmuggea, Oliver Speera, Ayse Hulya Ozsahinb, Gabriele Martin** La drépanocytose en Suisse: Physiopathologie, clinique 2008; 8 (33): 582–586.
- 10- Frenette Ps, Atweh Gf.** Sick cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007; 117:850–8.
- 11- Wajcman H.** Hémoglobines : structure et fonction. EMC-Hématologie. 2005; 2 (3): 145-57.
- 12- Baudin B.** Les hémoglobines normales et pathologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2016; (481): 27-34
- 13- Drame F.** Etude des complications rénales chez les enfants drépanocytaires suivis au département de pédiatrie. Thèse Med Bamako 2021; 102p; n°100.
- 14- Lionnet F., Stankovic K., Girot R.** Drépanocytose de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-006-D-16, 200
- 15- Ainouche N.** La Drépanocytose : de la physiopathologie à l'attitude thérapeutique. [Internet] [Thesis]. 2011 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1889>.
- 16- Jules-Valentin Kpale-Pelyme.** La maladie drépanocytaire chez l'enfant: Épidémiologie présentations cliniques et perspectives thérapeutiques. Thèse Médecine Université de Picardie France 1995; 112p.
- 17- Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA.** Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet* 2001;3 57: 680-683.
- 18- Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O.** Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006;81:858-6334.
- 19- Lapoumeroulie C et al.** Decreased plasma endothelin -1 levels in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Haematologica* 2005; 90: 401-403.

- 20.-Cosby K and al.** Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003; 9: 1498-505.
- 21-Lamarre Y.** Implication de l'hémorhéologie dans la physiopathologie de la drépanocytose. Thèse Doctorat Science de la vie Université d'Angers (UA) - Université des Antilles et de la Guyane (UAG) 2013; 198p.
- 22. Galacteros F, Beuzard Y.** Thalassémies et hémoglobines anormales. In *hématologie de BERNARD DREYFUS*, eds. 3<sup>ème</sup> édition; Paris: Flammarion 1992 : 378-396.
- 23-Thiero A.** Étude des aspects épidémiologiques de la drépanocytose chez l'enfant à l'HNF-Ségou. Thèse Med Bamako 2020; 87p; n°315.
- 24- Gil FM., Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vichinsky E.** Cooperative study of sickle cell disease. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle disease. *Blood* 1995; 86: 776-83
- 25- CREDOS.** Module de formation à la prise en charge de la drépanocytose au Mali. Mars 2005.
- 26- Couttant-Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord JM, Thuret I et al.** Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in Europe. *Hematol J* 2002 ; 3 : 56-60.
- 27- Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F.** et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: therapeutic approach, outcome and results of bronchoalveolar lavage in a monocentric series of 107 episodes. *J Chest* 2000; 117: 1386-1392.
- 28- Vichinski E, Neumayr L, Earles A et al.** For the National Acute chest Study group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease *N Engl J Med* 2000; 342: 1855- 1865.
- 29- Serjeant GR.** Sickle cell disease. *Lancet* 1997; 350: 725-30.

- 30- Gbadoe Ad, Dogba A, Segbena Ay, Nyadanu M, Atakouma Y, Kusiaku K, et al.** Priapism in sickle cell anemia in Togo: prevalence and knowledge of this complication. *Hemoglobin* 2001; 25: 355-361.
- 31- Fowler JJ, Koshy M, Strub M, Chin SK.** Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *J Urol* 1991 ;145: 65-68.
- 32- Ramos CE, Park JS, Ritchey ML, Benson GS.** High flow priapism associated with sickle cell disease. *J Urol* 1995;153:1619-1621
- 33- Melman A, Serels S.** Priapism. *Int J Impot Res* 2000; 12: 133-139.
- 34- Okpala I, Westerdale N, Jegede T, Cheung B.** Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002; 118: 918-21.
- 35- Powars DR, Johnson CS.** Priapism. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 1363-72.
- 36- Sangare M.** Enquête CAP des prestataires de santé sur la prise en charge de la drépanocytose dans les centres de santé du district de Bamako. Thèse Médecine. Bamako 2004 ; 77p.
- 48-Habibi A, Arlet J B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J A, Bartolucci P, Lionnet F,** Centre de Référence Maladies Rares. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev Med Interne* 2015; 36: 5S3-5S84.
- 38-Gentillini M.** Médecine Tropicale : les anémies tropicales. Paris: Flammarion, 1995 ; 513p.
- 39- Domingo M L E S.** Evaluation de la glycémie chez les sujets ayant le trait drépanocytaire au Centre Médical Saint Jean De Cotonou [Internet] [Thesis]. D'ABOMEY-CALAVI (UAC); 2019 [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: [https://biblionumeric.epacuac.org:9443/jspui/bitstream/123456789/1579/1/Rapport%20DOMINGO%20Maryline%20Leslie%20Elodie\\_compressed.pdf](https://biblionumeric.epacuac.org:9443/jspui/bitstream/123456789/1579/1/Rapport%20DOMINGO%20Maryline%20Leslie%20Elodie_compressed.pdf).

