

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 112

DREPANOCYTOSE :
ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. NKOLO AGONGO CHRIST LIONEL
De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Drépanocytose – Hémoglobine S – Caractéristiques cliniques –
Complications chroniques – Traitements.

JURY

Mr. M. MIKDAM Professeur d'Hématologie Clinique	PRESIDENT
Mr. K. DOGHMI Professeur d'Hématologie Clinique	RAPPORTEUR
Mme. Z. OUZZIF Professeur de Biochimie	} JUGES
Mr. A. BAITE Professeur d'Anesthésie Réanimation	
Mr. A. MASRAR Professeur d'Hématologie-Biologie	



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS:

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - ***Directeur ERSM***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ezzohra*
Pr. RABHI Moncef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *

Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique

Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. L'KASSIMIHachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZYANE Taoufik*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

CE TRAVAIL EST DEDIE :

AU

Dieu tout puissant, éternel des armées,

*Si la mer se déchaîne, si le vent souffle fort, si ta barque t'entraîne,
n'aie pas peur de la mort. Il n'a pas dit que tu coulerais,
il n'a pas dit que tu sombrerais, il a dit: allons de l'autre bord !*

Si ton cœur est en peine, si ton corps est souffrant,...

si un jour sur ta route tu croises le méchant,

ne sois pas dans le doute,

Dieu prend soin de son enfant.

« Kilo ne meurt jamais »

A

Mon pays le Gabon

*C'est un sang vert, jaune et bleu qui coule dans mes veines
et c'est avec fierté que je rentre pour te servir.*



A

Feu son excellence El Hadj Omar Bongo Ondimba

Que le bon Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde.



A son excellence Monsieur Ali Bongo Ondimba

*Président de la République Gabonaise Chef de l'état, Chef Suprême des
Forces Armées Gabonaises Que Dieu l'assiste.*



A

M. Mathias Otounga Ossibadjou

Ministre de la Défense Nationale du Gabon.

En témoignage de notre grand respect et notre sincère considération.

A

M. le Général Jean Raymond Nzenze

Professeur de Médecine Interne

Directeur du Service de Santé Militaire du Gabon.

En témoignage de notre grand respect et notre sincère considération.

A

Madame le Médecin Général

Nguema Edzang Béatrice

Professeur de Radiologie,

Médecin Chef de l'Hôpital d'instruction

des Armées Omar Bongo Ondimba de Libreville.

En témoignage de notre grand respect et notre sincère considération.

A

*Son Excellence Abdu Razzaq Guy Kambogo,
Ambassadeur Extraordinaire et plénipotentiaire
de la République Gabonaise près le royaume du Maroc.*

En témoignage de notre sincère considération.

A

*Tout le Corps Diplomatique de l'Ambassade
du Gabon au Maroc*

*En témoignage de grand respect
et de notre profonde considération.*

A

*Monsieur le Colonel Jean Bernard Nguema Bilong
Attaché de défense près l'Ambassade du Gabon au Maroc*

*Mon Colonel, considérez ce travail comme le fruit de votre labeur, je ne
peux écrire tout le bien que vous avez apporté dans ma vie. Vous dire
tout simplement merci sera si simple, mais sachez que j'en serais
éternellement reconnaissant, tout en vous considérant comme
un second père. Que Dieu vous garde, ainsi que votre épouse
maman Monique et protège votre famille.*

Sincères remerciements.

A

Ma seconde patrie, le Royaume du Maroc.

A Feu sa majesté le Roi Hassan 2,

Que le bon Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde.

*A Sa majesté le Roi Mohamed VI Chef d'état-major Général des Forces
Armées Royales Roi du Maroc et garant de son intégrité territoriale.*

Que Dieu glorifie son règne et le préserve.

A son altesse royale le Prince héritier

Moulay Hassan Que Dieu le protège.

A son altesse royale le Prince Moulay Rachid

Que Dieu le préserve.

A

*Monsieur le Général de Corps d'Armée
AAROUB Bouchaib Inspecteur Général des FAR
et Commandant de la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect,
notre profonde considération et sincère admiration*

A

*Monsieur le Médecin Général de Brigade MAHMOUDI Abdelkrim
Professeur d'Anesthésie Réanimation Inspecteur
du Service de Santé des Forces Armées Royales*

*En témoignage de notre grand respect,
notre profonde considération*

A

*Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA Abdelhamid Professeur de Cardiologie
Directeur de l'HMIMV – Rabat.*

En témoignage de notre respect

A

*Monsieur le Médecin Colonel Major ISMAILI Hassan
Professeur de traumatologie Orthopédie
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

*Monsieur le Médecin Colonel Major HACHEMI L'KASSMI
Professeur de Biologie Directeur de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

*Monsieur le Médecin Colonel BAITE Abdelouahed
Professeur d'Anesthésie Réanimation Directeur de l'E.R.S.S.Met de
L'E.R.M.IM.*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A

Ma mère Azouga viviane

*« O zamba o lowi guendo go teka, anigo ma mvegui nker
no mpongo leli. Go galewi gui zoue g amani avongagn,
ompounga nongua lewi amani mi tchaga »*

*Maman, aucun mot ne saurait comment te remercier,
je sais qu'on n'a vécu une période difficile,
mais je sais aussi que l'amour d'une mère est plus fort que tout.*

*Ce diplôme tu l'as voulu plus que moi,
il est là et je te le donne.*

Je t'aime avé.

A

Mes filles, mes Esther, Léanna et Mayra Nkolo.

*« Les enfants ne font pas des enfants », en devenant père,
j'ai grandi d'un coup, je me suis retrouvé à être heureux quand
vous l'êtes, malheureux quand vous l'êtes ou quand grincheuse ne veux
pas me faire le bisou. Ce travail est pour vous, pour vous et pour vous.*

*Je sais qu'il vous servira pour prendre soin l'une de l'autre. Je ne
cesserais jamais de veiller sur vous. Je vous adore*

A

Mon père Nkolo pierre honoré

*C'est auprès de toi que je puise ma force, ma persévérance et mon
abnégation pour réussir dans ma vie.*

A

Mon aînée, Feu Nkolo Wilfrid Christ « Pépin »

Le 09 février 1994 à 18h,

*J'ai décidé de devenir médecin, en te voyant mourir sous
mes yeux, sans savoir que faire, m'a donné la force de réussir.*

*J'ai puisé ma hargne en toi dans le but
de te sauver la vie à travers celle des autres.*

Tu me manques beaucoup grand frère.

A

Feu Apaga Delphine

« We bongga pépa sô, so doudou ».

J'ai réussi Apa, j'ai réussi. Akewa polo!!

A

Feues mes tantes Yvonne et Alphocine,

je sais que de là ou vous vous trouvez,

vous êtes fières de moi. Je vous aime mes mamans.

A

Mes grands-parents :

Feu Adohinzin Dieudonné, grand papa tu t'en es allé trop tôt,

sans me voir en « petit docteurs »

, souvent les nuits je recherche tes si précieux conseils.

Repose en paix,

Feu Ogandaga, Kak'Etombet, Kaka Ngondo,

Aganga Jeanne Denise, Papa Pépé, Feu Obimba Jean Batiste.

A

*Mes mères et pères : Ake, Léa, Dorothee, Franzzy,
Yvon, Feu Christophe, Thérèse, Feu Jean Bernard, Pierrette,
Françoise, Alphonsine, Georgette, Gyna, rose.*

Merci de votre soutien.

A

*Tonton Mickala et son épouse, ma grande sœur Virginie
« Dieu met sur votre chemin des « anges » pour vous aider », merci
« grand merci » pour tout.*

A

*Mes sœurs Armelle, Mireille, Berta, Ahtone, Lioennella,
vous n'avez cessé de me soutenir, merci.*

A

*Mes jumeaux, Brice et Jacky,
on n'a jamais pu construire notre vaisseau,
mais vous avez contribué énormément
à ce que je sois arrivée au bout. Je vous aime.*

A

Mes frères, sœurs et enfants :

*Anouchka, Gaëlle, Karl, Marva,
Jojo, Stella, Guégué, Maurice, Poupon, Coucounet, jojo,
Emmanuelle, Patricia, Murielle, Ornella, Aldo, fransheska,
coucou, Alban, Roland, Rodrigue, Malicia, Christ nat, Edouard,
Juliette, vanelle, Feu Tatou, chancia et Eden,*

A

Yabi Irina

*Mère de mes filles, tu as été présente depuis ma 3^{ème} année,
tu m'as supporté dans les moments de désespoirs
et surtout tu m'as fait cadeau de deux merveilles.
Je ne te dirais jamais assez Merci.*

A

Tous les Officiers médecins en stage au Maroc

*Commandant Koumba Boris, Commandant Ivala Leonce, Capitaine
Imoumbi Fernand et Capitaine Birinda Ilda.*

A

Tous mes anciens et compatriotes de l'ERSM :

*Abeke Cynthia, Mpouho Edmery Muriel, Doumbeneny Marie-Jocelyne,
Batchy O Fanny, Mouinga Abayi Davy Alex, Inguelessani Elsa,
Ollende Crépin, Moussounda Valérie, Ekambou Ludjer,
Ekambou Ephrem, Manzeki Guy Blaise, Atani Lekogo Teddy,
Miyabe Fidele, Mbagui Rodrigue, Lassegue Epogo Régine Kaida,
Oyabigui Ulrich Tanguy, Mbini Jean Leonard, Oyieye Anouchka,
Ibinga Linda Danielle, Youmou Chili Dyck Carline, Rossemond
Nadine, Etotsie Max, Keby Nzondo Max, Ingueza Marlène,
Mateba Davy Hebert, Buckat Buckat Hugues, Abandazegoue Laetitia.
N'guia Melodie, Odounga Karen Flora, Mokanda Magali, Mboumba
Ovenga Sergine, Ndong Ndoutoume Sévère, Nguema Leticia
Dominique, Ndjibi Bettina, Ngoma Souamy Marielle, Mavitsy
Mavitsi Ange Claude. En Partant Du Gabon,
Je quittais mes parents mais grace a vous
je trouvais de nouveaux parents, merci pour tout.*

A

Tous mes autres anciens de l'ERSSM.

*Devant vous, je ne cesserais de quémander
quelques grains, molécules de riz.*

A

Mes promotionnaires et compatriotes de l'ERSSM

*NGOUNGA MAROGA Yann Terrence, LITCHANGOU
Fred Stecy, ANDJOUMA Price*

*Je ne suis pas facile à vivre, je le reconnais,
mais vous êtes ma deuxième famille, ce travail a abouti grâce
à vous car chacun d'entre vous y a participé
d'une manière ou d'une autre.*

Merci infiniment.

A

Mes autres promotionnaires de l'ERSSM :

*Issofou SOUMANA ARBA, BARRA Ali, BONKOUNGOU
Arnaud ; EKEKANG Sergio, MONOBENE Patrick, Essotina
Ayoub Allassane ; Gandaud Gyls Berne ; Hyvert ; LATT'ESSO Eric;
LITCHANGOU Fred, NGOUNGA Terrance, ABAH MEVA Thierry,
KAO Ayeknam, KAMENAN Valery Akindri ; YANGA YANGA
Landrine, LOLEKE Christian, KIBONGE Jean, ANDJOUMA Price,
Sourou Herman, LOMDO Massama Kassirath, ASUMU Jesus
Potenciano, MAHOT Harold Laplace ; Affokpon Bruno
Mes chers compatriotes de la Trianglie, que Dieu nous accorde longue
vie, merci.*

A

Tous mes jeunes et compatriotes de l'ERSSM :

*MANFOUMBI Juslin, L'EREGUE Mitch,
NDJEMBI Franchesca, ZOGO Joseph, MOULOUNGUI
KOMBILA Stéphane, ASSOUMOU Hyacinthe, RAWAMBYA
Lylia, RAHANDI Robert, MOUSSAVOU Willy junior,
MOUSSAVOU Sandy, NANG Glen, OKALAS Steven, MBENGA
Jaures, MBENA BOULONDO LEKEBA, MVE MENGOME
Sarah, LOUNDOU Hans, NDOMBA Stevy, JOUMAS Kesly Jeny,
KAKA RAPONO COLETTI Jean Félix, L'ASSYTATY Isabelle
Mathilde, BARRAULT Darle Christi, OBIANG EVEZOGHO Joël,
MBENG OBIANG Nadji Yaurel, BOUMAH Pierre-Alain,
MOULONDA Olivier, GONDJOUT Ornella Laure, MABIKA
MBOUKOU Jean Christ Warren, NICHANGO Francis Junior.*

*J'espère être un exemple pour vous, sachez que
quelle que soit la durée de la nuit le soleil fini toujours par briller.*

Bon courage pour la suite.

A

Tous mes autres jeunes de l'ERSM :

l'armée, c'est dur mais c'est bon.

A

*Mes jeunes et compatriotes du Centre d'Instruction
des Services Sociaux Des Forces Armées Royales :*

Boungou Ngrouh Jessica, Matamba Anais,

Yeno Brahime Jamella et Manfoumbi Fleur.

Du courage les filles.

A

Tous mes amis :

Audrey pour une fois tu ne m'as rien montré, je t'aime.

Virginie, il est pour toi ce travaille, je te l'avais promis.

*Franck, Emery, Léonce, Kassa, Ursia et sosthène, Hermilie, Babie,
Mylva, Kabelle, Zita, Linda, Harlow, Horry, Monsieur Homat, Akim,
Cristiano, Parfait, Raymond Prince, Camara, Ludivine, wilfrid.*

A

Mes gars du basket,

Ancien Arsenne, Dr Moudjib, Roland, Hams,

El Hadj, Dorval, Mohamed ...

A

Mes amis de la CESAM :

Ouisseni, Kidou, Victor,

Ibrahima, Sidibe, Simone, Moussa.

A

Tous mes enseignants du préscolaire au Lycée,

merci à Monsieur KIKI.

Merci pour votre formation.

A

Tous mes enseignants et collègues de la faculté

de médecine

et de pharmacie de Rabat

Merci pour tout.

« Sans oublier les oubliés »



Remerciements

A

Notre Maître et Président de thèse Monsieur

Mohamed Mikdam

Médecin Colonel Professeur d'Hématologie Clinique

à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V

*Vous avez bien voulu nous faire honneur
en acceptant de présider le Jury de cette thèse.
Vos qualités humaines et professionnelles sont
pour nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance
et de notre profond respect.*

A

*Notre Maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur le Médecin Colonel Kamal Doghmi
Professeur d'Hématologie Clinique
à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche
d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,
votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

A

Monsieur le Médecin Colonel BAITE Abdelouahed

Professeur d'Anesthésie Réanimation

à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez accordée en acceptant de juger ce travail. Votre dynamisme et votre rigueur sont un exemple. Nous sommes fiers de compter parmi vos élèves. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère considération.

A

Notre maitre et juge de thèse

Monsieur Azlarab Masrar

Professeur Hématologie Biologique

à l'Hôpital Avicenne de Rabat

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.

A

Notre maitre et juge de thèse Madame

Zohra Ouzzif

Médecin Colonel

Professeur Agrégé de Biochimie à l'hôpital

Militaire d'Instruction Mohamed V

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil. Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.
C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	:	Acide désoxyribonucléique ou fœtal
AIT	:	Accident ischémique transitoire
AVC	:	Accident vasculaire Cérébral
ASAT	:	Aspartate aminotransférase
BNP	:	Peptides natriurétiques
CCMH	:	Concentration corposculaire moyenne en Hb
Cf	:	Confère
CHOP	:	Centre d'Hémo - Oncologie Pédiatrique
cps	:	Comprimés
CRP	:	Protéine C-Réactive
CVO	:	Crise vaso occlusive
°C	:	Degré Celsuis
DNN	:	Dépistage néonatal
ECBU	:	Examen cyto-bacterien des urines
EPO	:	Erythropoïétine
EVA	:	Echelle visuelle analogique
FC	:	Fréquences cardiaque
FR	:	Fréquence respiratoire
FS	:	frottis sanguin
LDH	:	Lactate Déshydrogénase
GB		Globule blanc
GDS	:	Gaz du sang
GR		Globule rouge
g	:	Gramme
Hb	:	Hémoglobine
HbF	:	Hemoglobin fœtale
HU	:	Hydroxyurée
HPLC	:	Chromatographie liquidienne haute performance
HTA	:	Hypertension artérielle

IEF	:	Isoélectrofocalisation
i.v.	:	Par voie intra veineuse
j	:	Jour
kg	:	kilogramme
L	:	Litre
mg	:	Milligramme
mL	:	Mili litre
NFS	::	Numération de la Formule Sanguine
ng	:	Nano gramme
nmol	:	Nano môle
mmHg	:	Millimètre de mercure
Mn	:	Minute
MUI	:	Mesure unité international
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	:	Pression artérielle systolique
PAL	:	Phosphatases alcalines
PCA	:	Analgésie contrôlée par le patient
PCR	:	Polymerase chain reaction
Per os	:	Par voie orale
PNN	:	Poly nucleaires neutrophiles
PQ	:	Plaquettes
SAP	:	Seringue auto-pousseuse
SCD	:	Sickle cell disease
SDM	:	Syndrome drépanocytaire
SpO2	:	Saturation en oxygène
TAPS	:	Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease
TCMH	:	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TP	:	Temps de prothrombine
TS	:	Tranfusion sanguine
TSP	:	Thrombospondine
VGM	:	Volume globulaire moyen
V W F	:	Von Willebrand Facteur
μmol	:	Micro mole

LISTE DES FIGURES

Figure 1: les molécules HbA ou HbS oxygénées et HbS désoxygénées	7
Figure 2 : TDM abdominale (Hématologie Clinique HMIMV)	11
Figure 3 : L'électrophorèse de l'hémoglobine capillaire sur automate Capillarys 2-SEBIA (Hématologie Clinique HMIMV)	13
Figure 4 : Echographie abdominale (Hématologie Clinique HMIMV)	13
Figure 5 : électrophorèse capillaire de l'hémoglobine (Hématologie Clinique HMIMV)	15
Figure 6 : IRM de la hanche, montrant une ostéonécrose des têtes fémorales (Hématologie Clinique HMIMV)	19
Figure 7 : IRM pan médullaire (Hématologie Clinique HMIMV)	21
Figure 8 : extension géographique de l'hémoglobine S par les migrations	27
Figure 9 : distribution géographique du paludisme (à gauche), comparé à celle de la drépanocytose (à droite).	30
Figure 10 schéma de l'hémoglobine.	31
Figure 11 : Schéma de l'hémoglobine et de l'hème.	32
Figure 12 : gènes des α-globines.	34
Figure 13 : gènes des β-globines.	35
Figure 14 Bases génétiques de la drépanocytose	36
Figure 15: mode de transmission de la drépanocytose.	38
Figure 16 : Classification et désignation des principaux syndromes drépanocytaires.	39
Figure 17: Etude comparative des séquences HbA et HbS.	43
Figure 18 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose.	47
Figure 19 : schéma récapitulatif de la physiopathologie de la drépanocytose.	48
Figure 20 : Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins.	53
Figure 21 : la physiopathologie de la STA	58
Figure 22. Complications cérébro-vasculaires des grands et petits vaisseaux cérébraux et leurs territoires correspondants.	66
Figure 23 : L'ostéonécrose de la tête fémorale chez un adulte	76
Figure 24: dysplasie simple hanche gauche, et dysplasie ankylosante bilatérale à droite	77

Figure 25: squelette hématopoïétique	78
Figure 26 : ulcères de jambe	86
Figure 27 : Les différents organes pouvant être atteints au cours de la drépanocytose	88
Figure 28 : Images montrant des drépanocytes à gauche et des cellules cibles à droite (Frottis sanguin, laboratoire d'hématologie, HMIMV)	94
Figure 29 : résultats d'un test de falciformation et Images montrant des hématies en faucilles ou drépanocytes (Test de falciformation, laboratoire d'hématologie, HMIMV)	95
Figure 30 : Test d'Itano	96
Figure 31 : profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin. (Laboratoire de biochimie, HMIMV)	97
Figure 32 : profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin. (Laboratoire de biochimie, HMIMV)	98
Figure 33: Profil d'une électrophorèse sur gel d'agar	99
Figure 34 : électrophorèse de l'Hb chez des drépanocytaires S/S(A), A/S(B) et S/C(C) (laboratoire de biochimie, HMIMV)	100
Figure 35 : Profil d'une IEF utilisée pour le diagnostic néonatal de la drépanocytose	101
Figure 36 : Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une hémoglobinopathie (laboratoire de biochimie, HMIMV)	103
Figure 37 : Bilan annuel des complications dégénératives de la drépanocytose	106
Figure 39 : Schéma résumant de la prise en charge thérapeutique du priapisme	119

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: récapitulatif des observations	22
Tableau II : Résumé des différentes manifestations aussi bien aiguës que chroniques.	51
Tableau III : Principaux symptômes du STA.	59
Tableau IV : Causes des douleurs abdominales chez le drépanocytaire adulte.	68
Tableau VI : Les valeurs de l'hémogramme et l'aspect du frottis sanguin en fonction du type d'atteinte génétique	93
Tableau VII : Examens à faire tous les ans	105
Tableau VII : Examens à faire tous les ans	105
Tableau VIII : Examens complémentaires selon la symptomatologie	105
Tableau IX : Critères de gravité chez un drépanocytaire adulte.	111
Tableau X : Indication d'hospitalisation pour un drépanocytaire adulte.	112
Tableau XI: Critères de retour à domicile.	116
Tableau XII : Les signes de gravités respiratoires.	117

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
OBSERVATIONS	8
OBSERVATION N°1.....	9
OBSERVATION N°2.....	12
OBSERVATION N°3.....	15
OBSERVATION N°4.....	18
DISCUSSION	25
I. EPIDEMIOLOGIE.....	26
II. DREPANOCYTOSE ET PALUDISME.....	29
III. HEMOGLOBINE.....	31
IV. GENETIQUES.....	34
IV.1 Bases genetiques de la drepanocytose.....	34
IV.2-Genetique et transmission drepanocytaire.....	36
IV.3- Differentes formes de drepanocytose.....	37
V. PHYSIOPATHOLOGIE.....	40
V.1 Deshydratation.....	40
V.2 Polymerisation.....	41
V.3 Adhesion Endotheliale.....	44
V.4 Deficit Immun.....	47
VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	49
VI.1 Introduction.....	49
VI.2 Complications aiguës.....	52
1-Crises douloureuses vaso-occlusives.....	52

2-La fièvre	55
3-Infections à répétitions	56
4-Syndrome thoracique aigu	57
5-Coloration jaune des téguments.....	60
6-Aggravation de l'anémie.....	61
a. Les causes périphériques, à réticulocytoses élevés.....	61
b. Les causes centrales, à réticulocytose basse :.....	63
7- Vasculopathie cérébrale du drépanocytaire	64
8. Complications oto-rhino-laryngologiques.....	66
9. Atteinte abdominale	67
10. Priapisme	71
VI.3 Complications chroniques	73
1-Atteintes ostéo-articulaires.....	73
2-Atteintes rénales	79
3. Les hépatopathies chroniques	81
4. Atteintes pulmonaires chroniques.....	82
5. Atteintes cardiaques	84
6. Atteintes cutanés	85
7. Retentissements psychologiques.....	87
VI.4 situations particulières	89
1. Grossesse	89
2. Chirurgie.....	90
VII. EXAMENS PARACLINIQUES	91
VII.1 Confirmation de la drepanocytose	91
1. Diagnostic anténatal	91
2. Diagnostic post natal	91
a-Méthodes standards de diagnostics.....	91

b-Nouvelles méthodes de diagnostic	101
c-Étude génotypique	104
VII.2 Bilan initial pour la prise en charge :	104
VII.4 Conseil génétique.....	107
VIII. ATTITUDE THERAPEUTIQUE.....	110
VIII.1 Traitements durant la crise vaso-occlusive	110
1-Prise en charge à domicile.....	110
2- Prise en charge Hospitalière de la crise douloureuse chez l'adulte drépanocytaire.....	113
VIII.2 Traitement Du Syndrome Thoracique Aigu.....	117
VIII.3 La prise en charge du priapisme chez les patients drépanocytaires	119
VIII.4 Traitement d'autres complications	119
VIII.5 Transfusion sanguine	130
1-Transfusion simple« Top-up ».....	130
2-Echange transfusionnel	131
3-Recommandations immunhématologiques	133
4-Précautions particulières.....	133
VIII.7 Traitements prophylactique.....	134
VIII.8 Traitements de fond	137
1.Hydroxyurée	137
2. Programme transfusionnel	140
3. Transplantation médullaire	141
VIII. 9 Espoir thérapeutique	142
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	145
RÉSUMÉS.....	149
BIBLIOGRAPHIE.....	153



La drépanocytose est une hémoglobinopathie grave et très fréquente. En effet, l'anémie falciforme est la première maladie génétique au monde, l'Organisation Mondiale de la Santé estime que près de 120 millions d'individus dans le monde, en sont concernés [1], et malgré son ampleur, elle reste une maladie très peu connue. Effectivement, ce n'est que le 21 décembre 2008 qu'elle a été reconnue comme quatrième priorité de santé [2]. C'est une affection qui pose un véritable problème de santé publique en Afrique subsaharienne et les mouvements importants des populations à travers le monde l'ont rendu cosmopolite.

Du point de vue étymologique, le mot drépanocytose tire ses origines du grecque *drepanon*=faucille (désignant la forme que prennent les globules rouges des malades dans certaines circonstances); *kutos*=cellule et le suffixe *ose*=maladie. [3]

L'OMS définit la drépanocytose alors comme « une maladie génétique courante due à une anomalie de l'hémoglobine - des gènes mutants de l'hémoglobine ayant été hérités à la fois du père et de la mère [...] [qui] est particulièrement fréquente chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (réputer pour prévenir la survenue d'accès à *Plasmodium falciparum*), d'Inde, d'Arabie saoudite et des pays méditerranéens » [4].

La drépanocytose ou anémie falciforme est une maladie autosomique récessive résultant d'une mutation ponctuelle du chromosome 11, qui code pour l'hémoglobine [5] et selon Labie et al [6], Il en résulte sur le plan biochimique, une hémoglobine S.

Sous le terme de syndrome drépanocytaire majeur sont regroupées les manifestations cliniques observées en cas : de formes homozygotes S/S, les formes hétérozygotes composites S/C, S/ β +, S/ β -, S/Punjab et SO Arab. Les porteurs du trait S (patients hétérozygotes AS) sont asymptomatiques, les génotypes C/C et A/C sont également des formes mineures

La modification de l'histoire naturelle de la drépanocytose a entraîné une prise de conscience sur cette maladie « oubliée », qui avec des progrès énormes réalisés ces trente dernières années est devenant à tout point de vue, une maladie plurifactorielle et pluridisciplinaire [7, 8].

Dans le présent travail, nous rapporterons quatre (04) cas de drépanocytoses colligées dans le service d'Hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V et le faible nombre de patients est dû en grande partie au Centre d'Hémo - Oncologie Pédiatrique (CHOP) de rabat, qui prend en charge toutes les hémoglobinopathies.

Nous préciserons alors les caractéristiques de cette pathologie à l'âge adulte à travers ces cas, pour ensuite évaluer les différents aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la drépanocytose avec une revue exhaustive de la littérature afin de faire le point sur les données actuelles.



La sickle cell disease:maladie racialisée ?

La drépanocytose serait « une maladie de Noirs ». Il s'agit de l'un des stéréotypes les plus fréquents au sujet de cette affection. Pour comprendre l'origine de cette idée, il faut contextualiser l'histoire de la découverte de la drépanocytose.

La drépanocytose et le déficit en G6PD, sont dus à des mutations dans les gènes des α et β globines, ce sont les conséquences d'une évolution de la protection de l'espèce contre le plasmodium falciparum [09, 10]. Les mutations qui sont supposées être à l'origine du gène responsable de la drépanocytose, prennent leurs sources en Afrique et de la péninsule arabique à l'Asie. L'analyse de la structure des chromosomes semble établir qu'il y a eu au moins quatre (04) mutations indépendantes et ces événements, se serait produits il y a environ 70000-1500000 ans [11]. La traite des esclaves a exporté très tôt la mutation vers le Maghreb et le Moyen-Orient et plus tard au reste du monde. Selon Agnès Lainé il n'y a pas de maladie plus racialisée que la drépanocytose et contrairement à une idée répandue, la drépanocytose était connue en Afrique avant les médecins occidentaux, mais " ces savoirs " sont hétérogènes [12]. Elle est désignée sous plusieurs noms autochtones, comme le peuple d'Afrique central les Omyénè, qui l'appelle « nkani ye kombe pa ». La première mise évidence physique humaine d'anémie drépanocytaire est trouvée dans l'ADN de trois momies égyptiennes du quatrième millénaire[13]. Puis à Chicago, en 1910, W.C. Noel, un jeune noir originaire des Caraïbe étudiant en dentisterie, présente: un syndrome anémique. Le Docteur James HERRICK décrit alors un syndrome composé d'une anémie sévère associée à des érythrocytes évoquant celle d'une faucille [11].

C'est en 1917 qu'apparaît le test d'Emmel avec les notions de falciformation et défalciformation (la réversibilité de la falciformation). En effet, le Dr Victor Emmel démontre *in vitro*, sous l'action de la pression partielle d'oxygène, en ajoutant du disulfite de sodium au sang du malade ou en créant artificiellement une hypoxie les hématies du sujet drépanocytaire se transforment en faucilles.

Mais en 1944, dans un contexte de médecine coloniale en Afrique de l'Ouest, du Sud et au Nigeria, le Docteur Hermann Lehmann affirme ensuite: *“le gène S est une caractéristique «noire» et le métissage avec des non-Africains expliquerait les zones de répartition plus faibles de la maladie”* [12, 14]

L'interprétation eugénique reflète les idéologies rétrogrades et arriérées de cette époque, mais pose les bases de la théorie de transmission héréditaire de cette hémoglobinopathie.

Trois ans plus tard en 1947 James Neel et Beet, donnent les notions de formes homozygotes (symptomatique) et hétérozygotes (latente, asymptomatique), transmise selon les lois Mendéliennes [15]. Par ailleurs, un étudiant à John Hopkin's Medical School aux Etats Unis, Sherman montre que les hématies désoxygénées sont biréfringentes (Figure 1) et que la baisse en oxygène modifie la structure de l'hémoglobine.

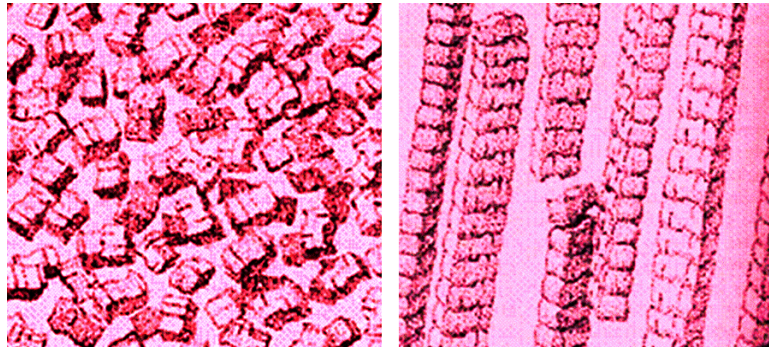


Figure 1: les molécules HbA ou HbS oxygénées et HbS désoxygénées

(Les molécules HbA ou HbS oxygénées sont indépendantes et réparties au hasard, les molécules HbS désoxygénées s'organisent en cristaux parallèles à l'intérieur du globule). [16]

En 1956, elle devient la première maladie génétique dont la structure moléculaire est connue grâce à Vernon Ingra. Il montre que l'hémoglobine S et l'HbA sont différentes que par un acide aminé en position 6, l'acide glutamique remplace la valine [17]. Plus tard, c'est sur le chromosome 11 que Tom Manniatis découvre le gène codant pour la production de la chaîne β .

Le dépistage néonatal est enfin praticable en 1980 et quatre (04) ans plus tard, une transplantation de la moelle a été faite, pour traiter une leucémie aiguë, mais le patient guérit aussi de sa drépanocytose : c'est la première transplantation de la moelle.

Enfin, démontré dans une étude multicentrique en 1995, l'hydroxyurée devient le premier et l'unique médicament qui prévient les complications de cette maladie.



OBSERVATION N°1

Il s'agit de S.B. âgée de 15 ans, suivie depuis l'âge de quatre ans pour drépanocytose composite S/C. La patiente est sous acide folique 5mg/jour et hydroxyurée 500mg/jour dans le cadre de sa pathologie. Les antécédents familiaux, rapportaient la notion d'un frère drépanocytaire lui aussi hétérozygote S/C.

La patiente a été admise dans notre formation le 10 Septembre 2012 pour une mise au point de sa drépanocytose.

L'examen d'admission était sans particularité avec un bilan hématologique qui révélait une anémie normochrome normocytaire, avec un taux d'Hb à 10,7g/dl ; VGM: 87,4 fl; CCMH:33,6/mm³. Nous avons aussi une hyperleucocytose à prédominance neutrophile globule blanc (GB) à 5300/mm³; poly nucléaires neutrophiles (PNN) à 3254/mm³. Et enfin, une thrombopénie avec un taux de plaquettes (PQ) à 98000/mm³ avec au frottis sanguin une présence de drépanocytes.

Sur le plan biochimique, l'électrophorèse de l'Hb sérique a montré une HbA2 à 3,5 % avec la présence de deux variantes S et C, elle a été complétée par la suite par une électrophorèse de l'hémoglobine à Ph alcalin qui avait présenté elle une HbA1 3,3 % ; une HbA2 3,5% ; une HbS:49,8% ; une HbC:43,4% ; avec comme commentaire : Présence de deux variantes identifiées comme étant des variantes S et C. Pour l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide montra une HbC 42,9%, HbS 49,7% et HbF 7,4%. (Figure 3). L'ionogramme sanguin montrait des Lactate déshydrogénase (LDH) à 361UI/L, protéine C-Réactive (CRP) à 109,5 mg/L, les fonctions rénales et hépatiques étaient normales

Les sérologies de l'hépatite A, l'hépatite B, l'hépatite C, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la syphilis nous sont revenues négatives.

Durant notre étude, la patiente a été vue régulièrement en consultation avec des intervalles de un à deux mois, mais elle a été admise une seule fois en urgence pour crise drépanocytaire. En effet, la patiente présentait une cvo après une exposition au froid accompagnée de douleurs abdominales et une hyperalgie de la hanche gauche; elle était fébrile à 39°C et l'EVA douleur était à 8/10, mais la radiographie du thorax était sans particularité par contre l'examen cytobactériologique des urines étaient positif.

Notre patiente avait été hospitalisée et mise sous condition par : une Oxygénothérapie ; une Hydratation par du sérum salé à 9 ‰ (avec apport potassique et du chlore); de la Morphine à la seringue auto pulsée 4 ampoules/12heures puis une ½ ampoule à la demande ; Paracétamol Perfalgan® 1g /6 heures en IV; Amoxicilline Augmentin® 1g x 3/jour en IV puis en per os.

Par la suite, les résultats de l'échographie abdominale étaient sans particularité, la TDM abdominale montra « une hépatomégalie et une splénomégalie homogène de dix-huit (18) cm » (Figure 2). Une IRM des deux hanches objectiva une « plage en hyposignale sur toutes les séquences de la tête fémorale gauche pouvant être en rapport avec une ostéonécrose de la tête fémorale dans le cadre d'une drépanocytose ». La patiente a été adressée au service de traumatologie pour prise en charge.

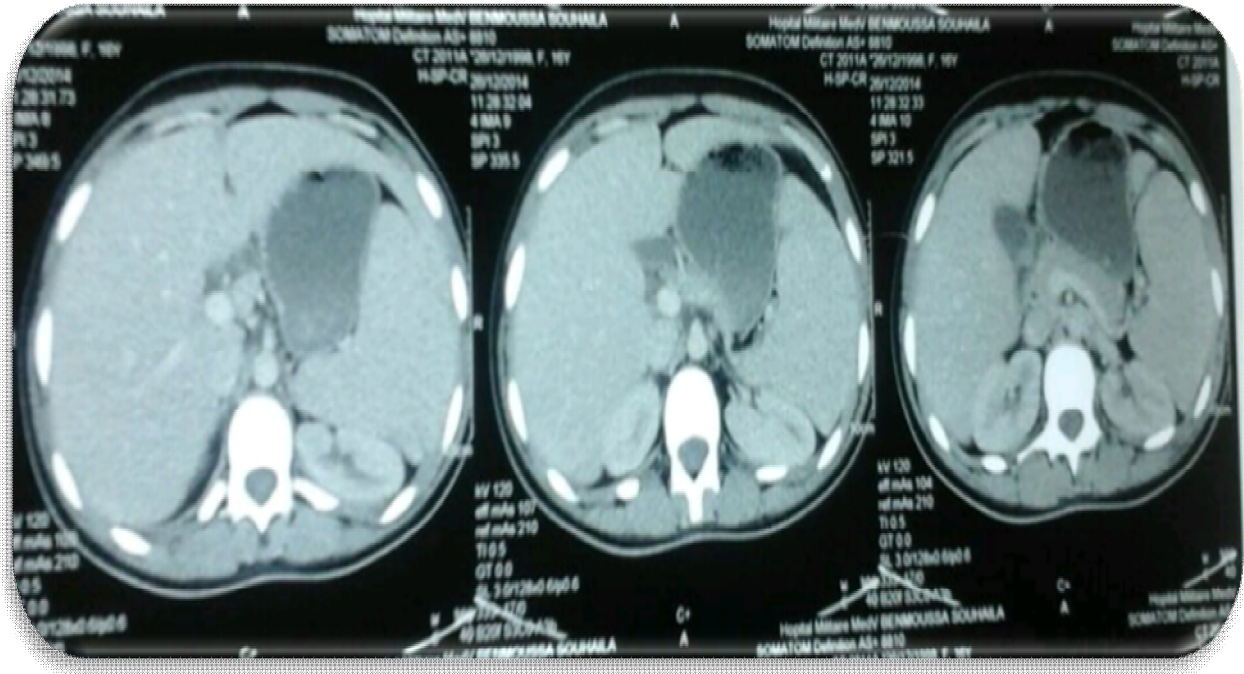


Figure 2 : TDM abdominale (Hématologie Clinique HMIMV)

A la dernière consultation de notre étude, la patiente va bien et son bilan hématologique objective une anémie normochrome normocytaire, l'Hb à 10,6 g/dl; VGM : 78,8 fl ; CCMH: 33,0/mm³ et le reste du bilan était sans particularité.

OBSERVATION N°2

Il s'agit de K.N. âgée de 25 ans, mariée, mère d'un enfant, suivie pour drépanocytose composite S/ β^+ depuis l'âge de dix ans ; la patiente est sous acide folique 5mg/jours et programme transfusionnel. Les antécédents familiaux rapportaient des notions de consanguinité de 1^{er} degré chez ces parents et une sœur suivie pour drépanocytose.

La patiente a été admise dans le service le 16 Mai 2005 pour syndrome anémique par le biais des urgences, dans lequel elle avait reçu trois culots globulaires.

L'examen d'admission trouvait une patiente en bon état général, pâle avec des conjonctives légèrement décolorées, apyrétique et un état hémodynamique stable. L'examen abdominal retrouvait une splénomégalie de trois (03) travers de doigts et le reste de l'examen était sans particularité.

Le bilan hématologique post transfusion, révélait une anémie hypochrome microcytaire avec un taux d'Hb à 10 g/dl; VGM à 78,0 fl ; CCMH : 33,3/mm³. L'électrophorèse de l'hémoglobine capillaire sur automate Capillarys 2-SEBIA, montrait: HbA1:8,3% ; HbA2 :5,5% ; HbS 71,7% ; HbF : 14,5% (Figure 3).

L'électrophorèse de l'hémoglobine sur gel d'agarose objectivait: HbA1:14,8% ; HbA2 :4,5% ; HbS 54,9% ; HbF : 25,8%. Commentaire : présence d'une hémoglobine S/ β^+ . Le bilan biochimique était sans particularité. Les sérologies de l'hépatite A, l'hépatite B, l'hépatite C, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la syphilis nous sont revenues négatives.

L'échographie abdominale réalisée montrait une splénomégalie homogène de 16x8cm (figure 4).

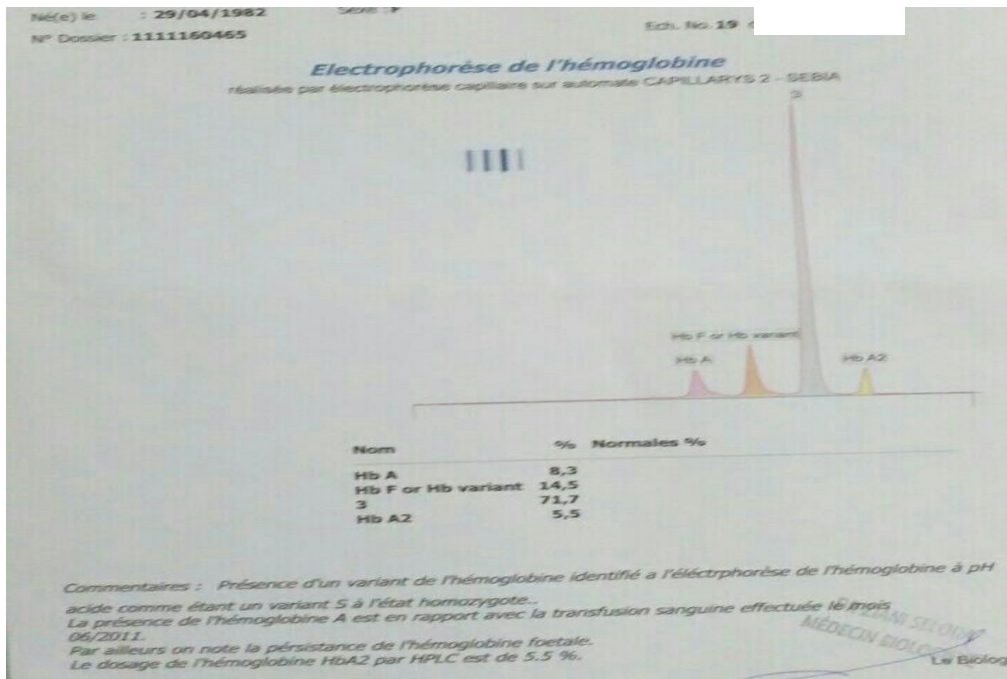


Figure 3 : L'électrophorèse de l'hémoglobine capillaire sur automate Capillarys 2-SEBIA (Hématologie Clinique HMIMV)



Figure 4 : Echographie abdominale (Hématologie Clinique HMIMV)

A sa sortie, la patiente allait bien et il avait été mis en place, un traitement de fond à l'hydroxyurée associé à son traitement habituel sus cité.

De son arrivée au service d'hématologie clinique à la fin de notre étude, la patiente a été hospitalisée une dizaine de fois, dont pour la majorité des cas pour syndrome anémique et/ou pour crises vaso-occlusives d'origines inconnues ou infectieuses. Durant ces hospitalisations, la patiente avait été mise sous Oxygénothérapie ; Hydratation par du sérum salé à 9 ‰; Transfusion de culots globulaires ou échange transfusionnels; antalgique et antibiothérapie selon le contexte.

La dernière consultation, prise en compte dans notre étude montrait un examen clinique sans particularité avec au bilan hématologique une anémie normochrome microcytaire, un taux d'Hb à 9,6 g/dl; VGM:71,6 fl ; CCMH:32,3/mm³, le reste du bilan est sans particularité.

OBSERVATION N°3

Il s'agit de M.E.K, âgé de 27 ans, suivi pour drépanocytose S/S depuis l'âge de trois (03) ans, il est sous acide folique 5mg/jour, hydroxyurée 500mg/jour et programme transfusionnel dans le cadre de sa pathologie.

Le patient a été admis dans notre formation le 05 septembre 2005, pour une mise au point de sa drépanocytose.

L'examen d'admission était sans particularité avec un bilan hématologique qui révélait une anémie normochrome normocytaire, un taux d'Hb à 11 g/dl ; VGM : 95,3 fl; CCMH : 32,6/mm³. Nous avons aussi une hyperleucocytose à prédominance neutrophile avec des GB à 15200/mm³. L'électrophorèse de l'Hb capillaire avait montré une HbA1:39,3% ; HbA2:3,3% ; Hb S 52,3% ; HbF 3,1% (Figure 5). Le bilan biochimique montrait une ferritine basse à 27,8 ng/ml des LDH à 1826 UI/L, les fonctions rénales et hépatiques étaient sans particularités.

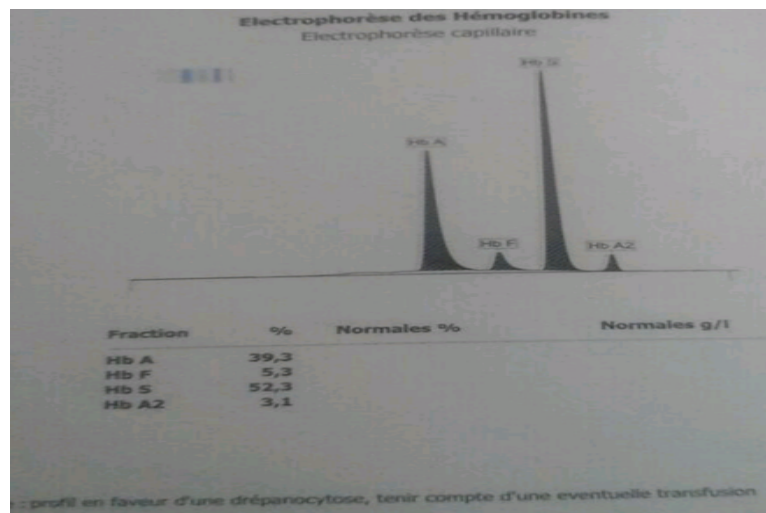


Figure 5 : électrophorèse capillaire de l'hémoglobine (Hématologie Clinique HMIMV)

Les sérologies de l'hépatite A, l'hépatite B, l'hépatite C, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la syphilis nous sont revenues négatives.

Depuis son arrivé dans le service, le patient bénéficie d'un suivi régulier, il a été hospitalisé trente-neuf (39) fois aussi bien pour cvo, pour STA que pour son programme transfusionnel.

Au cours de ses hospitalisations, les étiologies des cvo était, soit sans point d'appel infectieux identifié, soit pour infections urinaires, pour infection pulmonaire, pour ulcère de la jambe et pour syndromes anémiques. Le patient avait été mis sous Oxygénothérapie ; Hydratation par du sérum salé à 9 %; Morphine à la seringue auto pulsée 4 ampoules/12heures puis ½ ampoule à la demande ; Paracétamol Perfalgan® 1g/6heures jour ou Néofopam Acupan® 1 ampoule x 3/jours en IV ; des antibiotiques et transfusions sanguines ou échanges transfusionnels selon le contexte.