- 40- Soumano C.** Connaissances et attitudes pratiques des mères face à la prise en charge de l'enfant drépanocytaire dans les ménages à Bamako. Thèse Med Bamako 2005; 72p ; n° 16.
- 41- Aubry P, E. Touze J.** Double hétérozygoties SC avec ostéo nécrose. Cas clinique en Médecine Tropicale. La Duraulie édit. 1990, pp.184-185.
- 42- Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al.** Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. Am J Hematol 2014; 89 (5): 530-5.
- 43- Lionnet F, Bachmeyer C, Sloma I, Rossier A, Thiolier B, Maier M, et al.** Tuberculosis in adult patients with sickle cell disease. J Infect 2007; 55:439-44.
- 44- Kane D.** Profil des complications aiguës chez les drépanocytaires adultes dans le service d'hématologie oncologie médicale du CHU Point G. Thèse Med Bamako 2011 ; 65p ; n°92.

## **ANNEXES**

### **Fiche signalétique**

**Nom** : Tarre

**Prénom** : Sory Ibrahim

**Titre de la thèse** : profil épidémiologique, biologique et le spectre des complications chez les drépanocytaires de 50 ans et plus au centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD).

**Année universitaire** : 2022-2023

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Mali

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie du Mali.

**Secteur d'intérêt** : médecine, hématologie, santé publique et gériatrie

**Résumé :** la drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive qui constitue un problème de santé publique en Afrique.

L'évolution des connaissances dans la physiopathologie de la maladie ont permis de mettre en place des thérapeutiques permettant aux patients d'atteindre l'âge adulte. En effet ce travail a pour but d'étudier le profil épidémiologique, biologique et le spectre des complications chez les drépanocytaires de 50 et plus suivi au centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD).

Il s'agit d'une étude descriptive transversale et analytique avec un recueil rétrospectif des données sur une période de 10 ans au centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose. Les données ont été recueillies sur les fiches d'enquête, l'analyse a été faite à partir du logiciel REDCAP 10.3.3.

Sur la période d'étude 107 patients drépanocytaires de 50 ans et plus répondaient à nos critères d'inclusion. L'âge moyen était  $58,92 \pm 6,49$  ans avec une légère prédominance féminine et un sexe ratio 0,75. Nos patients étaient en majorité des fonctionnaires d'état, suivi de femme au foyer dont la majorité résidaient dans ville de Bamako avec des antécédents d'HTA et de diabète.

Des antécédents de consommation de tabac ont été retrouvés chez 16,82 %.

Le phénotype SC était la plus fréquente suivi de SS.

La crise vaso-occlusive (CVO) et le syndrome thoracique aigu (STA) ont été les complications aiguës les plus fréquentées. Les complications chroniques étaient dominées par la rétinopathie et ONA et la néphropathie. Un traitement de fond par hydroxyurée a été instauré chez 17 patients.

Durant la période d'étude 16 patients sont décédés.

**Mots clés :** Drépanocytose -sujet âge de 50 ans et plus -spectres des complications

## **Abstract:**

Sickle cell disease is an autosomal recessive genetic disease that constitutes a public health problem in Africa.

The evolution of knowledge in the physiopathology of the disease has made it possible to set up therapies allowing patients to reach adulthood. Indeed, this work aims to study the epidemiological and biological profile and the spectrum of complications in sickle cell patients aged 50 and over followed at the center for research and the fight against sickle cell disease (CRLD).

This is a cross-sectional and analytical descriptive study with a retrospective collection of data over a period of 10 years at the center for research and the fight against sickle cell disease. The data was collected on the survey sheets; the analysis was made using the REDCAP 10.3.3 software.

Over the study period, 107 sickle cell patients aged 50 and over met our inclusion criteria. The mean age was  $58.92 \pm 6.49$  years with a slight female predominance and a sex ratio of 0.75. Our patients were mostly civil servants, followed by housewives, the majority of whom lived in the city of Bamako with a history of hypertension and diabetes.

A history of tobacco consumption was found in 16.82%.

The SC phenotype was the most frequent followed by SS.