Au cours de ses consultations bi mensuelles, le patient se plaignait de douleurs abdominales et le diagnostic d'hémochromatose avait été posé, il été mis alors sous chélateur de fer, Déférasirox EXJADE® 500 mg x 3/jour.

Le patient présenta par la suite un ulcère de la jambe surinfecté et récidivant. Il avait été pris en charge dans le service de dermatologie et traiter à chaque fois par fusidate de sodium Fucidin® pommade 2 à 3 applications quotidiennes avec des séances de caisson hyperbare.

La dernière hospitalisation durant notre étude remonte en avril 2015, il avait été admis pour crise douloureuse associée à une fièvre et à des frissons. Le patient avait une FR à 30 c/min. Le bilan hématologique avait objectivé une anémie normochrome normocytaire Hg: 9,2 g/dl; VGM: 97,5 fl ; CCMH :

34,6/mm³; avec une hyperleucocytose à 23000/mm³. Le bilan biochimique, avait des LDH: 1826UI/L ; CRP à 254,5 mg/L. La radiographie thoracique était sans particularité. Le diagnostic de STA a été retenu et le patient avait été mis sous traitement de cvo (susité) avec oxygénothérapie et Amoxicilline Augmentin® 1g x 3/jours en IV puis per os.

Le patient sortait de l'hôpital avec son traitement de fond habituel, acide folique et hydroxyurée, du Déférasirox et poursuite de son antibiothérapie per os.

OBSERVATION N°4

Il s'agit de M.B, âgé de 24 ans, qui est suivi pour drépanocytose composite S/C depuis l'âge de quatre ans. Notre patient était sous acide folique 5mg/jours et ses antécédents familiaux rapportaient la notion d'une sœur drépanocytaire S/C.

Le patient a été admis dans notre service le 6 juin 2008, pour prise en charge d'une cvo.

L'examen clinique trouvait un patient en assez bon état général, fébrile à 40,5°C, conjonctives normo-colorées, une douleur à la mobilisation de la hanche gauche, le reste de l'examen était sans particularité. Un bilan hématologique qui révélait une anémie normochrome normocytaire avec un taux d'Hb à 10,8g/dl ; VGM : 86,0 fl; CCMH:31,9/mm³ ; mais aussi, une thrombopénie avec des PQ à 59000/mm³. Le frottis sanguin montra la présence de drépanocytes. L'électrophorèse de l'hémoglobine à gel d'agarose qui montrait une HbA1: 20,7% ; HbA2+C: 38,6% ; HbS: 40,7% ; avec la présence de deux variantes S et C. une confirmation à HPLC avait été préconisée et objectiva une HbA1 :0,0 ; HbA2:3,4% ; HbF 2,0% ; Présence d'une hémoglobinose S/C à 46,8% pour l'HbS et 43,7% pour HbC. L'ionogramme sanguin, montrait une ferritine à 48,3 ng/ml, des LDH à 192UI/L, les fonctions rénale et hépatique étaient normales.

Les sérologies de l'hépatite A, l'hépatite B, l'hépatite C, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la syphilis nous sont revenues négatives.

Une échographie de la hanche gauche montrait un refoulement articulaire ; l'IRM des hanches, objectivait une ostéonécrose bilatérale des fémorales, classée stade III à droite et stade II à gauche avec un épanchement articulaire de faible abondance (figure ci-dessous). Elle fut confirmée par la scintigraphie osseuse au MDP-Tc99m, qui montra à son tour, une hypofixation du col fémoral.

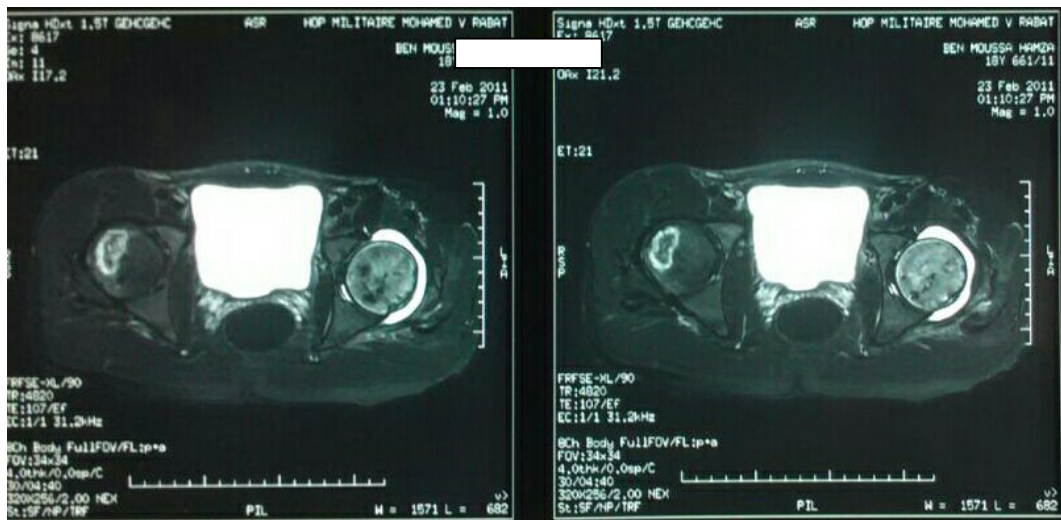


Figure 6 : IRM de la hanche, montrant une ostéonécrose des têtes fémorales (Hématologie Clinique HMIMV)

Durant cette hospitalisation, le patient a été mis sous Oxygénothérapie ; Hydratation par du sérum salé à 9 %; Morphine à la seringue auto pulsée 4 ampoules/12heures puis ½ ampoule à la demande ; Paracétamol Perfalgan® 1g/6heures jour ou Néofopam Acupan® 1 ampoule x 3/jours en IV.

Une chirurgie conservatrice de la tête fémorale avait retenu pour la prise en charge de son ostéonécrose de la hanche. En effet, un forage osseux et une autogreffe de la moelle rouge a été faite avec des suites opératoires simples et une bonne évolution clinique du patient.

De son arrivée au service d'hématologie clinique à la fin de notre étude, le patient a été hospitalisé une dizaine de fois, pour cvo et/ou syndrome anémique avec transfusion de culots globulaires ou échange transfusionnel et enfin, pour prise en charge de ses complications. Les étiologies des cvo sont la présence d'infections ou non et à une anémie profonde.

A la dernière hospitalisation durant notre étude, le patient se plaignait de rachialgies dorso-lombaires et douleur abdominale. L'examen montrait une douleur à la palpation abdominale et aux niveaux des lombaires. Le bilan hématologique était sans particularité et le bilan biochimique avait montré des LDH à 361UI/L. Une radiographie du rachis dorso-lombaire fut prescrite et montra « une atteinte vertébrale diffuse de type hémolytique ou d'ostéomalacie ». Une TDM du rachis lombaires confirmait ce diagnostic en objectivant « un pincement de l'espace L2-L3 avec géodes du plateau inférieur » ; on compléta par une IRM pan médullaire, qui montra un tassement vertébral étagé avec signes d'infarctus osseux récents intéressant les vertèbres L2-L3 (Figure 7).



Figure 7 : IRM pan médullaire (Hématologie Clinique HMIMV)

Notre patient présentait aussi une hépatomégalie et une splénomégalie à 15 cm qui a été diagnostiqué par une échographie abdominale.

A la sortie, le patient sous traitement de fond : Acide Folique 5mg, Hydroxyurée 500mg une gélule par jour associé à l'_Etoricoxib Arcoxia® 60 mg un comprimé par jour.

Tableau I : récapitulatif des observations

		SB	KN	MEK	HB	
Identité	Âge	15 ans	33 ans	27 ans	24 ans	
	sexe	Féminin	Féminin	Masculin	Masculin	
Type d'Hb		S/C	S/ β ⁺	S/S	S/C	
ATCD familiaux SDM		frère	sœur	-	Sœur	
A D m I S S I O n	Année	10-09-2012	16-05-2007	05-09-2005	16-06-2008	
	Age	12 ans	25 ans	17 ans	17 ans	
	Motif	Mise au point de sa drépanocytose	Syndrome Anémique	Mise au point de sa drépanocytose	Cvo-apyrétique	
	Traitement	-Acide Folique 5mg -Hydroxyurée	-Acide Folique 5mg -Programme transfusionnel	-Acide Folique 5mg -Hydroxyurée -Transfusion sanguine	Acide Folique 5mg	
	Hématologique	Hb:10,7 g/dl VGM:87,4 fl CCMH:33,6/mm ³ GB:5300/mm ³ PNN:3254/ mm ³ PQT:98000/mm ³	Hb:10,7 g/dl VGM:87,4 fl CCMH:33,6/mm ³ GB:5300/mm ³ PNN:3254/ mm ³ PQT:98000 /mm ³	Hb:11 g/dl VGM:95,3 fl CCMH:32,6/mm ³ GB:15200/mm ³ à PNN PQT:416000/mm ³	Hb:10,8 g/dl VGM:86,0 fl CCMH:31,9/mm ³ GB:5700/mm ³ PNN:3500/ mm ³ PQT:59000 /mm ³	
	B I O C H I M I E	Electrophorèse de l'hémoglobine	pH Alcalin : HbA1 3,3 % ; HbA2 3,5% ; HbS:49,8% ; HbC:43,4%. Avec la présence de deux variantes identifiées comme S et C.	Capillars 2-SEBIA : HbA1:8,3% HbA2:5,5% HbS 71,7% HbF : 14,5%	capillaire : HbA1:39,3% HbA2:3,3% Hb S 52,3% HbF 3,1%	Gel d'agarose HbA1:20,7% ; HbA2+C:38,6% ; HbS:40,7% ; avec la présence de deux variantes S et C. Confirmation par électrophorèse à pH acide
		Sang	Ferritine:39,8 ng/ml LDH:1826UI/L	Ferritine:39,8 ng/ml LDH:1826UI/L	Ferritine27, 8 ng/ml LDH: 361UI/L	Ferritine:48,3ng/ml LDH:192UI/L
	Nombres d'hospitalisations		1	13	39	10

		SB	KN	MEK	HB
C O M P L I C A T I O N S	Etiologie CVO	Exposition au froid	Syndrome anémique	<ul style="list-style-type: none"> •syndromes anémiques •ulcère de la jambe surinfecté •sans points d'appels infectieux identifiés 	Avec ou Sans point d'appel infectieux
	Traitement CVO	<ul style="list-style-type: none"> •Oxygénothérapie •Hydratation par du sérum salé à 9 ‰ •Morphine •Paracétamol •Amoxicilline 	<ul style="list-style-type: none"> •Oxygénothérapie ; •Hydratation par du sérum salé à 9 ‰; •transfusion sanguines •Paracétamol •antibiotiques 	<ul style="list-style-type: none"> •Oxygénothérapie ; •Hydratation par du sérum salé à 9 ‰; •Morphine •Paracétamol ou Néofopam •antibiotiques •transfusion sanguines (selon le contexte) 	<ul style="list-style-type: none"> •Oxygénothérapie ; •Hydratation par du sérum salé à 9 ‰; •Morphine •Paracétamol ou Néofopam •antibiotiques •transfusion sanguines (selon le contexte)
	TS	2	7	11	5
	Autres	I.U. HSMG Ostéonécrose de la tête fémorale gauche	Syndrome Anémique	STA infections urinaires hémochromatose ulcère de la jambe chronique et surinfecté	HSMG Tassement vertébrale L2-L3 Ostéonécrose de la tête fémorale
	Imageries	IRM hanche TDM abdo IRM médullaire	--	Rx thorax Rx de la jambe Echo abdominale Echo du coude Echo doppler des membres inferieures TDM abdominale	Rx du rachis dorso-lombaire TDM du rachis lombaires IRM pan médullaire Echo abdominales Echo des hanches IRM des hanches, Scintigraphie osseuse au MDP-Tc99m

		SB	KN	MEK	HB
A C T U E L L E M E N T	Examen clinique	Sans particularités	Sans particularités	crise douloureuse fièvre frissons FR à 30 c/min	Rachialgie dorso-lombaires
	traitement	-Acide Folique -Hydroxyurée	-Acide Folique -Transfusion sanguine -Déférasirox	-Acide Folique -Hydroxyurée -Antalgiques	-Acide Folique -Hydroxyurée -Programme transfusionnel -Déférasirox
	bilan biologique	Anémie normochrome normocytaire , l'Hb à 10,6 g/dl; VGM : 78,8 fl ; CCMH: 33,0/mm ³ . Le reste du bilan était sans particularité.	anémie normochrome microcytaire avec un taux d'Hb à 9,6 g/dl; VGM:71,6 fl ; CCMH:32,3/mm ³ . le reste du bilan est sans particularité.	LDH: 361UI/L	anémie normochrome normocytaire Hg:9,2 g/dl; VGM:97,5 fl ; CCMH : 34,6/mm ³ ; avec une hyperleucocytose à 23000/mm ³ . LDH: 1826UI/L ; CRP à 254,5 mg/L.



I. EPIDEMIOLOGIE

La drépanocytose est la première maladie génétique au monde, l'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il naît chaque année dans le monde, et en majorité dans les pays à revenus faibles ou moyens, plus de 300 000 enfants présentant une forme grave d'hémoglobinopathie et environ 5% de la population mondiale sont des porteurs sains d'un gène drépanocytaire ou thalassémique; ce pourcentage atteint 25% dans certaines régions.

C'est donc plus de 120 millions de la population mondiale qui possèdent le trait drépanocytaire, dont 58 millions vivent en Afrique [15], ce qui fait du continent africain le plus touché.

L'anémie falciforme est un véritable problème de santé publique dans la région de la "ceinture sicklémique de LEHMANN" avec une prévalence du génotype hétérozygote de 25 % à plus de 40 %.

La prévalence mondiale est la plus élevée en Afrique subsaharienne, près de 200.000 enfants par ans naissent drépanocytaires ; dont l'espérance de vie sans prise en charge médicale correcte est de 5ans. A l'exemple du Gabon, la drépanocytose touche 2% de la population et 1 gabonais sur 4 est hétérozygote. [19]

Du fait de l'esclavage des noirs, puis les migrations et immigrations mondiales, la drépanocytose est également très fréquente chez les Noirs Américains (9% aux USA), chez les Antillais (12%), aux Caraïbes, en Amérique du Sud, (Brésil) et en France métropolitaine 10000 personnes en sont touchées. [20] (Figure 8)

Des populations non-noires du Bassin Méditerranéen (Maghreb, Italie, Turquie), du Moyen Orient, de l'Inde, Chine et en Asie du sud-est sont également porteurs du trait drépanocytaire. A l'échelle maghrébine, divers travaux montrent la grande fréquence de la maladie près de 50,55% de cas de d'anémie falciforme. [21] (Figure 8)

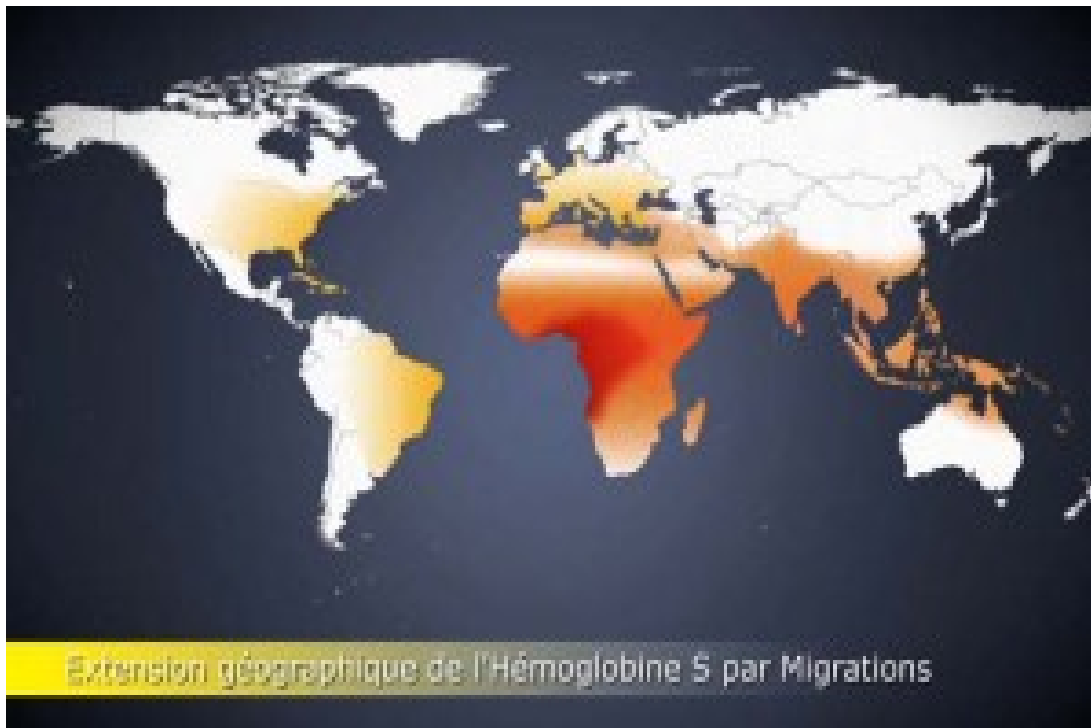


Figure 8 : Extension géographique de l'hémoglobine S par les migrations [22]

Au Maroc, avec une épidémiologie des hémoglobinopathies inconnue, l'OMS estime le taux des porteurs est à 6,5% ; avec près de 30.000 cas de formes majeures de Thalassémie et drépanocytose .Une étude non publiée sur la prévalence de la thalassémie et de la drépanocytose en milieu hospitalier semble montrer que le Gharb est la région la plus touchée du Maroc [23]. Celle faites au laboratoire de biochimie de l'HMIMV en 2015, estime que le Nord-Ouest Marocain rassemble près de 33,33% de leur cohorte. En effet, il s'agit de « Rabat-Salé-Zémour-Zaërs » 20,51% et de « Gharb-Cherarsa » 12,82% [24]. De même, dans le service de pédiatrie de l'hôpital Al Farabi d'Oujda au sein de laquelle 57,1% sont originaires du Nord du Maroc [25].

II. DREPANOCYTOSE ET PALUDISME

L'anémie falciparum: une protection contre le paludisme

La répartition géographique de la drépanocytose est approximativement idoine aux zones d'endémie à *Plasmodium falciparum*. On appelle "ceinture sicklémique" une zone qui s'étend entre la 15^{ème} parallèle latitude Nord et la 20^{ème} parallèle latitude Sud, et c'est dans cette zone que les populations noires sont les plus atteintes. Ces zones ont une prévalence au génotype hétérozygote AS qui peut atteindre 25 % à 40 % de la population [26]. Une étude internationale, conduite au Gabon montre que la répartition géographique de la drépanocytose et celle du paludisme sont liées dans ce pays [27].

En effet, les hémoglobinopathies (HbS, HbC, HbE et thalassémies), mais aussi des désordres métaboliques dont le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase offrent une résistance génétique, donc une protection d'au moins 90% contre la mortalité paludéenne.

La fréquence moins élevée des paludismes pernicioeux s'explique par la présence du trait drépanocytaire qui baisse la parasitemie, mais ne réduit pas le risque d'infection palustre. C'est aussi un mauvais substrat pour le *plasmodium falciparum* et la falciformation en baissant la capacité de former des rosettes in vitro.

La sélection naturelle qui s'est produite pendant des millénaires est un avantage sélectif qui pourrait expliquer sa persistance dans les régions d'endémie palustre. Mais une étude montre que les patients porteurs de l'hémoglobinosse SS font des accès palustres, fréquemment compliqués, quelle que soit l'espèce en cause [28].

La drépanocytose est donc une "adaptation", malgré les symptômes qu'elle provoque, des individus contre le paludisme leur permettant d'y résister et d'y survivre. Ceci ouvre la voie à des actions de préventions et de surveillances couplées de ces maladies associées [29]. La figure 9 illustre la superposition des cartes de répartitions entre le paludisme et la drépanocytose.

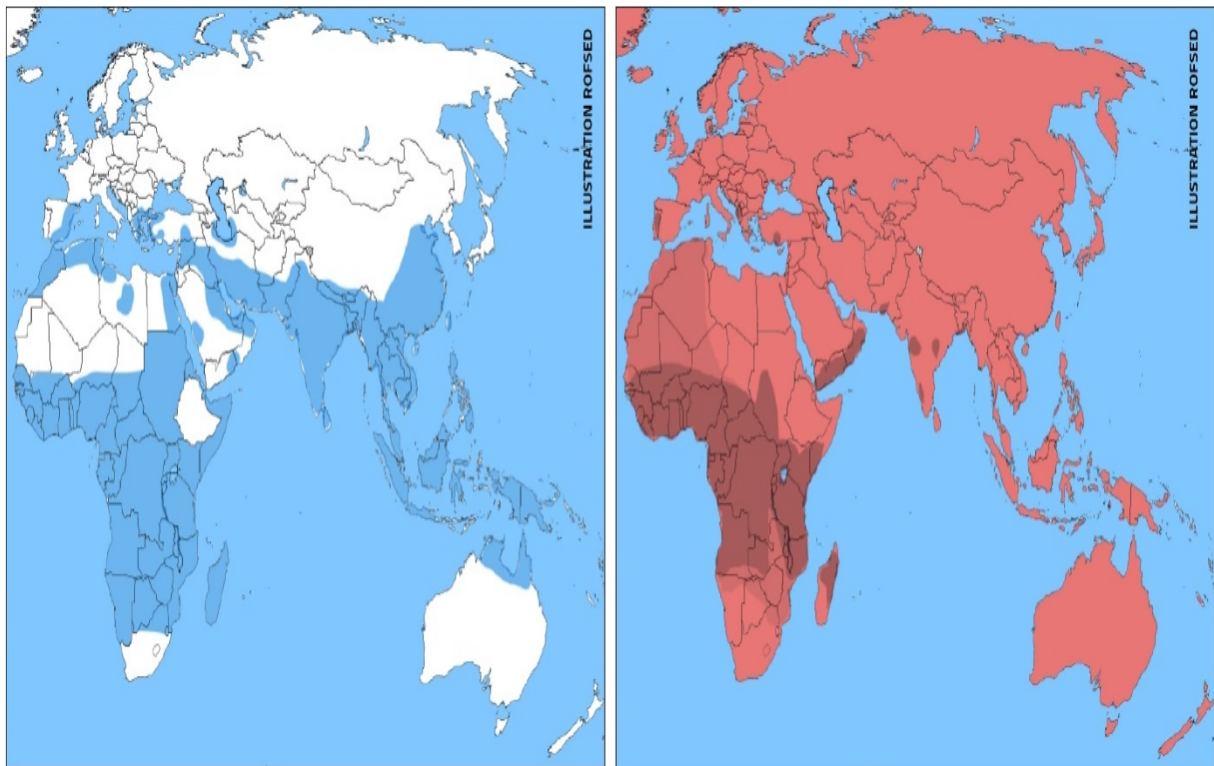


Figure 9 : distribution géographique du paludisme (à gauche), comparé à celle de la drépanocytose (à droite). [30]

(Si on compare la carte de haute prévalence de la drépanocytose avec celle de haute prévalence du paludisme, on observe qu'elles sont superposables)

III. HEMOGLOBINE

Rappels [31, 32 et 34]

Première protéine décrite, Hb est une chromoprotéine porphyrinique, un tétramère constitué de deux parties :

- un groupement prosthétique : l'hème noyau tétrapyrrolique, dans lequel se situe un atome de fer ferreux qui permet la fixation de l'oxygène.
- une parties protéiques : globine (quatre chaînes polypeptidique identique deux à deux $\alpha, \beta, \epsilon, \zeta$ et γ).

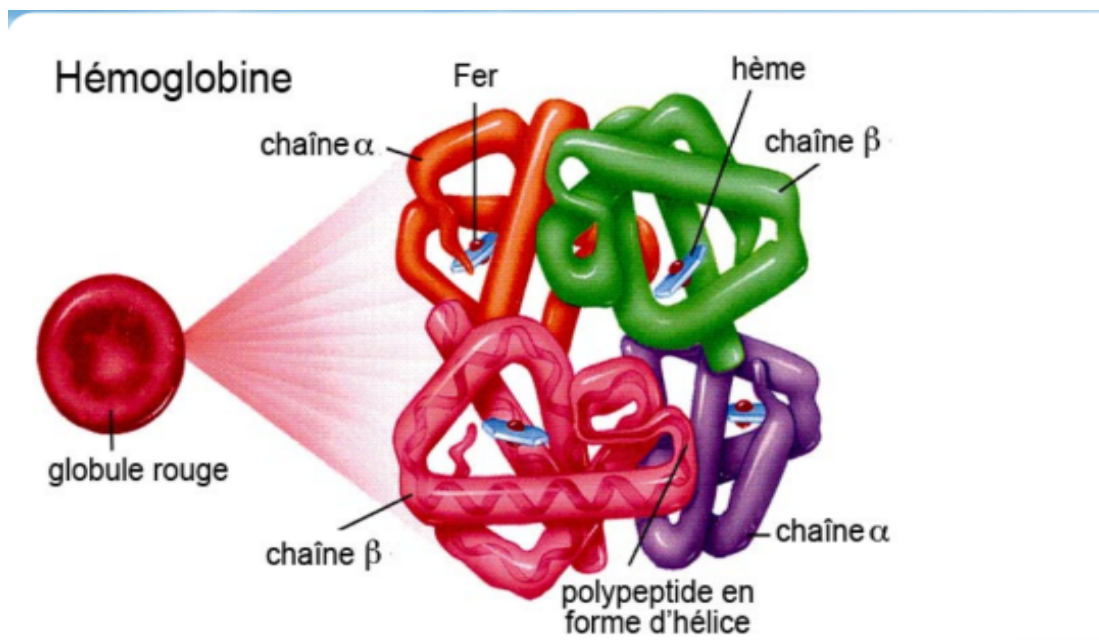


Figure 10 schéma de l'hémoglobine.[33]

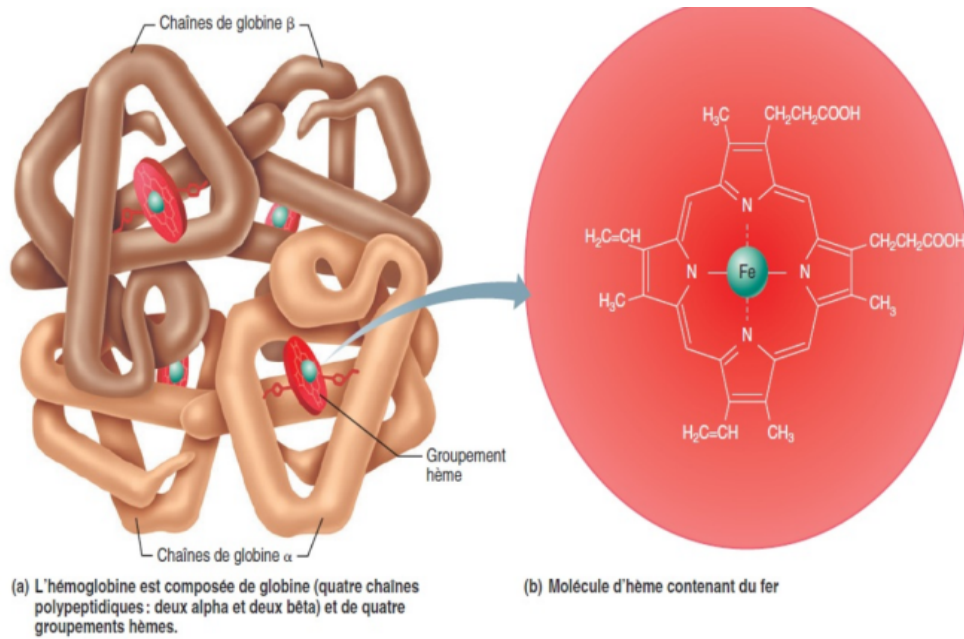


Figure 11 : Schéma de l'hémoglobine et de l'hème.[33]

Hb est un pigment respiratoire présent dans les globules rouges qui a pour principales fonctions le transport de l'oxygène, de l'oxyde de monoxyde d'azote, élimination du dioxyde de carbone et maintien du pH intra-erythroblastique.

Elle est synthétisée au niveau des cellules de la lignée erythroblastique : foie fœtale ; rate puis exclusivement par la moelle épinière.

Le GR a une durée de vie de près de 120 jours et est phagocyté par les macrophages des vaisseaux sinusoides, du foie, de la rate, de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques. Le résultat de cette hémolyse est principalement la biliverdine et la bilirubine. L'excès du catabolisme des globules rouges malformés, se manifeste chez l'anémie falciparum par un ictère à bilirubineconjugué.

L'OMS définit les hémoglobinopathies comme des maladies héréditaires du sang qui compromettent le transport de l'oxygène dans l'organisme. Elles se divisent en deux grandes catégories : thalassémie qui est un défaut de synthèse, partiel ou total et la drépanocytose, présence d'une Hb de structure anormale.

IV. GENETIQUES

IV.1 Bases génétiques de la drepanocytose [35]

L'histoire naturelle de la maladie est caractérisée par une grande variabilité clinique, qui peut être dans un premier temps due à une variabilité des conditions d'environnements, écologiques, socioéconomiques, nutritionnelles ou culturelles, pathologies associées ou différences dans la prise en charge de la maladie. Mais dans un second temps, elle peut s'expliquer par une variabilité à l'environnement génétique.

Plusieurs gènes existent pour exprimer les chaînes d'acides aminés qui constituent l'hémoglobine, pour l' α -globines, ils sont situés sur le chromosome 16 (Figure 12).

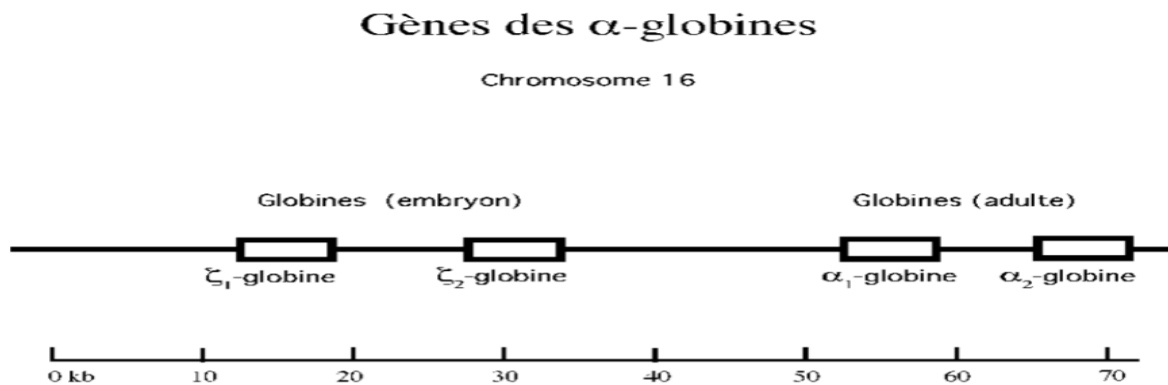


Figure 12 : gènes des α -globines. [35]

Sur le chromosome 11 se trouvent ceux qui codent pour les chaînes polypeptidiques β -globine, auxquelles se rattachent ϵ , ζ et γ .

Gènes des β -globines

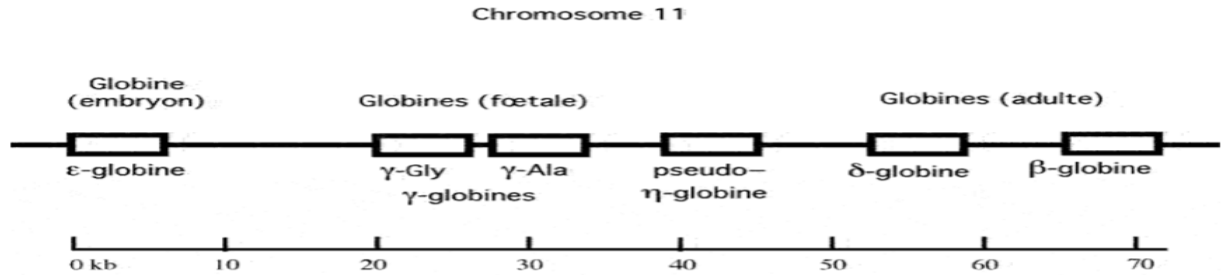


Figure 13 : gènes des β -globines. [35]

La drépanocytose est une pathologie monogénique liée à une anomalie qualitative de l'hémoglobine. Maladie autosomique récessive due à une mutation ponctuelle au niveau du bras court du chromosome 11, par la substitution d'une Adénine par une Thymines en position 20 dans la séquence de nucléotides du gène de la β -globine, qui entraîne une modification de la séquence protéique. Le Glutamate est alors remplacé par une Valine, en position 6 et il en résulte l'hémoglobine S.

Il existe d'autres formes d'hémoglobinoïde comme l'HbC, qui est un mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 6 est remplacé par une lysine ; mais aussi l'HbO-Arab, mutant de la chaîne β où l'acide glutamique en position 121 est remplacé par une lysine ; et bien d'autre aussi HbE, HbD-Punjab, Hb instables, Hb hyperaffines, Hb hypo-affines, HbM et la méthémoglobine.

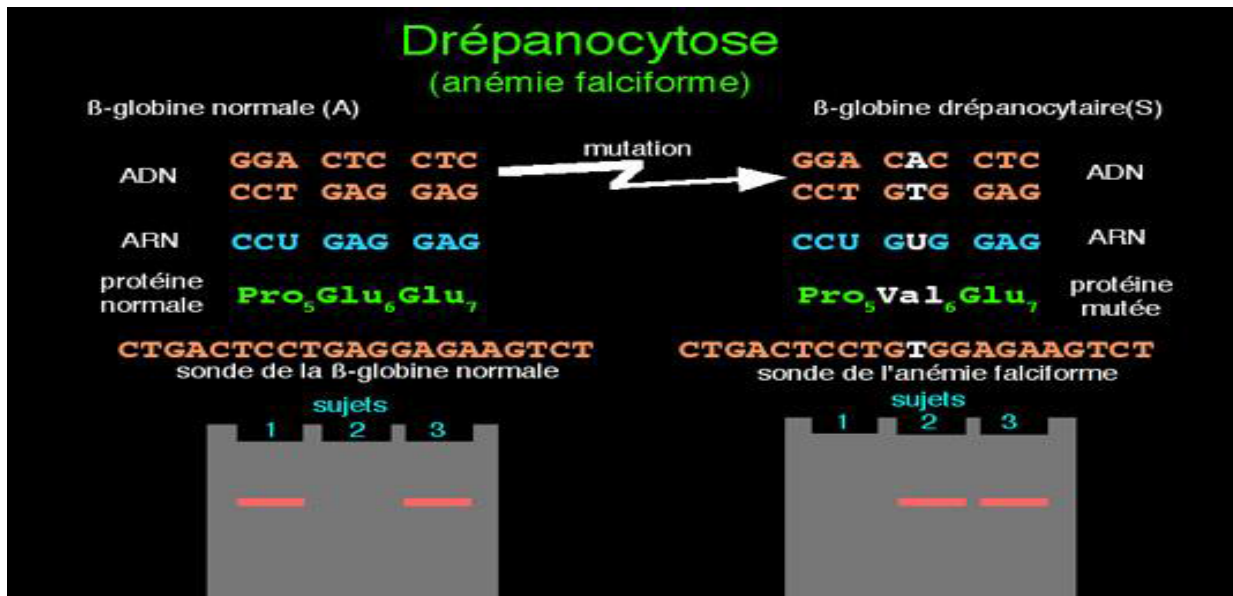


Figure 14 Bases génétiques de la drépanocytose [36]

IV.2-Genetique et transmission drepanocytaire

La sickle cell disease est transmise selon les lois génétiques de mendéliennes, elle est une affection autosomique récessive, héréditaire, donc non contagieuse et dont la transmission est indépendante du sexe. Elle est codominante biologiquement car le gène normal et l'autre muté coderont chacun des gènes pour la synthèse d'hémoglobine en quantité équivalente, une normale, une mutée; mais cliniquement récessif. Les mutations ponctuelles du gène vont en entrainer plusieurs versions: les allèles, qui vont se situer sur un même locus.

IV.3- Différentes formes de drépanocytose

- **Hétérozygote**

On notera par consensus ‘‘A’’ l’allèle physiologique et ‘‘S’’ l’allèle drépanocytaire. Les deux gènes β hémoglobiniques sont d’origine soit paternelle soit maternelle. Le patient hétérozygote AS ($\alpha_2\beta A\beta S$) est un porteur cliniquement sain, pauci symptomatique ou porteur du trait drépanocytaire. Ils possèdent généralement 40% d’HbS, ainsi que 60% d’HbA (hémoglobine « normale ») qui exerce un effet protecteur sur l’organisme. Les hétérozygotes peuvent présenter des complications dans certaines situations particulières : par exemple lors d’un voyage en avion non pressurisé à haute altitude, d’une hypoxie par anesthésie mal réglée, ou lors d’activités physiques intenses et prolongées. Ces faits sont exceptionnels, les hétérozygotes étant généralement asymptomatiques et leur taux de mortalité aux Etats-Unis n’étant pas plus élevé que celui de la population générale.

- **Homozygote**

L’homozygote AA est un sujet strictement sain, qui rejoint la population normale. Par contre le sujet homozygote SS ($\alpha_2\beta S_2$) est très symptomatique et présente généralement le tableau typique de la maladie. Nous présenterons tout au long de notre étude les aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques du sujet homozygote. Le principe de transmission de la maladie est représenté sur la Figure 15.

▪ **Trait drépanocytaires**

D'autres formes existent, ce sont les hétérozygotes composites ou doubles hétérozygoties. Nous pouvons citer principalement : SC, S β -thalassémie, S β + thalassémie, SD-Punjab ou SO-Arabe. Elles sont responsables de Syndromes Majeurs Drépanocytaires (SMD). Mais peuvent être asymptomatiques ou à l'inverse très bruyantes [64].

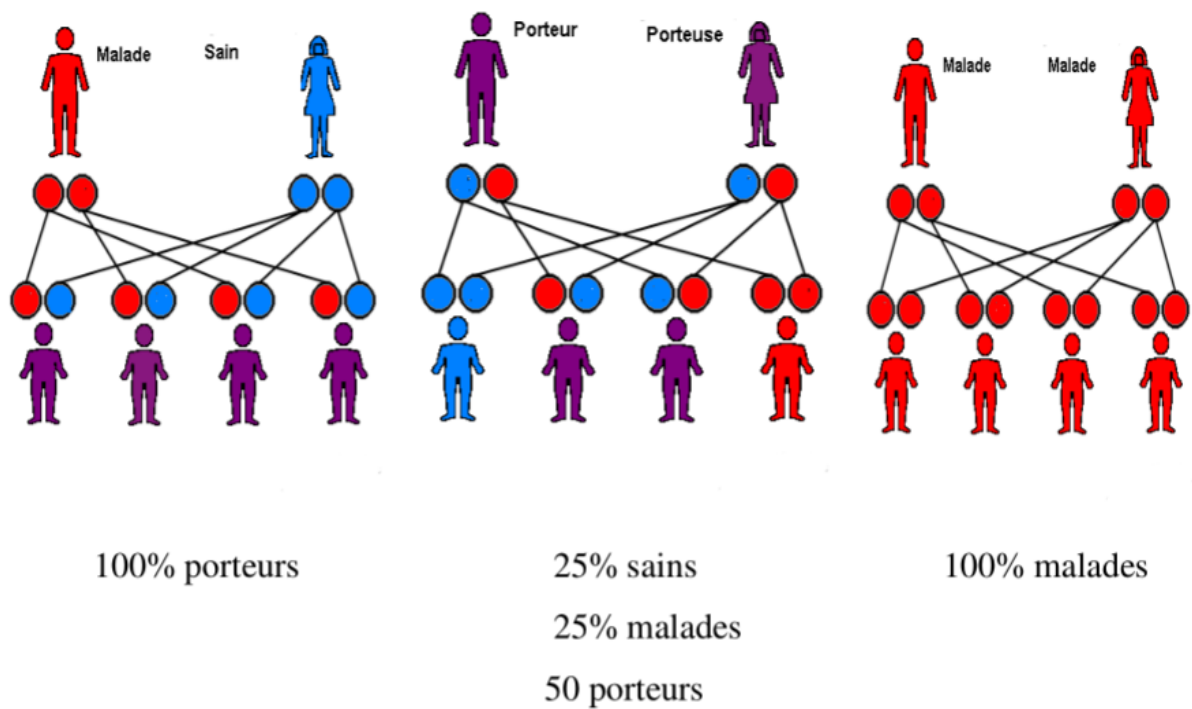


Figure 15: mode de transmission de la drépanocytose. [37]

Classification et désignation des principaux syndromes drépanocytaires	
Drépanocytose homozygote	S/C S/D Punjab S/O Arab
HbS associée à un autre mutant de la chaîne β thalassémie	S/ β° thalassémie S/ β^{+} thalassémie S/ $\beta\delta$ thalassémie
HbS associée à une Hb thalassémique	S/E S Lepore
HbS associée à une persistance héréditaire de l'Hb F	Mutations délétionnelles Mutations non délétionnelles
Cas des mutants « S like » avec double mutation β	A/S Antilles, S/S Antilles, C/S Antilles et C/S Harlem

Figure 16 : Classification et désignation des principaux syndromes drépanocytaires. [38]

V. PHYSIOPATHOLOGIE [39,40 et 41]

V.1 Deshydratation [42]

La déshydratation des globules rouges au cours de l'anémie falciforme est rattachée à des systèmes de transport ioniques: les canaux K^+ dépendant du calcium (canal Gardos) et La pompe Na^+/K^+ .

Au cours de la polymérisation des HbS il y'a augmentation de la perméabilité membranaire donc une perturbation de l'homéostasie des cations et une activation des canaux ioniques.

Au niveau du canal de Gardos, après l'activation du co-transport K^+/Cl^- ; il s'effectue un échange entre le calcium extracellulaire qui entre et du potassium intracellulaire qui sort de la cellule. La nécessité de maintenir un équilibre osmotique et hydrique transmembranaire conduit à une perte d'eau et de chlore dans le milieu extracellulaire. La correction de ce désordre ionique doit se faire par la pompe Na^+/K^+ , elle va alors excréter trois ions sodium pour deux ions potassium ingérés. Une déshydratation cellulaire, qui en augmentant la concentration intracellulaire en Hb, favorise la polymérisation de la désoxy-HbS.

Il faudra noter que la déshydratation des hématies à pour conséquent un effet négatif sur le delay time.

Aussi que l'Hb F inhibe la falciformation en intervenant sur la déshydratation et la perméabilité induite par la polymérisation.

V.2 Polymerisation

A l'état normal, avec ou sans oxygène l'Hb est présente dans le globule rouge sous forme d'unités isolées ; sans aucune affinité. Dans la drépanocytose, au niveau de la chaîne polypeptidique β , il s'effectue un remplacement du glutamate par la valine en position 6 du chromosome 11. C'est donc une chaîne d'acide aminée hydrophile qui est substituée par une autre hydrophobe.

En situation particulière, il se crée alors des sites de liaisons hydrophobes avec d'autres molécules de désoxy-HbS (figure 17). Grace à une première liaison ; la leucine en position 88 et la phénylalanine en position 85 d'une chaîne α , et une autre, par la valine de la chaîne β de l'hémoglobine voisine. Un polymère se forme et s'allonge en fibres hélicoïdales qui se regroupent, se rigidifient de manière réversible, puis irréversible et provoquent la falciformation(ou en feuille de houx), qui est une déformation cellulaire caractéristique de l'HbS [42]. Entre autre, c'est une réaction biochimique de monomères d'HbS qui s'agglutinent entre elles.

La falciformation est intimement liée à la variation d'oxygène ; en effet, en situation d'hypoxie ($P_a O_2 < 45\text{mm Hg}$) et chez un homozygote, l'HbS se polymérise et sont réversibles à l'oxygénation lors de ses premiers cycles. Au laboratoire il a été observé, que la gélification des HbS diminue avec un taux de saturation en oxygène élevé. Aussi en ex vivo, il existe un "delay time", c'est un délai très variable d'un GR à l'autre dans le phénomène de polymérisation puis de falciformation quand ils sont soumis à une pO_2 basse.

La CCMH est un facteur majeur sur la polymérisation, car elle se produit en deçà d'une concentration seuil de 24g/dl à 20°C et 17 g/dl à 37°C. La gélification des HbS est donc inversement proportionnelle à la concentration intracellulaire de l'hémoglobine.

La déshydratation cellulaire est aussi à l'origine de d'un CCMH élevé, et donc un facteur favorisant, une bonne hydratation du sujet homozygote est donc préconisée car les hématies sont sensibles à tout changement de l'osmolarité plasmatique.

En in vitro, l'inhibition la polymérisation est possible avec un taux d'HbF de près de 20 %. Ce qui explique que les manifestations clinique de la drépanocytose ne s'expriment pas avant l'âge de cinq ou six mois.

Au cours de la polymérisation, il se forme des liaisons hydrophobes entre les Hb anormales. En cas d'augmentation de la température, ces liaisons hydrophobes deviennent bien plus stables, la falciformation est donc thermosensible.

Le 2-3 DPG est un ligand de l'Hb, un régulateur du transport d'oxygène dans le sang et intervient dans l'adaptation aux altitudes élevées. La polymérisation est favorisée par une augmentation du taux de 2-3 DPG car il baisse l'affinité entre HbS et l'oxygène.