Vaso-occlusive crisis (VOC) and acute chest syndrome (ACS) were the most common acute complications. Chronic complications were dominated by retinopathy and ONA and nephropathy. Background treatment with hydroxyurea was initiated in 17 patients.

During the study period 16 patients died. During the study period 16 patients died.

**Keywords:** Sickle cell disease - subject age 50 and over -spectra of complications

## Fiche d'enquête

N° : /\_\_/\_/\_/ N° CRLD : /\_\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/ Date /\_\_/\_/\_/\_/

### I- Données socio démographiques :

Q1-: Age en année/\_\_\_/

Q2- Sexe: /\_\_\_/ 1 = masculin 2 = féminin :

Q3- niveau d'étude /\_\_\_/ : 1- Primaire 2- Secondaire 3- Supérieur 4- école coranique 5- aucun

Q4- résidence : /\_\_\_/ 1- Bamako 2- Hors de Bamako 3- Hors du Mali

Q5- situation matrimoniale : /\_\_\_/ 1- Célibataire 2- Marié 3- Veuf ou veuve

Q6- Profession /\_\_\_\_\_/

1= Fonctionnaire, 2= Commerçant, 3= Eleveur, 4= Cultivateur, 5= Artisan,

6=Autres à préciser/\_\_\_\_\_/

### II- Données cliniques :

#### 1- ANTECEDENTS:

##### 1-1- Antécédents drépanocytaires :

Q7 âge au diagnostic du CRLD : /\_\_\_/ 1- < 1 an 2- 1 – 5 ans 3- plus de 5 ans

Q8 Circonstance diagnostic : /\_\_\_/ 1- crises douloureuses 2- syn. anémique 3- dépistage systématique, 4 – autre à préciser \_\_\_\_\_/

Q9 Nombre de crises par an /\_\_\_/

Q10-les complications aiguës :

Nature crise /\_\_\_/ 1- CVO 2- STA 3- Priapisme 4- AVC 5- Infection 6- séquestration splénique 7- Autres à préciser \_\_\_\_\_/

Q11- complications chroniques : /\_\_\_/ 1- ONA 2- Rétinopathie, 3- Néphropathie 4- Ulcère de Jambe 5- cardiopathie 6- HTAP 7- association préciser \_\_\_\_\_/

Q12 antécédent transfusion : \_\_\_/ 1- oui 2- non si oui nombre de transfusion \_\_\_/

Q13 Tabac \_\_\_/ 1-oui 2- non

Q14 alcool \_\_\_/ 1-oui 2- non

##### 1-2- Antécédents Médicaux :

Q15HTA /\_\_\_/ 1- oui 2- Non

Q16 Diabète /\_\_\_/ 1- oui 2- non

Q17 Dyslipidémie /\_\_\_/1- oui 2- non

Q18 Antécédents Chirurgicaux : \_\_\_/ 1- oui 2- non si oui préciser  
\_\_\_\_\_ /

Q19 FEMMES

le nombre d'enfant vivant \_\_\_ / \_\_\_ /

III- Données biologiques :

1- Q20 Génotype : \_\_\_/ 1- SS 2- SC 3- Sβ+ thal 4- Sβ° thal

2- Q21 Données Hémogramme

Taux moyen Hb : \_\_\_g/dl Hte moyen : \_\_\_% VGM : \_\_\_fl

TCMH : \_\_\_pg/l IDR moyen : \_\_\_% Nombre moyen de GB :  
\_\_\_G/L nombre moyen de PNN : \_\_\_G/L nombre moyen de plaquettes :  
\_\_\_G/L

3- Q22- données biochimiques :

Ferritinémie \_\_\_ng/l Uricémie \_\_\_mol/l LDH \_\_\_UI/L micro  
alb \_\_\_/ mg/24h Bilirubine \_\_\_/

IV- Traitement :

Q23 traitement habituel :

Acide folique \_\_\_/ 1- oui 2- non zinc \_\_\_/1- oui 2- non SP \_\_\_/1- oui 2- non

Q24 traitement de fond :

Hydroxyurée \_\_\_/ 1- oui 2- non si oui nbre d'année \_\_\_/ indication  
\_\_\_\_\_ /

Q25 état vaccinal : \_\_\_/ 1- à jour 2- non à jour

V- Devenir des patients :

Q25 patient vivant et suivi \_\_\_/

Q26 patient perdu de vue \_\_\_/

Q27 patient DCD \_\_\_/ circonstances du décès \_\_\_\_\_ / âge au  
décès \_\_\_/ nbre années de suivi \_\_\_/

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

**Je le jure!**