D'autres facteurs favorisant la polymérisation: l'hypothermie, l'acidose, l'humidité, hétérozygotie SC, Hb O Arab et HbS Antille

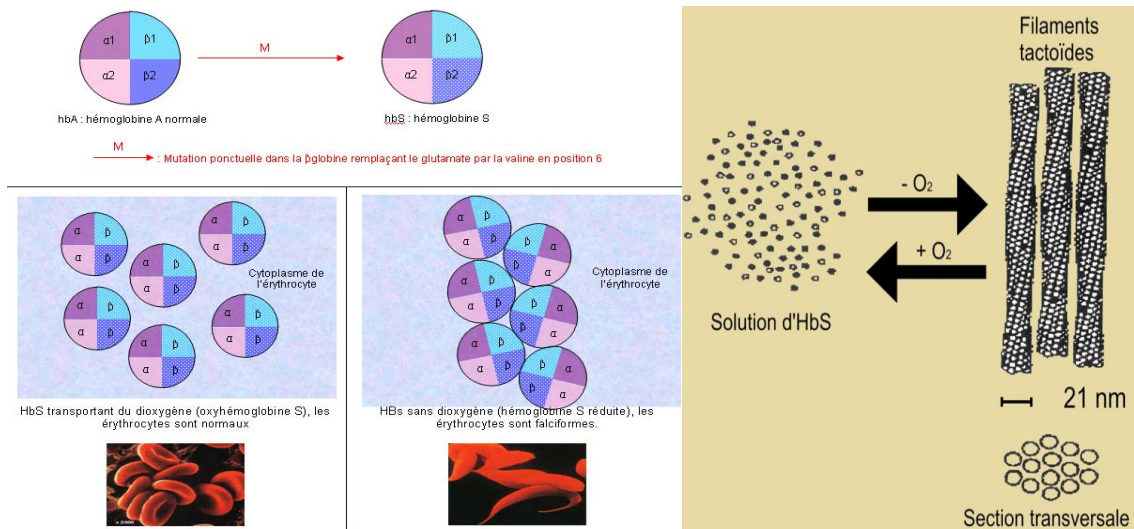


Figure 17: Etude comparative des séquences HbA et HbS (explication moléculaire des modifications cellulaires affectant les érythrocytes du sang veineux d'un individu atteint de drépanocytose) (à gauche).

Formation réversible de filament tactoïdes sous l'effet de la désoxygénation (à droite) [43]

V.3 Adhesion Endotheliale

Dans les années 80, RP. Hebbel et de N. Mohandas et leurs équipes ont montrés l'existence d'une adhérence des cellules drépanocytaires à l'endothélium. Ces expériences, in vitro, dans un système de culture de cellules endothéliales provenant de veines ombilicales et aortiques de bœuf [44] . Avec une délivrance dans la circulation sanguine de cellules endothéliales activées. Plusieurs causes liées entre elles et parfois redondantes sont mises en exergue. Mais quel que soit la cause, elles peuvent être à l'origine d'une cvo.

Deux mécanismes en sont principalement responsables :

En premier, il a été démontré que ce sont les globules rouges jeunes, dit « réticulocytes de stress », au lieu des HbS falciformes qui sont les protagonistes essentiels. Malgré des protéines d'adhérences situées sur leurs surfaces, qui ont pour rôles de leur permettre de rester dans la moelle épinière, ils y en sortent prématurément. Ces globules rouges jeunes, s'adhèrent à l'endothélium des veinules post capillaires, tout en ralentissant le flux circulatoire, débutant et propageant la falciformation des hématies matures.

Il s'ensuit une deuxième étape « l'entrappement » des drépanocytes irréversibles et à l'occlusion complète des micro-vaisseaux [45].

Les hématies expriment normalement des protéines pour leur fixation intra endothéliale.

Au cours de la drépanocytose, elles se sur-expriment sur les « réticulocytes de stress » des molécules adhésives comme le VCAM-1, ICAM-1 ou la sélectine... C'est ainsi qu'une intégrine, la VLA-4 (ou $\alpha 4\beta 1$), récepteur de la

fibronectine sur les réticulocytes qui se lie directement à la protéine VCAM-1 de l'endothélium. Les récepteurs CD36 permettent la liaison entre la thrombospondine (TSP) et le collagène de la surface des cellules endothéliales, des plaquettes, et de la sous-population enrichie en réticulocytes.

Les recherches se sont attelées à la découverte de nombreux autres acteurs érythroïdes d'un côté, endothéliaux de l'autre. Et la description d'un réseau intriqué d'interactions probablement coopératives et parfois redondantes.

Nous avons donc :

- La lamiline sous- endothéliale et la protéine B Cam/LU du globule rouge drépanocytaire
- Les glycolipides sulfates permettent l'union de la thrombospondine et les multimères du facteur Von Willebrand (VWF) qui stimulent l'adhésion des GR drépanocytaires.

Il faudra noter, qu'à chaque territoire vasculaire une protéine spécifique, alors le VCAM-1 pour l'endothélium de la microcirculation et le facteur de von Willebrand est spécifique des gros vaisseaux.

Les réticulocytes de stress sont aussi présents dans des maladies hémolytiques comme celles des déficits en pyruvate kinase, mais elles ne s'accompagnent pas de cvo spécifiques de l'anémie hémolytique. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que l'HbS est un facteur majeur et peut être unique à la base de la pathologie drépanocytaire avec ses cvo.

D'autres causes comme l'hyperleucocytose ralentissent le flux. En effet, elle est pratiquement permanente chez le drépanocytaire et a des propriétés adhésives.

L'adhésion endothéliale est dépendante du flux sanguin ; en cas de flux laminaire, il n'y a presque pas de liaisons cellulaires dans certaines conditions.

Par contre, l'adhérence cellulaire est nettement augmentée dans les zones de flux turbulents. Les cvo se caractérisent par des douleurs intenses prépondérantes aux niveaux des extrémités des doigts et des pieds. Aussi, les douleurs deviennent plus intenses en cas de port de vêtements serrés. Ce sont des zones de vaisseaux de petits diamètres, donc des zones à flux turbulents.

Evidemment, des essais thérapeutiques ont été ciblés sur ces mécanismes, mais aucun résultats probants, s'en doute, due faite de leurs caractères redondants et supplétifs.

Toute fois l'hydroxyurée (HU) : seul médicament actif dans la drépanocytose, initialement administrée dans le but d'augmenter le taux d'HbF, modifie l'expression des protéines d'adhérence, aussi bien sur l'endothélium que sur les érythrocytes [46].

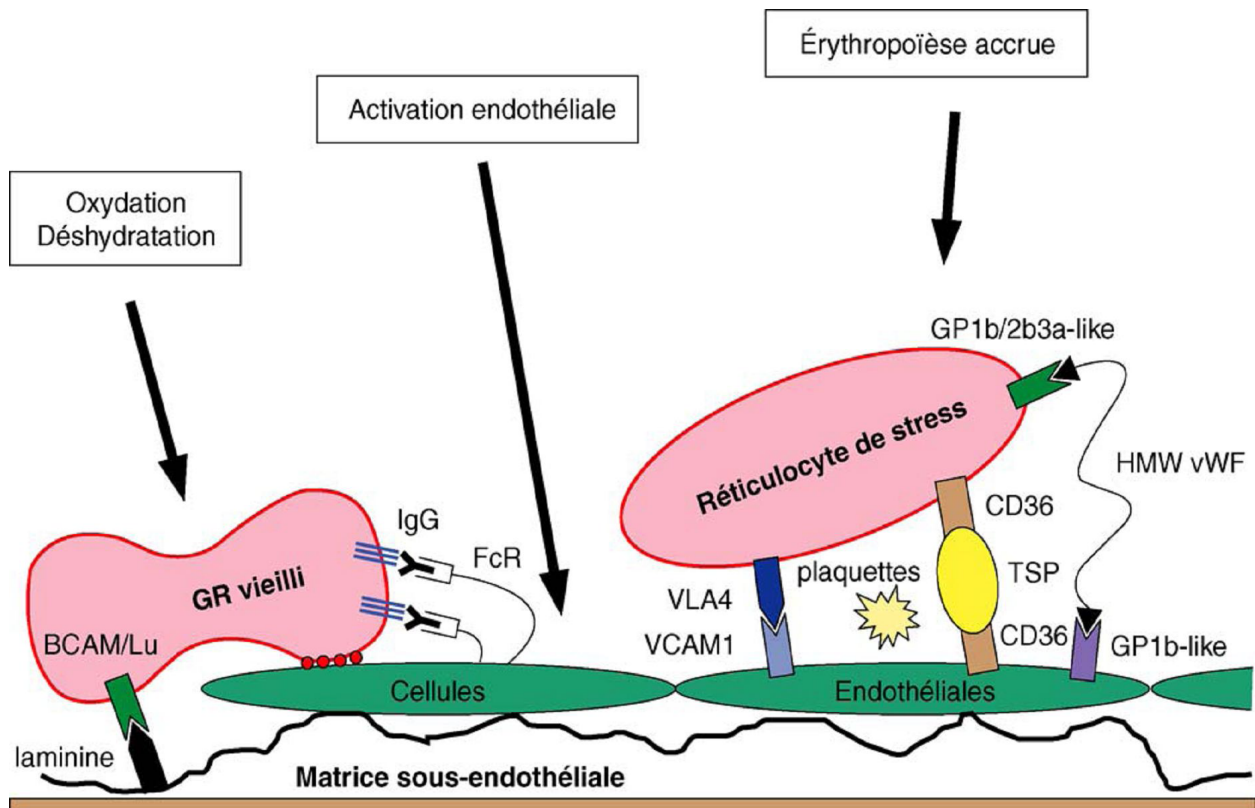


Figure 18 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose. [47]

V.4 Deficit Immun

Le début de vie d'un drépanocytaire est marqué par une splénomégalie due à un hyperfonctionnement de la rate. Une asplénie fonctionnelle successive à des nombreux infarctus spléniques s'installe avec une diminution de l'activité opsonisante du sérum [48]. Il en résulte, une immunodépression, une sensibilité aux infections (principalement aux *Streptococcus pneumoniae*), aussi les CVO favorisent la surinfection des zones infarctées.

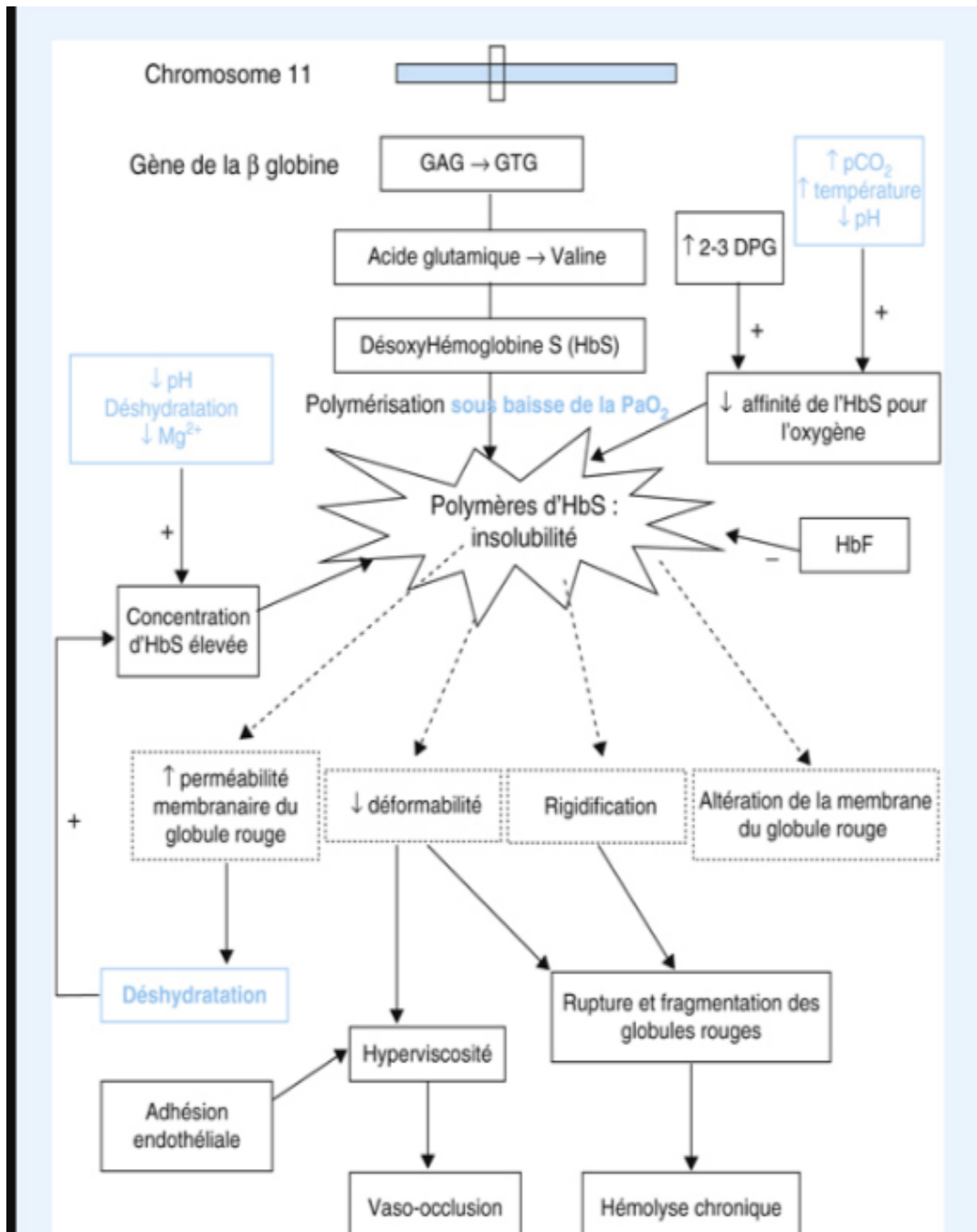


Figure 19 : schéma récapitulatif de la physiopathologie de la drépanocytose. [39]

VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES

VI.1 Introduction

L'anémie falciforme (AF) est une maladie héréditaire dont les manifestations cliniques sont comparables aux complications graves qui influencent la qualité de vie, le pronostic fonctionnel et le pronostic vital des patients. Les manifestations systémiques apparaissent vers l'âge de six (06) mois, quand la synthèse de HbS se substitue à celle de l'Hémoglobine F. [49]

▪ Hétérozygotes A/S

Ils sont aussi appelés porteurs sains car ils sont asymptomatiques, même si certaines publications leur attribuent quelles que complications dues à la conséquence du caractère AS. Ainsi les sujets hétérozygotes sont plus sensibles à la survenue d'infarctus spléniques (favorisés par le manque d'oxygène du par exemple à un séjour en altitude), d'épisodes d'hématurie, et de mort subite (notamment dans les efforts importants) [50]. Ces cas de complications sont très rares d'où les recommandations de non médication chez les sujets hétérozygotes. Cependant le conseil génétique doit être systématique car la majorité des nouveau-nés porteurs d'un SDM naissent de deux parents hétérozygotes A/S souvent non diagnostiqués et non informés de cette anomalie génétique et/ou des risques que celle-ci peut faire courir à leurs enfants. [51]

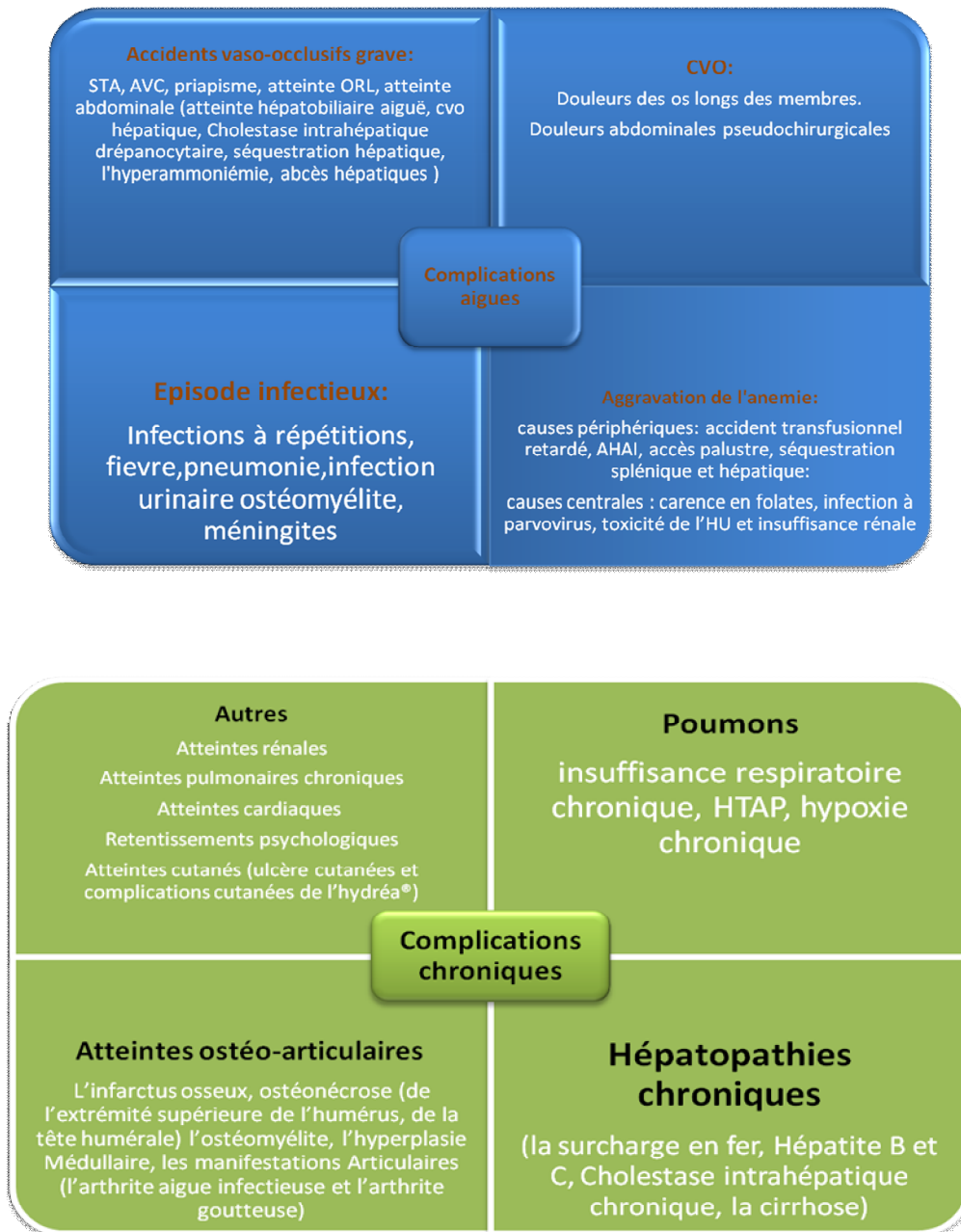
▪ **Syndrome Drépanocytaire Majeur**

Ce sont les formes homozygotes (même allèle muté S/S) ou doubles hétérozygotes encore dites hétérozygotes composites (deux allèles mutés différents : SC, SE, SD...S β thalassémie), présenteront des manifestations cliniques fonctionnelles comme des douleurs ou physiques visibles comme l'anémie hémolytique...

Les formes hétérozygotes, S β thalassémique, SO Arabia et SD Punjab, fréquentes en Asie, sont cliniquement similaires à la forme homozygote SS. [51] La forme SC, initialement moins grave, présente des complications dégénératives chroniques handicapantes.

C'est une maladie de système pouvant toucher tous les organes du corps humain, tous les appareils et systèmes du corps physique et métaphysique: neurologique, digestif, respiratoire, musculo-squelettique, génito-urinaire, cardio-vasculaire, immunologique, organes des sens...psychologique. Et même social. Les complications aiguës de la drépanocytose sont généralement liées aux trois mécanismes (hémolytiques, infectieux et ischémiques) à la fois, alors que les complications chroniques sont surtout la conséquence lésionnelle tissulaire de l'ischémie répétée.

Tableau II : Résumé des différentes manifestations
aussi bien aiguës que chroniques.



VI.2 Complications aiguës

1-Crises douloureuses vaso-occlusives (CVO)

Principal motif de consultation et d'hospitalisation, la crise vaso-occlusive est le signe majeur de la Sickle Cell Disease (SCD) et touche la plus grande majorité des patients avec une susceptibilité très variable d'une personne à l'autre. Révélant le plus souvent la maladie drépanocytaire dans les premières années de vie, l'adulte en est moins touché, mais sa fréquence est l'indicateur maître de la sévérité de la maladie. *«Je vais vous expliquer un peu ma douleur... c'est comme si un couteau se plante dans l'un de vos membres et qu'on le retire d'un coup sec ! Ça c'est pour les très grosses douleurs qui m'obligent à aller aux urgences! »* [51] Dans une étude américaine, il a été montré que la fréquence de survenue des douleurs est maximale entre 19 et 39 ans et que la mortalité est plus élevée chez les patients ayant des douleurs fréquentes. La durée de la cvo est généralement comprise entre 2 à 7 jours [52]. Mais aussi, en Italie dans une série de 185 consultations 52% y était pour douleur.

Dans la physiopathologie, on note, que la circulation dans les vaisseaux de petits calibres est parfois impossible, dans un premier temps par les globules rouges rigides et dans un second, par son adhésion accrue avec l'endothélium vasculaire (figure 20). Il en résulte une conséquence ischémique tissulaire, par engorgement et vaso-occlusion dans la microcirculation à vascularisation de type terminale.

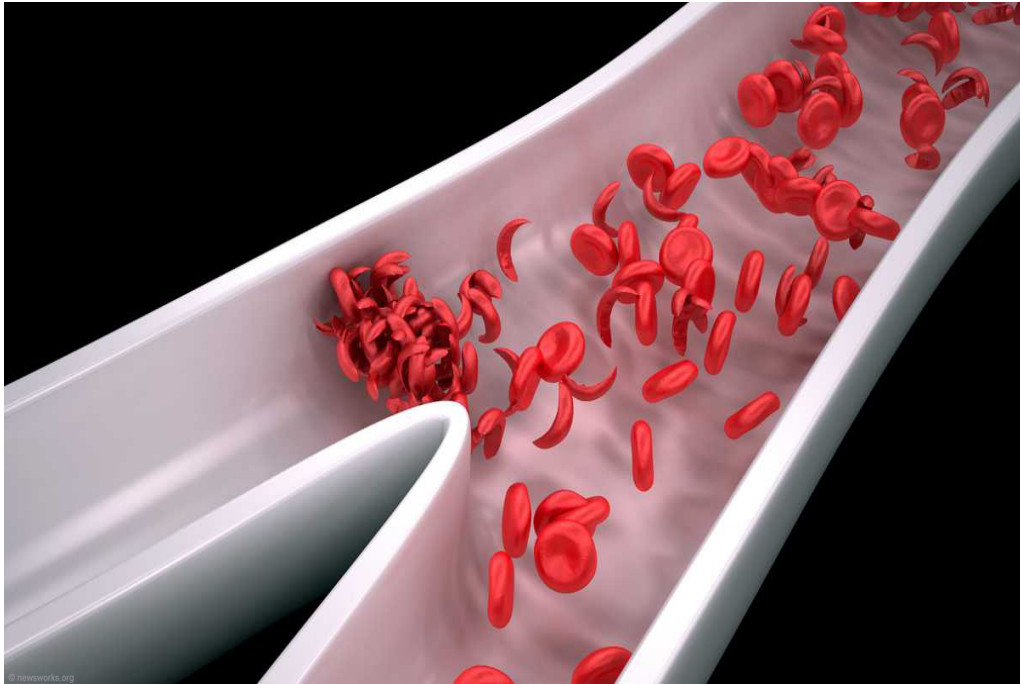


Figure 20 : Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins.

A. Globules rouges normaux. B. Globules rouges drépanocytaires provoquant une obstruction des vaisseaux. [53]

«Cela varie, les douleurs peuvent être situées pour mon cas dans les muscles, les os, les articulations, sur l'appareil respiratoire, les yeux... et des fois le pire des cas elles s'associent toutes pour essayer de te tuer petit à petit, indescriptible!!»[51].

Le mode de début ou les circonstances d'apparition de la douleur, sont souvent brutaux. Elle siège au niveau des os longs (fémur, humérus...), des articulations (genoux, coudes, *poignet*), du bassin, du rachis, du sternum, des côtes (aggravation d'une atteinte respiratoire), des os du crâne (diagnostic différentiel difficile avec un AVC ischémique)...., en grosso modo dans les

territoires où il y a de la moelle osseuse et peuvent être atteints simultanément. Tous les vaisseaux du corps humain peuvent être touchés, l'abdomen en particulier avec la rate (ischémie tissulaire qui favorise les infections aux streptocoques (voir chapitre infections), le cerveau (plus dramatique avec des AVC, voir chapitre AVC). La douleur de la crise drépanocytaire est très intense, violente, extrêmement forte, migratrice, à tendance progressive et empêchant toute mobilisation. A la palpation le segment est sensible, chaud et un épanchement de l'articulation voisine est souvent présent. Il existe des facteurs favorisants à la cvo qui ne sont pas à chaque fois retrouvés, ce sont toutes les causes de la falciformation des hématies: la déshydratation, immobilité.... (Voir physiopathologie).

Dans plus de la moitié des cas, la cvo est toujours associée à une infection avec une fièvre souvent supérieure à 39°C et d'autres causes suscitées peuvent être présentes (hypoxies, stress...). Un soutien psychosocial doit également être envisagé car la vie professionnelle et parfois familiale est chaotique quand les crises drépanocytaires sont fréquentes. Sur le plan biologique, aucune modification spécifique n'est relevée. On peut observer durant les crises une accentuation de l'hémolyse : augmentation des LDH, perte de 1 ou 2 g par dl d'hémoglobine. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut dépasser 15 000/mm³, même en l'absence de toute infection associée. Les marqueurs biologiques de l'inflammation peuvent se situer à des valeurs très élevées, y compris dans une cvo non compliquée [54]. En cas de cvo répétées, une recherche et une correction du ou des facteurs déclenchants seront nécessaire.

2-La fièvre

La fièvre est un signe d'alerte d'infection chez le malade souffrant de le SCD. Elle est l'une des causes majeures de la mortalité des patient drépanocytaire tant chez l'enfant que chez l'adulte. C'est un risque permanent qui subsiste toute la vie mais qui décroît avec l'âge. Ainsi les sujets les plus sensibles sont les enfants d'où l'importance d'une mise en place de mesure préventive en milieu hospitalier l'éducation thérapeutique. Du fait de la survenue répétée d'occlusion vasculaire splénique (infarctus spléniques) et d'une séquestration splénique importante des drépanocytes, la rate perd progressivement sa fonction immunitaire et les patients drépanocytaires deviennent particulièrement sensibles aux infections à méningocoques et pneumocoques. Les méningites et les septicémies sont les infections les plus graves car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital et laisser des séquelles majeures sur le patient (complications neurologiques) [51]. La localisation osseuse des infections est également fréquente chez le drépanocytaire. (Voir complications osseuses). Les pneumocoques sont les germes responsables de la plupart des méningites et des septicémies, et les salmonelles de la plupart des ostéomyélites. L'*Haemophilus influenza* et les méningocoques viennent ensuite par ordre de fréquence, puis les staphylocoques et les germes à Gram négatif. En gros la survenance de fièvre chez un drépanocytaire fait évoquer une infection mais expose à une cvo.

3-Infections à répétitions

L'hémoglobinopathie S a pour caractéristique une fragilité accrue aux infections, qui en est par ordre de fréquences la deuxième complication aigue tout en étant une des grandes causes de morbi- mortalité. La prophylaxie aux infections fait partie intégrante de la prise en charge, ce qui a permis de faire baisser de manière drastique le taux de décès des enfants malades de la Sickle Cell Disease, toutefois, chez l'adulte, par manque d'études nous ne pourrions l'infirmier pour cause que le pronostic vital n'est pas souvent engagé, que les atteintes sont différentes ainsi que les germes, par rapport à chez l'enfant. Les infections à répétitions peuvent s'expliquer en partie par une susceptibilité due à diminution immunitaire, résultant de l'asplénie fonctionnelle (hypoplénisme). Elle-même favorisée par de nombreux infarctus de la rate. Les germes les plus fréquents sont les salmonelles (37%), Haemophilus influenzae (16%), staphylococcus aureus (14%), streptococcus (10%), et les pneumocoques (9%). [51] mais aussi, le Mycobacterium tuberculosis, le parvovirus B19, le Plasmodium et bien d'autres.

Cependant, d'autres anomalies immunologiques ont été décrites dans la drépanocytose tel que les anomalies fonctionnelles concernant le complément par sa voie alternée, les immunoglobulines, les leucocytes par la diminution de la capacité d'opsonisation [56] et particulièrement l'expression des molécules CD1 sur les monocytes [57]. Mais aussi d'autres mécanismes possibles ont été rapportés [58]:

- les débris tissulaires dus à la nécrose qui sont des sites de colonisation bactérienne ;
- le passage des bactéries à travers les muqueuses, sièges de micro-infarctus
- la diminution du pouvoir phagocytaire des polynucléaires neutrophiles
- l'hyperhémolyse favorise l'utilisation accrue du fer pour le métabolisme des bactéries.

Les infections favorisent l'apparition de cvo et de septicémies par la généralisation de la déshydratation, de l'hypoxie et de fièvre ; les plus fréquentes sont les infections pulmonaires, puis urinaires (elles doivent être recherchées devant une fièvre et des douleurs abdominales).

4-Syndrome thoracique aigu (STA)

Le syndrome thoracique aigu est l'une des complications aiguës et graves du syndrome drépanocytaire. C'est la première cause de décès chez l'adulte drépanocytaire avec 3% par épisode, il est aussi le deuxième motif d'hospitalisation après la crise vaso-occlusive douloureuse. Le STA atteint près de 15 à 43% des patients SCD majeurs (SS), avec un risque de récurrence estimé à 80% chez un sujet ayant fait un premier épisode [59]. Il est aussi responsable de 25% d'hospitalisation en réanimation des drépanocytaires tout en nécessitent une ventilation mécanique dans 13% des cas.

Comme facteurs de risques, nous avons : une hémoglobine fœtale abaissée, ainsi que l'élévation chronique de l'hémoglobine et des globules blancs, mais aussi le jeune âge. Dans certaines études, il semble que la fréquence du STA décroisse avec l'âge, car cette manifestation de la maladie est en effet plus fréquente dans la population pédiatrique [60].

La physiopathologie de la STA est complexes, encore totalement incomprise et basée sur plusieurs acteurs qui sont univoques. Les spécificités de la circulation pulmonaire telle que, le flux lent, la pression basse, le sang désoxygéné favorisent la falciformation.

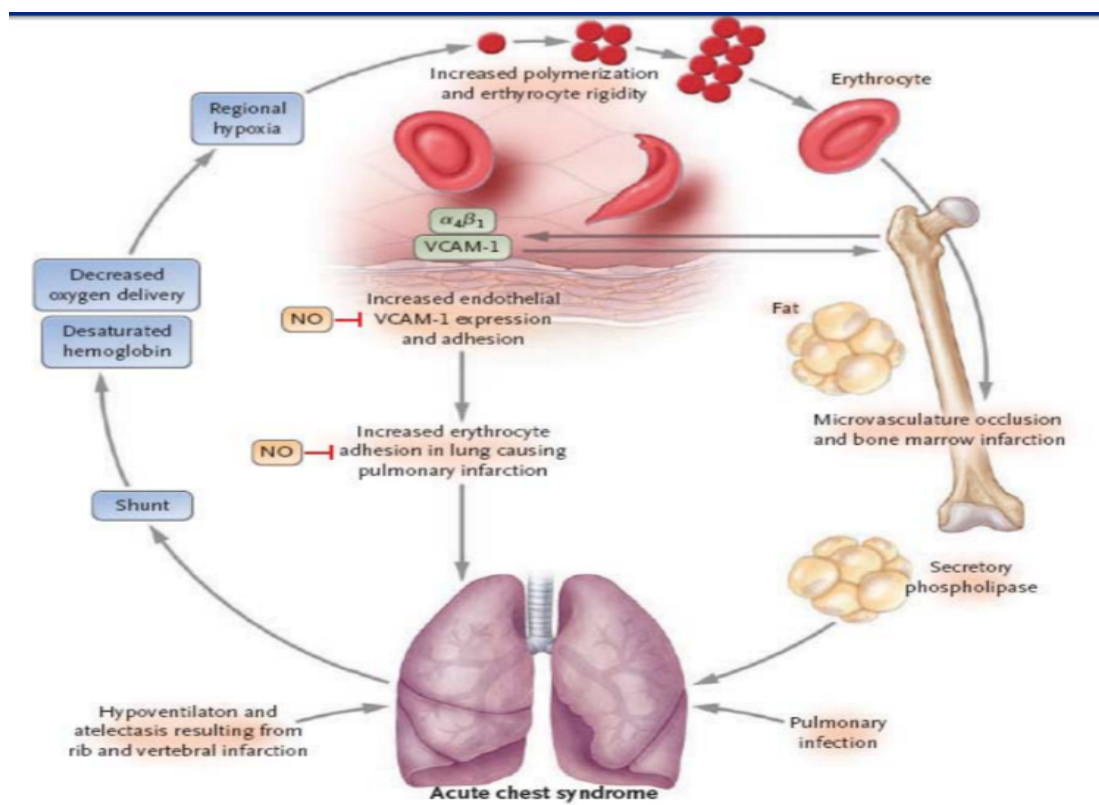


Figure 21 : la physiopathologie de la STA [61]

Le diagnostic de STA doit être évoqué dès qu'une symptomatologie pulmonaire existe [61]. La vaso occlusion entraîne une obstruction des capillaires pulmonaires, donc un dysfonctionnement vasculaire localisée et ligué à une cascade d'activation de médiateurs inflammatoires. Les principaux acteurs sont consignés dans le tableau, chacun de ces facteurs mène à l'hypoventilation et l'hypoxémie, donc à une augmentation de la formation intra-pulmonaire d'hématies falciformes.

Les principaux symptômes sont consignés sur le tableau ci-dessous.

Tableau III : Principaux symptômes du STA. [61]

Symptômes du Syndrome thoracique aigu	
Fièvre 80%	Douleurs périphériques 37%
Toux 62%	Doleurs abdominales 35%
Douleur thoracique 42%	Douleurs sterno costales 21%
Tachypnée 45%	Bronchospasme 13%
Dyspnée 41%	Troubles neurologiques 4%

Tableau différent selon l'âge:

Enfant: toux avec fièvre élevée

Adulte: Douleur thoracique sans fièvre

A l'examen paraclinique, un bilan biologique de la drépanocytose est demandé ; pour le retentissement respiratoire et cardiologique, une Gazométrie artérielle des BNP et Troponine I. Le diagnostic étiologique avec des hémocultures et sérologie mycoplasme, chlamydia...

Un retard radiologique de 24 à 48h est constaté, ensuite un épanchement pleural associé 55% des cas. La place de la TDM n'est pas primordiale et ne modifie en rien la prise en charge. Le lavage broncho alvéolaire quant à lui, montre à la cytologie des macrophages spumeux qui est pathognomonique d'une origine post embolique.

5-Coloration jaune des téguments

Coloration jaune des téguments : la « jaunisse » [61]

L'hématie en faucille est soumise à une lyse excessive responsable d'une libération importante d'hémoglobine dans le sang, cette dégradation d'hémoglobine produit de la bilirubine libre. L'afflux massif de bilirubine dans le sang est responsable de la teinte jaune des yeux des drépanocytaires souvent accompagnée d'urines de couleur foncée. Chez le drépanocytaire le teint jaune peut aussi être le reflet d'un ictère à bilirubine conjuguée en lien avec une lithiase biliaire pigmentaire fréquente chez ces sujets comme dans toutes les anémies hémolytiques. Le médecin généraliste, tout comme le patient doit être attentif à ces signes qui signifient une lyse massive des hématies.

6-Aggravation de l'anémie

a. Les causes périphériques, à réticulocytoses élevés (> 150 000/mm³) :

a.1 Accident transfusionnel retardé : accident d'alloimmunisation post-transfusionnelle

C'est un accident retardé de plusieurs jours par rapport à la transfusion de culot globulaire chez un patient drépanocytaire due à une hémolyse intravasculaire donc disparition d'HbA apportée par les transfusions. L'alloimmunisation en est la principale cause avec près de 50% des adultes drépanocytaires multitransfusés qui présenteraient des allo-anticorps [62].

Le diagnostic positif est évoqué devant n'importe quelle complication survenant chez un patient drépanocytaire ayant été transfusé dans les semaines précédentes ou tout simplement devant l'accentuation des signes d'hémolyse intravasculaire (asthénie marquée, ictère conjonctival marqué, urines foncées, ...) et aussi devant le déclenchement ou l'exacerbation d'une CVO.

A la biologie nous aurons un taux bas d'Hb A (< 10 %) dans les jours qui suivent la transfusion sanguine. En effet, la mesure du taux d'Hb A par HPLC est le moyen qui a une place majeure dans le diagnostic d'accident transfusionnel retardé du fait de sa non production par les patients drépanocytaires, les culots globulaires transfusés sont donc reflétés par le taux d'Hb A.

Sur le plan immunohématologie, la RAI et le test de Coombs peuvent parfois rester négatifs ou se positiver transitoirement et même tardivement.

Il sera important de noter qu'au cours d'un épisode d'hémolyse retardée post-transfusionnelle, l'Hb peut parfois s'effondrer dramatiquement et il est formellement interdit (hors risque vital) de ré-transfuser le patient, car on pourrait aggraver d'une manière exponentielle l'anémie en cours de constitution.

a.2 Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Environ 7,5 et 10% des enfants et adultes drépanocytaires multitransfusés présentent des auto-anticorps [63,64]. La réalisation d'un test de Coombs est plus que nécessaire en cas d'aggravation de l'anémie sans raisons apparentes. En dehors de l'AHAI « primitive » à anticorps chaud, il faudra se méfier des formes « secondaires » en particulier médicamenteuses (ceftriaxone), infectieuses (*Mycoplasma pneumoniae*) et auto-immunes [65].

a.3 Accès palustre :

Le paludisme et la drépanocytose sont intimement liés (voir paludisme et drépanocytose). Il faudrait évoquer ce diagnostic devant tous patients en zone paludéenne ou de retour de celle-ci [66].

a.4 Séquestration splénique et hépatique:

Séquestration splénique est définie par une augmentation douloureuse de la taille de la rate de 2 cm et une chute d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl, souvent associée à une thrombopénie. Elle est fréquente et grave chez l'enfant, plus rare chez l'adulte, d'où l'importance de l'éducation des parents à la palpation de la rate et survient essentiellement chez les drépanocytaires SC et S β +thalassémie qui ont des concentrations élevées d'Hb et qui peuvent encore avoir une rate fonctionnelle [66]

L'anémie s'aggrave rapidement et un état de choc peut survenir en cas de spoliation sanguine importante.

La séquestration hépatique d'une extrême gravité, entraîne une hépatomégalie avec chute de l'hémoglobine, des anomalies du bilan hépatique suivies d'une diminution brutale de la taille du foie et d'une normalisation de l'hémoglobine par libération des hématies séquestrées. La présentation est identique à celle d'une crise hépatique avec douleurs de l'hypocondre droit, fébricule, une hyperleucocytose, une insuffisance hépatique et rénale aigue d'évolution parfois fatale par hépatite fulminante.

b. Les causes centrales, à réticulocytose basse :

b-1. Carence en folates

L'avortement intramédullaire des précurseurs érythroïdes entraîne une augmentation des besoins en folates donc à une aggravation de l'anémie avec des LDH très élevées. La carence doit donc être prévenue par la prise systématique d'acide folique et le risque de carence est majoré pendant la grossesse [66].

b-2. Infection à parvovirus

Une anémie arégénérative s'installe après une infection par le Parvovirus B19 dont le tropisme pour la lignée érythroïde provoque une érythroblastopénie. La clinique est marquée par un tableau aigu de virose donc par une fièvre, des douleurs abdominales, des céphalées et arthralgies. A la biologie, un effondrement du taux des réticulocytes à un taux inférieur à 10000/mm³. Le Parvovirus B19 peut être mis en évidence au niveau médullaire par PCR.

b-3. Toxicité de l'hydroxyurée

L'hydroxyurée provoque, chez le patient drépanocytaire, une augmentation d'un à deux points de la concentration en Hb, associée à une macrocytose [67]. (Voir hydroxyurée)

b-4. Insuffisance rénale

L'aggravation de l'anémie est ici rarement brutale, le plus souvent chronique d'installation insidieuse. Elle peut être révélatrice et précéder l'augmentation de la créatininémie [68]. Les patients drépanocytaires SS présentent une hyperfiltration glomérulaire. Il convient donc, en cas de débit de filtration normal, de rechercher une microalbuminurie, premier signe d'atteinte rénale [69].

7- Vasculopathie cérébrale du drépanocytaire

a. La physiopathologie de la vasculopathie cérébrale du drépanocytaire :

Deux mécanismes pathogéniques distincts sont évoqués pour expliquer la vasculopathie cérébrale du drépanocytaire. Une vasculopathie distale de la microcirculation en rapport avec l'effet sludge, lui-même induit par la falciformation des globules rouges drépanocytaires « l'atteinte des petits vaisseaux » dans 25% de cas et une vasculopathie proximale des grosses artères, sténosante et progressive « l'obstruction des gros troncs » dans les 75% restants. [70] La Figure 1 illustre les Complications cérébro-vasculaires des grands et petits vaisseaux cérébraux et leurs territoires.

b. Accidents vasculaires cérébraux : [71, 72, 73, et 74].

Les AVC sont ischémiques dans 75 % des cas et hémorragiques dans les 25 autres. Les symptômes cliniques les plus fréquents sont l'hémiplégie, l'aphasie ou la dysphasie avec ou sans convulsions. L'AVC peut survenir sans prodrome, ou lors d'une cvo plus ou moins fébrile ou d'une crise palustre. Parfois, l'AVC peut avoir été favorisé par l'hyperviscosité induite par une transfusion trop importante, ou au contraire par une saignée trop abondante lors d'un échange.

c. - Accidents vasculaires infra cliniques ou silencieux : [75, 76]

La pratique systématique de l'imagerie cérébrale par IRM a permis de mettre en évidence chez des enfants drépanocytaires sans antécédents cliniques neurologiques, l'existence de lésions ischémiques, dites infra cliniques ou silencieuses : la prévalence varie de 10 à 38 % selon les études et l'âge du patient. Il est clairement démontré que ces lésions ischémiques sont associées à des perturbations cognitives et qu'elles sont prédictives d'un risque accru d'AVC cliniques et de survenue de nouvelles lésions. En revanche, l'intérêt d'un traitement préventif transfusionnel n'est pas encore clairement établi.

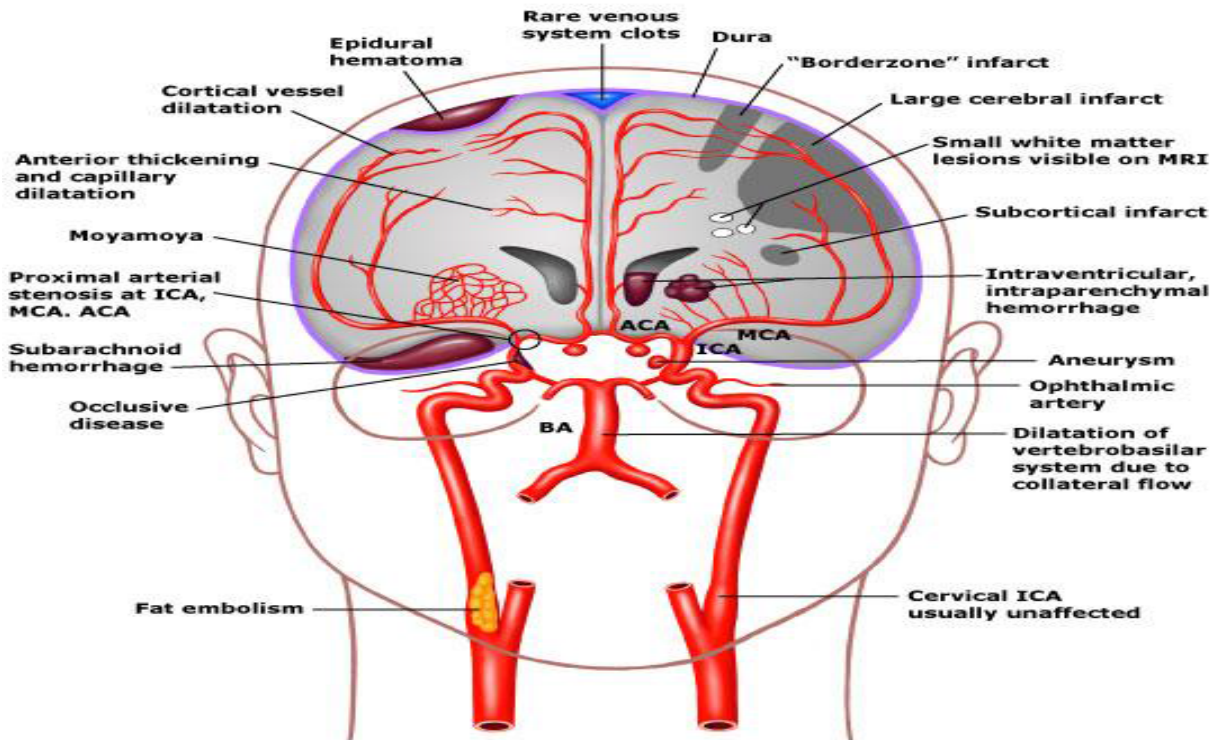


Figure 22. Complications cérébro-vasculaires des grands et petits vaisseaux cérébraux et leurs territoires correspondants. MCA : artère cérébrale moyenne ; ACA : artère cérébrale antérieure ; BA : artère basilaire ; ICA : carotide interne. [77]

8. Complications oto-rhino-laryngologiques [78, 79]:

La sphère ORL chez le drépanocytaire est une zone très sensible et probablement sous-estimée. L'apparition d'un vertige aigu ou d'une diminution progressive de l'acuité auditive est plus fréquente chez les malades drépanocytaires que dans la population générale. Le vertige aigu est le plus souvent provoqué par des phénomènes vaso-occlusifs survenant dans la microcirculation de l'oreille interne. Parfois, il peut être en rapport avec un AVC

de localisation cérébello-vestibulaire et nécessiter une prise en charge urgente. Les explorations utiles pour explorer un vertige aigu sont la vidéo-nystagmographie et l'audiogramme avec impédancemétrie. La cochlée est très sensible à l'hypoxie, parce que la consommation en oxygène y est importante, et qu'elle a une faible capacité à fonctionner en anaérobiose. La vaso-occlusion dans la cochlée provoque une hypoxie de l'organe de Corti, et un risque pour l'audition. La principale anomalie constatée chez le patient drépanocytaire est une altération de la réception senso-neuronale aux hautes fréquences. L'hydroxyurée pourrait avoir un effet bénéfique dans la prévention de l'hypoacousie.

En outre, les grosses amygdales, provoquant un syndrome obstructif des voies aériennes supérieures, ou les infections (sinusite chronique), pouvant entraîner la survenue de complications de la maladie drépanocytaire (CVO, priapisme, etc.), doivent être recherchées et traitées.

9. Atteinte abdominale

Les crises douloureuses abdominales [80, 81].

La crise vaso-occlusive abdominale est une cause possible, et doit rester un diagnostic d'exclusion. Elles sont causées par les micros thromboses viscérales mésentériques, hépatiques, spléniques. Elles sont relativement fréquentes, d'apparition progressive se généralisant à tout l'abdomen avec un iléus réflexe à l'origine d'un arrêt des matières et des gaz et un météorisme abdominal, d'intensité variable, isolées ou associées aux crises douloureuses ostéo-articulaires. Dans la pratique, la cause la plus fréquente de douleur abdominale est la constipation liée aux morphiniques et à l'alitement. Des examens biochimiques,

des prélèvements bactériologiques et l'échographie voire une TDM abdominopelvienne doivent être réalisés en fonction de la symptomatologie et du contexte. Le Tableau 4 montre causes des douleurs abdominales chez le drépanocytaire adulte.

Tableau IV : Causes des douleurs abdominales chez le drépanocytaire adulte. [82]

- *Lithiase vésiculaire compliquée (cholécystite, angiocholite...)*
- *Pyélonéphrite aiguë*
- *Iléus réflexe en réaction à une vaso-occlusion rachidienne ou à la prise d'opioïdes*
- *Séquestration splénique ou hépatique (plus fréquent chez les SC et S/β)*
- *Ulcère gastroduodénal (prise fréquente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) Pancréatite*
- *Toute autre cause classique de douleur abdominale*
- *Ischémie mésentérique (exceptionnelle)*

a- Interprétation du bilan hépatique chez un patient drépanocytaire:

En dehors de toute complication hépatobiliaire, on peut observer des anomalies des tests hépatiques :

- la bilirubinémie totale, à prédominance non conjuguée est augmentée;
- ASAT) et LDH augmentées dues à l'hémolyse;
- les PAL sont souvent augmentées
- le TP est fréquemment abaissé

b- Atteinte hépatobiliaire aiguë

Pathologies biliaires ont pour origine une obstruction des voies biliaires (colique hépatique, angiocholite) ou cholécystite, aussi l'hémolyse chronique est pourvoyeuse de calculs pigmentaires. Mais les signes de cholécystite aiguë, angiocholite ou colique hépatique peuvent passer au second plan par rapport aux douleurs d'une crise vaso-occlusive osseuse ou d'un syndrome thoracique, d'autant plus que le patient est traité par morphine. La pathologie biliaire est pourtant, dans ce cas, facteur déclenchant récurrent de ces manifestations sus citées, qu'il est urgent de diagnostiquer et de traiter. [83,84]

c- Crise vaso-occlusive hépatique

Elle pourrait toucher jusqu'à 10% de patients drépanocytaires, et est de deux formes :

- La crise vaso-occlusive hépatique à minima se traduit, le plus souvent, par une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques (cytolyse ou cholestase) au cours d'une CVO osseuse ou d'un syndrome thoracique. [83]
- La cvo hépatique grave peut se traduire plus spécifiquement par une douleur isolée de l'hypochondre droit, une fébricule, une hépatomégalie douloureuse modérée et un ictère intense. Les transaminases sont alors augmentées, classiquement à plus de 300 UI/L.

d- Cholestase intrahépatique drépanocytaire

C'est un variant grave, souvent mortel et rarissime de la cvo hépatique. Elle se traduit par une hépatomégalie douloureuse aiguë fébrile avec ictère marqué. La biologie associe une cytolyse hépatique, une cholestase majeure (élévation de

la bilirubinémie > 500_μmol/l), une insuffisance hépatique aiguë (effondrement du le taux de prothrombine (TP)) et une insuffisance rénale aiguë. Ce tableau survient le plus souvent sur une hépatopathie chronique préexistante avec fibrose d'étiologies souvent intriquées. [83, 85]

e- Séquestration hépatique

C'est une complication rare, équivalent hépatique de la séquestration splénique. Elle se traduit par la survenue brutale d'une hépatomégalie très douloureuse augmentant rapidement de taille, associée à une chute brutale de la concentration en hémoglobine et des plaquettes.

f- Hyperammoniémie

Les patients drépanocytaires ayant une hépatopathie chronique et profondément carencés en zinc (ce qui est fréquent chez le patient drépanocyttaire) peuvent développer une encéphalopathie avec hyperammoniémie favorisée et aggravée par la carence en zinc. La supplémentation en zinc permet parfois de traiter avec succès ces patients. [86]

g- Abscès hépatiques

Des abcès hépatiques bactériens peuvent survenir (rarement) sur des zones d'infarctus hépatique liées à une CVO.

h-Autres causes non spécifiques

Il faut parfois savoir évoquer des causes d'hépatites non spécifiques de la drépanocytose : virus (A, B, C, E), sepsis sévère, insuffisance cardiaque droite, hépatites auto-immunes. [83, 84, 86]

10. Priapisme

On définit le priapisme comme étant une érection prolongée, douloureuse et irréductible. Il survient dans plus de la majorité des cas en dehors de toute stimulation sexuelle, tout en n'aboutissant pas à une éjaculation. Le priapisme drépanocytaire est dit à bas débit ou ischémique et est une véritable urgence urologique, elle nécessite une prise en charge rapide pour réduire le risque de séquelles fonctionnelles irréversibles tel que l'impuissance définitive. Sa thérapie est basée essentiellement sur le traitement de la cause favorisante et sur le traitement de fond de la drépanocytose. (Voir chapitre traitement). C'est une complication fréquente, les homozygotes SS 75 % sont plus exposés que les doubles hétérozygotes SC 16,67 % et les hétérozygotes AS 8,33 %. L'adulte jeune de 21 à 35 ans est à 66,67 %, le maximum de fréquence se situait entre 20 et 30 ans à 50 % ; alors que chez l'enfant de 5 à 15 ans c'est à 20,83 %. [87]

Le mécanisme du priapisme dans la SCD est une cvo dans le corps caverneux (gland et corps spongieux flasques). Il y'a alors blocage du drainage veineux, puis une stase, s'en suit une ischémie et une anoxie ; cette dernière est la cause d'une douleur.

Le priapisme est classé en deux catégories

- Le priapisme intermittent, durant de 10 minutes à 3 heures, il est spontanément résolutif ou après des manœuvres (déambulation, exercices musculaires, douche tiède, miction). Mais récidive fréquemment et expose au risque de priapisme aigu donc à la constitution de lésions ischémiques des corps caverneux.

- Le priapisme aigu quant à lui, a une durée de plus de 3 heures, il peut évoluer défavorablement en impuissance définitive. Il nécessite donc une prise en charge hospitalière en urgence

Plusieurs causes favorisent le priapisme du trouble respiratoire à l'insuffisance rénale. Aussi devant un priapisme récidivant il faut rechercher une cause favorisante.

Mais il existe (03) trois facteurs pronostics majeurs pour récupérer une érection normale, ce sont : l'âge, les antécédents de crises antérieures et le temps écoulé entre le début du priapisme et la mise en route du traitement. Il évolue donc défavorablement vers une nécrose

VI.3 Complications chroniques

1-Atteintes ostéo-articulaires

La classification des atteintes ostéo-articulaires peut être soit en aiguës transitoires soit en chroniques, tout en évoluant par crise, souvent sans signes radiologiques, mono ou oligo-arthrites aiguës avec parfois des signes de thrombose vasculaire intra-synoviale [88]. Ce sont des complications aseptiques ou septiques qui sont fréquentes et apparaissent dès l'enfance [89, 90].

L'entrave à l'écoulement sanguin par obstruction des vaisseaux intra-médullaires est responsable des infarctus intra-médullaire, donc augmentent la pression osseuse. L'évolution se fait dans un premier par un ralentissement circulatoire compliqué de stase ou d'œdème, de plasmotase, de congestion, d'hémorragie avec hyperpression intra-osseuse; et dans un second par foyers nécrotiques (point d'appel de l'infection endogène) par thrombo-embolie capillaire aiguë, ou "sommation" progressive des infarctus responsables de la fibrose.

Il existe quatre(04) processus élémentaires qui génèrent des lésions [91]

- L'hyperactivité médullaire érythroblastique cause d'hyperplasie médullaire et d'épaississement du diploé;
- La thrombo-embolie, responsable des infarctus diaphysaire (ostéonécrose);
- La réparation du squelette traduite par l'ostéosclérose ou l'ostéocondensation réactionnelle;
- La réceptivité de l'os nécrosé à la greffe bactérienne, source d'ostéomyélite aiguë, pouvant devenir chronique.

Si le syndrome main-pied et l'hyperactivité médullaire érythroblastique ou le crâne en "poil de brosse" sont plus spécifiques à l'enfance du drépanocytaire, chez l'adulte nous observerons les atteintes ci-dessus.

a- L'Infarctus Osseux

L'infarctus osseux, plus fréquent que l'ostéomyélite mais souvent associés, survient au cours d'un syndrome drépanocytaire majeur [92]. La région métaphyso-diaphysaire est sa localisation la plus fréquente mais les infarctus du squelette axial (bassin, rachis, côtes) sont aussi possibles et le sternum, le bassin et mandibules sont plus rarement touchés. Le début de la symptomatologie est celle d'une cvo, avec une durée pouvant aller de dix minutes à plusieurs semaines ; mais la persistance des crises au-delà de deux semaines est rare lors des crises non compliquées [93].

L'aggravation de l'anémie doit faire suspecter soit une complication hémorragique soit une nécrose ostéomédullaire. Les radiographies montrent tout d'abord un épaissement des parties molles ou des signes en rapport avec l'hyperplasie médullaire. Puis, apparaissent des zones d'ostéosclérose en plages associées à des débris calcifiés.

b- Ostéonécrose

L'ostéonécrose est une dégénérescence puis une disparition des cellules corticales et médullaires, il en résulte une trame osseuse déshabillée (le cartilage se décolle). Dans une série du Gabon, le plus jeune cas d'ostéonécrose apparaissait à l'âge de sept (07) ans [94]. Chez l'adulte de 30 à 40ans, l'ostéonécrose est la complication chronique la plus fréquente. Quelle soit aseptique ou avasculaire, elle touche 30 à 40% des drépanocytaires

homozygotes aux Etats-Unis. Les ostéonécroses aseptiques épiphysaire de la drépanocytose atteignent principalement la tête fémorale, les condyles fémoraux, la tête humérale, les os du tarse voire même les vertèbres [95].

b.1-De l'extrémité supérieure de l'humérus

Fréquente à ce niveau, mais moins bruyante, elle doit être systématiquement recherchée. Aussi dans plus de 80 % des cas elle est bilatérale et pratiquement toujours associée à une nécrose de hanche [95]. En pratique, chez l'adolescent et l'adulte jeune elle passe inaperçue, car bien tolérée, mais elle peut devenir gênante en cas d'arthrose secondaire, ce qui est rencontré dans environ 10 % des cas. La tête humérale est alors déformée, parfois douloureuse, exposant au risque de conflit antérieur à l'origine d'épanchements articulaires.

b.2-De la tête humérale [96]

La nécrose épiphysaire du drépanocytaire s'explique par l'association d'une vascularisation de type terminal et les troubles rhéologiques dus aux globules rouges falciformes. C'est l'ostéonécrose la plus fréquente touchant près d'un drépanocytaire sur dix, dont la moitié aura une atteinte bilatérale [97].

L'ostéonécrose de la tête fémorale correspond à la mort par ischémie des cellules médullaires et corticales; la radiographie est souvent normale au stade de simple douleur de la hanche. A la radiographie nous avons : une densification de la tête fémorale comme signe le plus précoce, tout en recherchant une dissection sous chondrale ainsi que la classique coquille d'œuf ou perte de la sphéricité de la tête fémorale. La scintigraphie et surtout l'IRM pour le diagnostic positif et le stade évolutif. L'évolution se fait de plusieurs manières [98, 99] :

➤ *Evolution d'emblée destructive*

La nécrose osseuse fait place à une fracture sous-chondrale, une séquestration polaire, un effondrement et une perte de sphéricité de la tête. L'évolution des nécroses avec perte de sphéricité de la tête se fait rapidement vers l'arthrose en absence de traitement et en présence du facteur péjoratif : l'incongruence coxo-fémorale.



Figure 23 : L'ostéonécrose de la tête fémorale chez un adulte [98]

➤ *Evolution sans séquestration ni destruction*

La radiographie se caractérise par une ostéocondensation de la trame ou des images scléro-géodiques sans modification de la sphéricité, ni de la congruence coxo-fémorale.

Evolution vers une dysplasie articulaire

Elles s'accompagnent d'ankyloses difficiles à traiter, quand elles sont établies Figure 24.



Figure 24: dysplasie simple hanche gauche, et dysplasie ankylosante bilatérale à droite [98]

c-Les Ostéomyélites

Préférentiellement sur les os longs, l'ostéomyélite peut atteindre aussi tous les os. Cette atteinte est parfois plurifocale et symétrique. La symptomatologie est une cvo d'un membre, donc des douleurs intenses au niveau du dit membre. La présence des signes généraux (fièvre élevée, une altération de l'état général), de signes inflammatoires locaux (douleur, asthénie œdème, impotence fonctionnelle), avec tuméfaction des tissus mous adjacents et d'une biologie inflammatoire (VS, CRP élevés).Le diagnostic d'infection osseuse doit être posé juste avec la clinique sans attendre la radiographie standard ; vu sa gravité pour la mise en place immédiate d'une antibiothérapie adaptée.

Sur le plan bactériologique, le diagnostic est basé sur l'hémoculture avec ponction et drainage, s'il y a un abcès sous périosté. L'échographie, l'IRM une bonne localisation et dirigent la ponction [99].L'ostéomyélite aigue sans traitement se complique en phase subaiguë puis chronique, par l'apparition de séquestres, d'abcédation sous périosté, de fistulisation ou compliquée de fractures.

d-L'hyperplasie Médullaire

C'est la conséquence de l'hémolyse chronique. Il est observé des déformations du faciès et du crane (faciès mongoloïde, acrocéphalie) et retards staturaux importants, la radiographie standard du squelette montre hypertransparence des os des membres et trabéculaires accentuée, amincissement des corticales diaphysaires et élargissement des métaphyses des métatarsiens et métacarpiens. L'épaississement des os de la voûte du crâne est moins marqué. L'ostéoporose est parfois importante sur les os du rachis, avec aspect de « vertèbre en H » quand il s'y associe une dépression centrale. Des modifications de la statique vertébrale peuvent se voir au cours de la croissance à type d'accentuation de la cyphose dorsale ou d'hyper lordose lombaire [100].

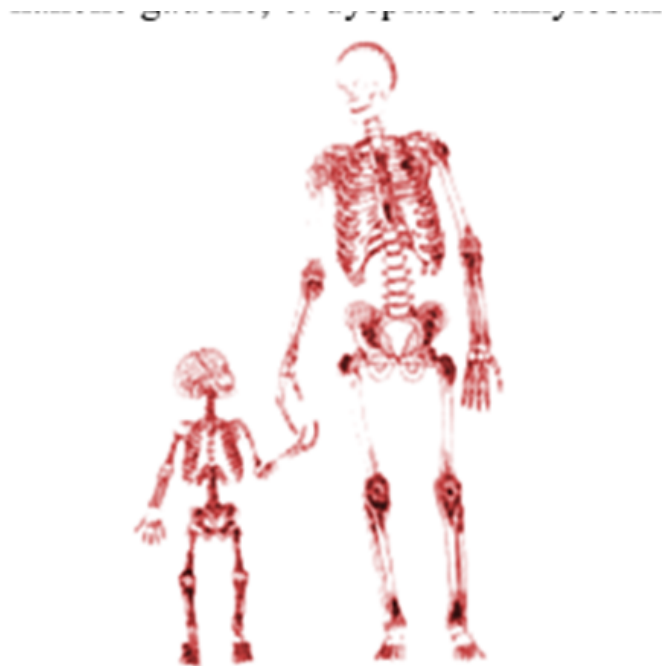


Figure 25: squelette hématopoïétique [98]

e-Les Manifestations Articulaires

e.1-L'arthrite aiguë infectieuse

Manifestations aiguës, transitoires ou chroniques et moins fréquentes que l'ostéomyélite. Ces atteintes sont graves, parfois polyarticulaires: genoux, chevilles, coudes, poignets. En passant à la chronicité les arthrites aiguës s'accompagnent d'un décollement épiphysaire et d'une destruction ostéo-articulaire, difficile à traiter [101, 102]. Un épanchement articulaire est une arthrite jusqu'à preuve du contraire et la ponction précisera le diagnostic et permettra d'identifier un germe éventuel.

e.2-L'arthrite goutteuse

C'est liée à une hyper production d'acide urique et à une diminution de son excrétion en rapport avec l'atteinte rénale. Le diagnostic est évoqué devant des crises articulaires aiguës qui ne s'accompagnent pas de signes de déglobulisation et confirmé par la mise en évidence de cristaux d'urate dans le liquide articulaire [95].

2-Atteintes rénales

La drépanocytose est une cause croissante de maladie rénale,[103] la néphropathie drépanocytaire est fréquente, 79 % des adultes drépanocytaires homozygotes ont une micro- ou macro-albuminurie, 40 % des patients âgés de 40 ans ayant une protéinurie [104] et qu'au même âge, 5 % à 18 % sont au stade d'insuffisance rénale [105]. Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus, incluant à la fois des altérations glomérulaires et tubulaires.

L'atteinte tubulaire est due principalement à un défaut de concentration et d'acidification des urines. L'atteinte tubulaire, quant à elle est un défaut de concentration et d'acidification des urines. Son évolution est silencieuse, on doit donc la rechercher systématiquement.

La néphropathie se manifeste par la présence d'une protéinurie, de troubles ioniques, d'une acidose métabolique, la créatininémie est un mauvais marqueur de la fonction rénale car elle est habituellement basse du fait de l'hyperfiltration, mais aussi de la faible masse musculaire et de la dénutrition fréquente chez ces patients [106].

La pression artérielle (PA) basale est plus basse chez les patients drépanocytaires en comparaison à la population générale noire africaine et ces valeurs basses sont en partie liées à l'anémie et aux pertes sodées urinaires [105]. Ainsi, l'HTA est rare chez les patients drépanocytaires et ne survient qu'à des stades avancés d'insuffisance rénale.

D'autres complications rénales peuvent survenir : une bactériurie, des infections urinaires à répétition pourraient être des facteurs d'aggravation de la néphropathie [107]. L'hématurie micro- ou macroscopique est fréquente, secondaire à des nécroses papillaires, conséquence de phénomènes vaso-occlusifs dans la médulla. Elle doit cependant faire systématiquement évoquer un carcinome médullaire rénal que l'on recherche par une échographie rénale (Voir Cirrhose)

3. Les hépatopathies chroniques

a. Interprétation du bilan hépatique chez un patient drépanocytaire (cf. atteintes hépatiques aiguës):

b. La surcharge en fer [108, 109 et 110]

L'hémochromatose post-transfusionnelle est la principale complication chronique hépatique qui peut aboutir (rarement) à une cirrhose. Le diagnostic se fait par le dosage de la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine chez les patients polytransfusés car ces paramètres sont corrélés au nombre de culots globulaires transfusés. Le bilan martial doit être réalisé, à distance d'une crise et d'une transfusion, idéalement quatre semaines après.

Il paraît utile de réaliser une IRM hépatique pour quantifier la surcharge en fer et le dosage des transaminases devant une hyper ferritinémie supérieure à 1000 g/l avec un coefficient de saturation supérieur à 40% ou chez les patients polytransfusés.

La biopsie hépatique a peu d'intérêt pour le diagnostic d'hémochromatose et n'est pas sans risque. Le fibrotest ne peut être utilisé chez ces patients (ininterprétable cause de l'hémolyse). Le fibroscan n'a pas été évalué dans cette population.

c. Hépatite B, C

Ce sont des complications essentiellement liées aux transfusions au long cours et aux zones d'endémie. Il convient, pour cette raison, de vacciner les patients drépanocytaire contre l'hépatite B dès la petite enfance (ou à l'âge adulte chez des patients non vaccinés antérieurement et non immunisés). Le dépistage se fait par les sérologies.

d. Cholestase intrahépatique chronique

C'est une manifestation le plus souvent biologique avec une cholestase d'origine ischémique qui se majore sur plusieurs mois, avec baisse du TP possible. Il n'y a pas de douleur abdominale et l'hémolyse ne se majore pas [111].

e. La cirrhose [112]

Les patients drépanocytaires présentant une cirrhose doivent avoir la même prise en charge que d'autres patients atteints de cette pathologie. Il conviendra d'être particulièrement vigilant aux médicaments hépatotoxiques utilisés lors des CVO.

4. Atteintes pulmonaires chroniques

La complication pulmonaire chronique la plus grave est l'HTAP qui serait à l'origine de la plupart des morts subites chez les patients drépanocytaires et dont les mécanismes sont mal élucidés. Sa fréquence est estimée entre 20 % et 40 % [113]. Elle est un facteur de mauvais pronostic (mortalité de 30 %) d'autant plus s'il existe une dysfonction diastolique associée selon l'étude ETENDART [63]. Elle est suspectée devant une dyspnée subaiguë sans douleur thoracique et sur les données de l'échocardiographie- Doppler lorsque la vitesse de régurgitation d'une insuffisance tricuspide est supérieure à 2,5 m/s mais le cathétérisme droit est le seul examen permettant d'affirmer le diagnostic. Une élévation du pro-BNP serait un élément supplémentaire en faveur d'une HTAP et d'un mauvais pronostic [113].

Une autre atteinte pulmonaire concernerait 40 % d'une série autopsique de patients drépanocytaires [114], avec un mécanisme physiopathologique mal connu et serait la résultante de phénomènes vaso-occlusifs locaux, d'infections parenchymateuses et d'embolies graisseuses. C'est une altération progressive pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire et qui a pour siège parenchyme pulmonaire. A l'imagerie radiologique, nous avons le plus souvent : une atteinte interstitielle avec épaississements des septa inter lobulaires et pleuraux, mais également d'atélectasies, de bronchiectasies, de dilatations lobulaires focales. L'histologie montre, des anomalies correspondent à des foyers de nécrose dans les parois alvéolaires, puis à l'apparition d'une fibrose et le retentissement fonctionnel n'est pas corrélé à l'étendue des lésions radiologiques. Il peut être de type obstructif et/ou restrictif, avec ou sans anomalie de la diffusion du CO [115, 116]. Elles sont détectées par les explorations fonctionnelles respiratoires sont le plus souvent longtemps asymptomatiques. De plus, il paraît maintenant bien démontré que l'atteinte pulmonaire radiologique et fonctionnelle augmente avec le nombre d'épisodes de syndrome thoracique aigu.

L'asthme chez les enfants drépanocytaires chez qui il favoriserait les épisodes de syndrome thoracique aigu, est peu fréquent chez les adultes.

5. Atteintes cardiaques

• Les complications chroniques sur le plan cardiaque sont très mal connues même si l'hypertension artérielle pulmonaire est très souvent retrouvée. A l'échocardiographie, nous retrouvons le plus fréquemment, outre l'hypercontractilité du VG, une hypertrophie du septum interventriculaire [117]. En effet, l'anémie du drépanocytaire entraîne une adaptation permanente de la fonction cardiaque, le cœur réagit par une augmentation du débit cardiaque qui évoluera vers une dilatation du ventricule gauche. Cette « myocardiopathie hyperkinétique » évolue rarement vers une insuffisance cardiaque [116] par altération de la fonction systolique du VG « myocardiopathie hypokinétique » et/ou anomalie de la relaxation (insuffisance cardiaque diastolique). Mais N.Hammoudi et al, n'affirme pas que « le volume atrial gauche ne constitue pas un paramètre de dysfonction diastolique chez les patients atteints de drépanocytose homozygote ». [118] La myocardiopathie par surcharge en fer secondaire à l'hémolyse chronique et aux transfusions itératives, elle est rare et souvent asymptomatique chez les patients drépanocytaires comparés aux patients thalassémiques majeurs [119]. Les complications ischémiques semblent être des phénomènes rares [120] et quant à l'angor, il est exceptionnel et l'électrocardiogramme est le plus souvent normal [121].

6. Atteintes cutanées

a. Ulcères cutanés

La physiopathogénie des ulcères est imprécise, on sait juste qu'une stase sanguine péri-malléolaire amorcerait une déformation locale des globules rouges. Leurs conséquences fonctionnelles sont souvent sous-évaluées tout en pouvant être majeures et sont considérées comme un critère de gravité [122, 123]. Leur fréquence varie selon les génotypes et les régions 40% en Afrique Centrale ou Jamaïque, 8-12% aux Antilles, 5 % en France et absente en Arabie Saoudite. [124] Une étude de janvier 2016 dans trois CHU de Dakar, met en évidence la présence de l'ulcère de la jambe dans 22 % des cas colligés [125].

Ils sont observés chez l'homme homozygotes et S β thalassémique, en zone tropicale, si l'anémie est plus profonde, l'hémolyse plus intense, ils sont souvent localisés à la région malléolaire, souvent bilatéraux et sont difficiles à traiter [126]. Mais aussi, la présence d'une α -thalassémie associée ou d'un taux élevé d'hémoglobine fœtale est protectrice [127]. Il faut distinguer deux tableaux très différents : les ulcères de petite taille, qui cicatrisent en quelques semaines ou mois, mais qui peuvent récidiver, et les ulcères géants, qui ne cicatrisent pas ou transitoirement, dont le retentissement fonctionnel et social est important. Ceux-ci entraînent des douleurs chroniques intenses, parfois une ankylose de la cheville, et peuvent être une porte d'entrée infectieuse ou la source d'un syndrome dépressif : « ulcères malins de la drépanocytose » [124].



Figure 26 : ulcères de jambe

(Pr Diallo D. Formation sur la drépanocytose Mopti 2008). [126]

b- Les complications cutanées de l'hydréa®

Hydroxyurée est indiqué dans le traitement de fond de la drépanocytose et peut avoir des effets secondaires cutanés. Mais, il est très difficile de faire la différence entre la survenue d'ulcères cutanés imputabilité à l'hydroxyurée et à la drépanocytose, elle-même pourvoyeuse d'ulcères [127]. A son apparition durant un traitement, une diminution ou un arrêt s'impose, avec une reprise à une dose plus faible après cicatrisation des ulcères.

7. Retentissements psychologiques. [129]

La douleur physique a une place principale dans la vie du malade, en rythmant sa vie. « *Personne ne peut comprendre la douleur...* » [128] La douleur objective est la maladie, elle en est l'emblème, le symbole. Le retentissement psychique, plus diffus qui s'étend à l'ensemble de l'existence du patient, avec un risque accru de dépression, car le patient se projette une image dévalorisante et une estime de soi défailante. En effet il pense que son corps se dégrade ou qu'il souffre d'isolement, d'angoisse et d'abandon.

« Aucun avenir », il ne s'imagine pas plus tard.

« Aucun passé », on observe une incapacité à se remémorer son histoire, ses souvenirs d'enfance.

« vivre le présent », l'adulte drépanocytaire semble vivre dans un présent éternel, comme pour se protéger du temps qui passe. Il pense que la mort est inscrite depuis toujours en lui, qu'il a un rendez-vous programmé avec elle à un âge déterminé. C'est un rendez-vous inconscient qui peut être retrouvé par une psychothérapie. Une prise en charge spécialisée par des psychologues et psychiatres est plus que nécessaire.

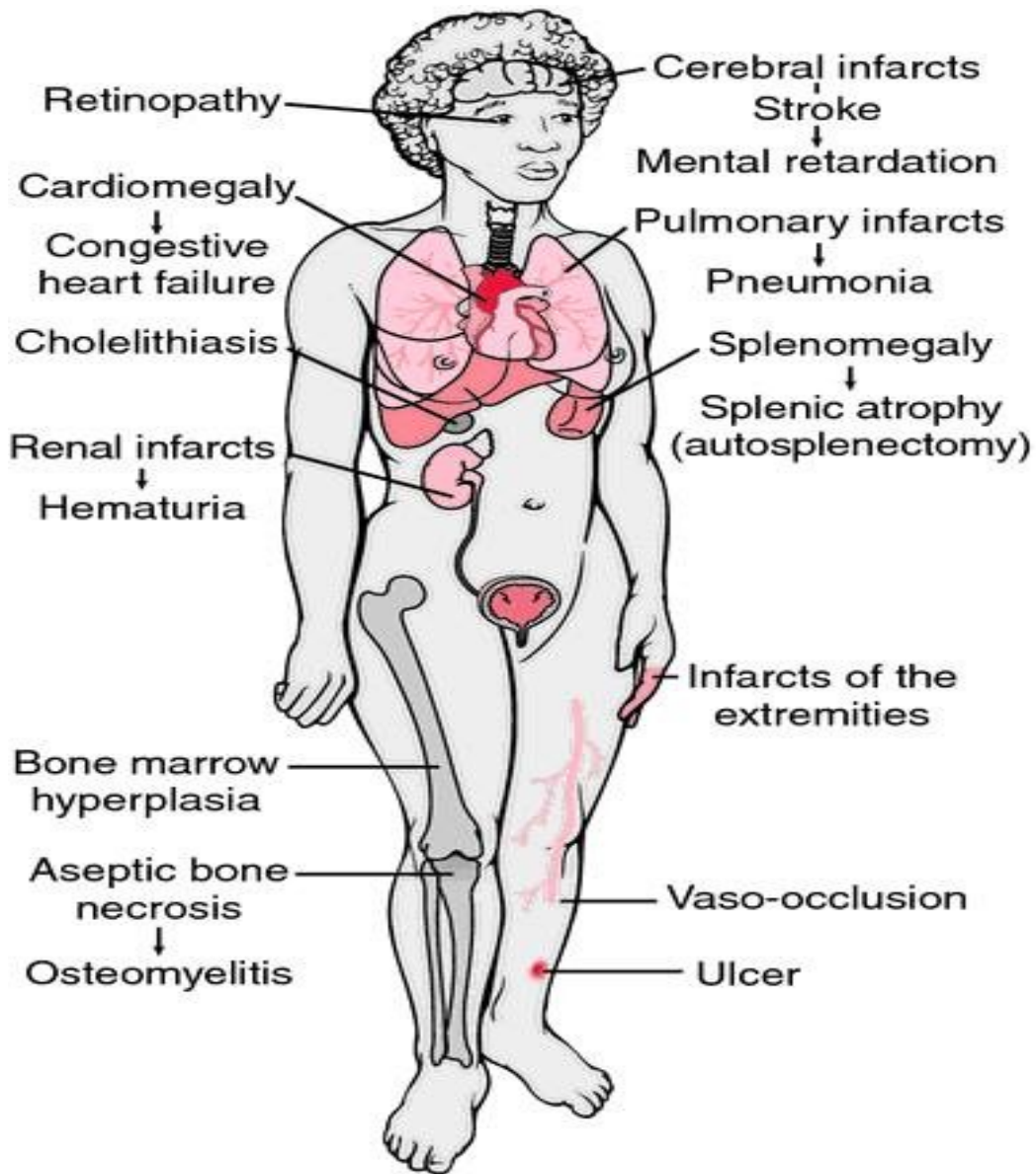


Figure 27 : Les différents organes pouvant être atteints au cours de la drépanocytose [130]

VI.4 situations particulières

1. Grossesse

La mortalité maternelle est environ 1% des grossesses et dépend largement des modalités de la prise en charge avec une augmentation accrue du risque de survenue de complications aussi bien maternelles que fœtales, répertoriées dans le tableau ci-dessus. [131]

Tableau V : Risques materno-fœtales

Risque de complications maternelles	Risque fœtal
-Hypertension artérielle et pré-éclampsie -Maladie thromboembolique -Infectieuses (infections urinaires très fréquentes)	Retard de croissance intra-utérin Mort fœtale in utero Prématurité

Toutes les complications aiguës de la drépanocytose sont susceptibles de survenir avec une plus grande fréquence pour les cvo, STA ou une aggravation de l'anémie dont le retentissement est à la fois fœtal et maternel [132]. Idéalement avant la conception ou à défaut en début de grossesse un conseil génétique pour faire une étude de l'hémoglobine du conjoint est recommandé. La surveillance de la grossesse se fait toutes les deux (02) semaines, puis hebdomadaire dès la 36^{ème} semaine d'aménorrhée. La transfusion

sanguine est un élément clef de la prévention et du traitement des complications chez les patientes drépanocytaires enceintes, avec la mise en place d'un programme transfusionnel et l'étude de E. Petit montre que 78,3% des femmes enceintes en ont besoin [133]. L'accouchement demande donc des mesures spécifiques, avec un post-partum immédiat car il représente une période à très haut risque avec un suivi strict, notamment dans les 48 premières heures, éventuellement dans un service de réanimation avec l'allaitement maternel autorisé. [134] Une contraception doit être mise en place dans les mêmes conditions que la population générale ; deux ou trois grossesses sont recommandées. [134, 135]

2. Chirurgie [132,136]

La période péri-opératoire s'accompagne d'un risque important de complications, en particulier le syndrome thoracique aigu. Un bon encadrement du geste chirurgical diminue le risque de complications graves, alors que la sous-estimation du risque peut avoir des conséquences dramatiques. La prise en charge doit être multidisciplinaire et nécessite avec une attention particulière pour certains cas (amygdalectomie, chirurgie orthopédique, cholécystectomie programmée ...)

VII. EXAMENS PARACLINIQUES

VII.1 Confirmation de la drepanocytose

1. Diagnostic anténatal (voir conseil génétique)

2. Diagnostic post natal

a-Méthodes standards de diagnostics

a.1-Hématologiques

a.1.1-Anomalies hématologiques

Les caractéristiques hématimétriques du sang périphérique des patients drépanocytaires diffèrent d'un groupe étiologique à l'autre. En outre les valeurs de l'hémogramme et l'aspect du frottis sanguin varient en fonction du type d'atteinte génétique (Tableau 5).

❖ Hétérozygotes A/S

Ces patients drépanocytaires hétérozygotes ou porteurs sains, présentent des paramètres hématologiques identiques à celles du sang de la population dite normal, tant en ce qui concerne l'Hb, le VGM et la TCMH. De même, au frottis sanguin la morphologie des hématies est normale et il y a rarement de drépanocytes en circulation. Une microcytose constatée chez un drépanocytaire hétérozygote doit faire penser à une carence martiale ou à une α -thalassémie associée, au contraire d'une macrocytose qui oriente vers une carence vitaminique, notamment en acide folique et vitamine B12. [137]

❖ **Homozygotes S/S**

A l'hémogramme du SS, il y a présence d'anomalies mais, il est important de faire la différence entre l'hémogramme en période de crise et de base en inter critique.

• **En absence des Crises [138].**

Nous retrouvons une anémie permanent (entre 6 et 10 g/dl), normochrome normocytaire et régénérative. Une microcytose oriente vers une carence martiale ou vers une association à une thalassémie. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est habituelle en dehors des infections. Le nombre des plaquettes, quant à lui, est normal jusqu'à ce que le phénomène d'auto-splénectomie fonctionnelle ou organique se soit manifesté. Dans ce cas, les plaquettes peuvent être augmentées de façon sensible. Une augmentation de la bilirubine (totale et indirecte) et de la LDH. Un taux d'haptoglobine effondré. La comparaison de l'hémogramme de base avec celui de la situation aiguë est, donc, très importante. Il faudra noter qu'aucune anomalie n'est observée au frottis sanguin.

• **Au cours la Crise [138]**

Le taux d'hémoglobine chute pouvant atteindre 4 ou 5 g /dl, les réticulocytoses sont basses précèdent une phase d'hyper réticulose qui persiste jusqu'à ce que le taux habituel de l'hémoglobine soit atteint. Les sujets homozygotes montrent de nombreuses anomalies morphologiques à l'étude du frottis sanguin, notamment l'aspect des hématies en faucille, puis en croissant et des corps de Joly.

❖ **Hétérozygote composite**

Chez l'hétérozygote composite SC, le taux d'hémoglobine est plus élevé avec des leucocytes et des plaquettes moins élevés en comparaison au patient homozygote.

Pour ce qui est du cas des hétérozygotes composites S/β, nous remarquons une anémie microcytaire avec un frottis sanguin relevant plein de drépanocytes.

Quant à la forme S/O-Arabe est caractérisé par une anémie normochrome normocytaire avec une présence de drépanocytes et hématies en faucille au frottis sanguin.

Tableau VI : Les valeurs de l'hémogramme et l'aspect du frottis sanguin en fonction du type d'atteinte génétique [139]

Anomalie	Numération	Aspect sur lame
A/S	Hb : Normale VGM : Normal	Normal
S/S	Hb : 6-10 g/dl VGM : N ou un peu	drépanocytes cellules cibles corps de Jolly érythroblastes
S/β ⁰ thal	Hb : 6-10 g/dl VGM : 65-75 fl	anisocytose poïkilocytose cellules cibles drépanocytes corps de Jolly
S/β ⁺ thal	Hb : 7-11 g/dl VGM : 75 fl	anisocytose poïkilocytose cellules cibles drépanocytes corps de Jolly
S/C	Hb : 9-12 g/dl VGM : N ou un peu	cellules cibles drépanocytes

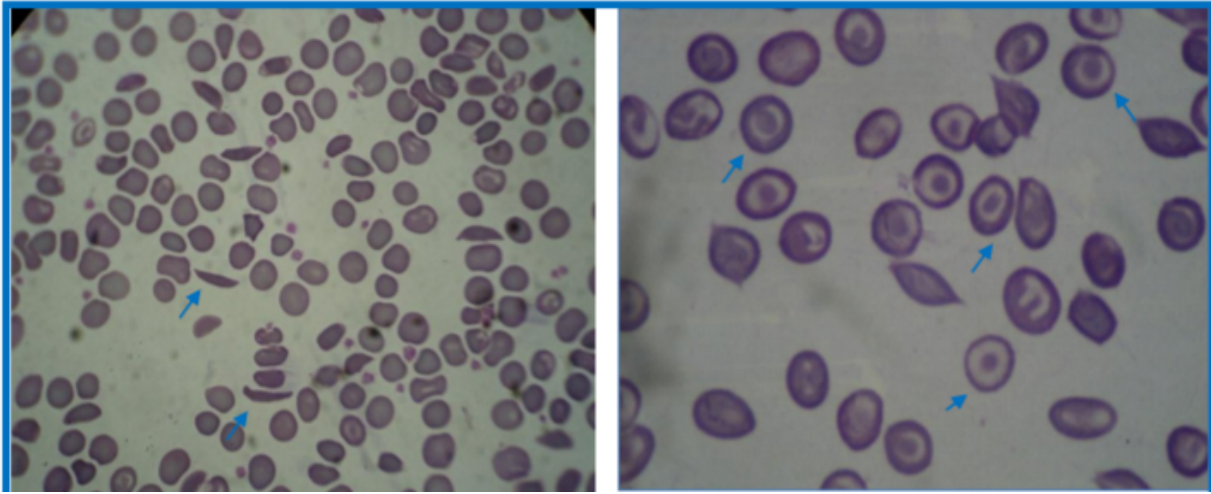


Figure 28 : Images montrant des drépanocytes à gauche et des cellules cibles à droite (Frottis sanguin, laboratoire d'hématologie, HMIMV)

a.1.2-Test de falciformation ou test d'Emmel

En 1917, Emmel a constaté la déformation en faucille des hématies de certain patient suspecté de drépanocytose, placées dans un milieu pauvre en oxygène. Le principe est de provoquer la falciformation des hématies dans une atmosphère désoxygénée. Au laboratoire la gélification de l'HbS intraérythrocytaire, ce fait par un test cytologique en rajoutant du métabisulfite 2% au sang du malade. Ce réducteur puissant permet l'accélération de la désoxygénation. Il est facile, moins onéreux. Mais le test de falciformation ou test d'Emmel ne devrait plus être utilisé, sa sensibilité et sa spécificité étant trop faible. De nombreux faux positifs et faux négatifs sont observés et la distinction entre hétérozygote et forme symptomatique ne peut être faite de façon fiable [140].

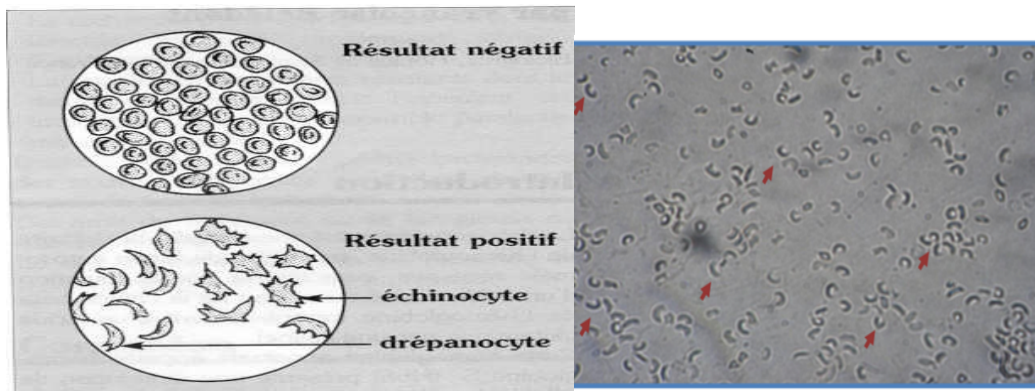


Figure 29 : résultats d'un test de falciformation [141] et Images montrant des hématies en faucilles ou drépanocytes (Test de falciformation, laboratoire d'hématologie, HMIMV)

a.1.3- Test d'Italo ou test de solubilité

Le test met en évidence, *in vitro*, la polymérisation de l'hémoglobine S et donc son caractère insoluble [142]. Il consiste donc à obtenir un précipité de l'hémoglobine HbS, tout en additionnant un tampon phosphate de force ionique élevée et en privant d'oxygène. En présence d'HbS et à température ambiante, un trouble apparaît: la centrifugation montre qu'il s'agit d'un précipité d'une HbS ou HbC que l'on peut par la suite différencier par centrifugation. Mais il ne permet pas de faire le diagnostic du phénotype.



Figure 30 : Test d'Itano [142]

1-Témoin normal

2- Présence d 'HbS

a.2-Biochimie : L'électrophorèse de l'hémoglobine

a.2.1-Electrophorèse de l'hémoglobine [143].

Examen prescrit généralement en première intention, il permet de poser le diagnostic en mettant en évidence la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente des hémoglobines normales. C'est une technique qui consiste en la séparation des molécules accés dans un champ électrique crée par une tension continue. Elle différencie les formes homozygotes des formes hétérozygotes, ainsi que la présence éventuelle d'une autre anomalie de l'hémoglobine associée.

○ L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin (pH=8,5), sur Hydrasys® de Sebia est une technique semi-automatisée, permettant la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH = 9,2) sur un gel d'agarose.

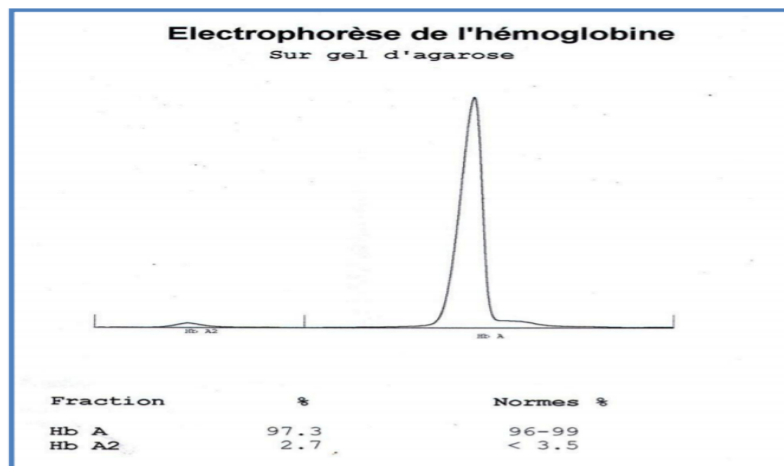


Figure 31 : profil normal de l'électrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin. (Laboratoire de biochimie, HMIMV)

- L'électrophorèse capillaire ou électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin sur Capillarys® de Sébia, il s'agit d'une technique de séparation électrocinétique effectuée dans un tube de diamètre interne inférieur à 100µm, rempli d'un tampon composé d'électrolytes. Cette technique présente l'avantage d'être automatisée, rapide, reproductible et quantitative, avec des tracés simples à interpréter.

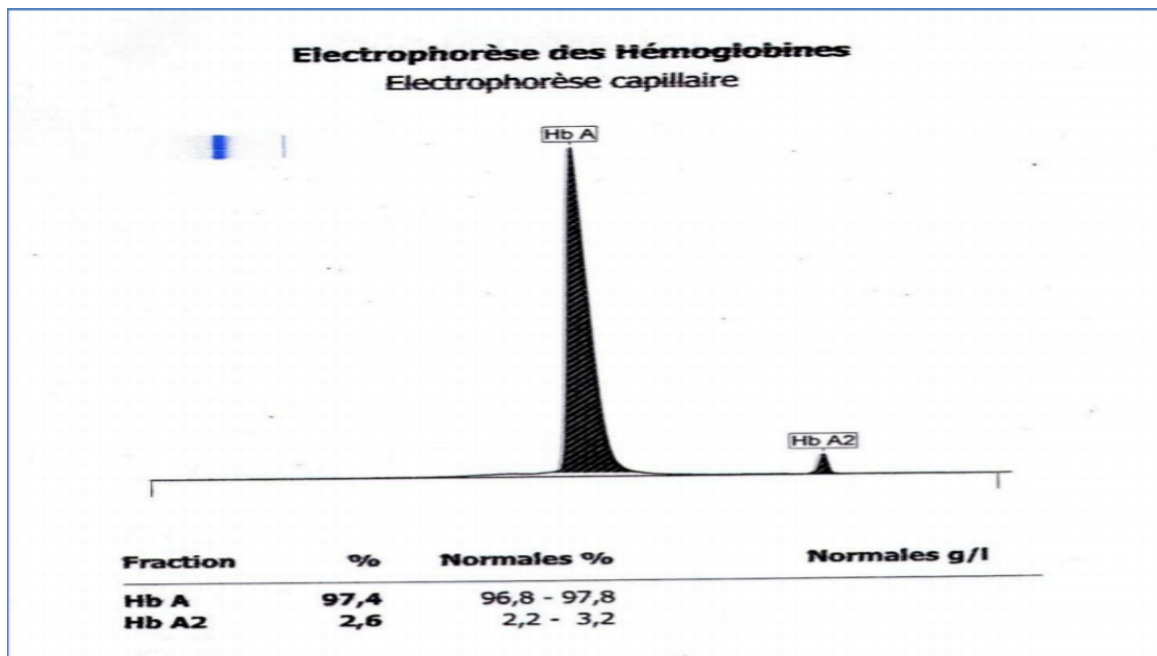


Figure 32 : profil normal de l'électrophorèse capillaire de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin. (Laboratoire de biochimie, HMIMV)

- L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide (pH=6,0) sur citrate-agar :

Technique complémentaire à l'électrophorèse capillaire est utilisée pour confirmer l'identification de variants de l'hémoglobine de migration anormale lors de l'électrophorèse en tampon alcalin

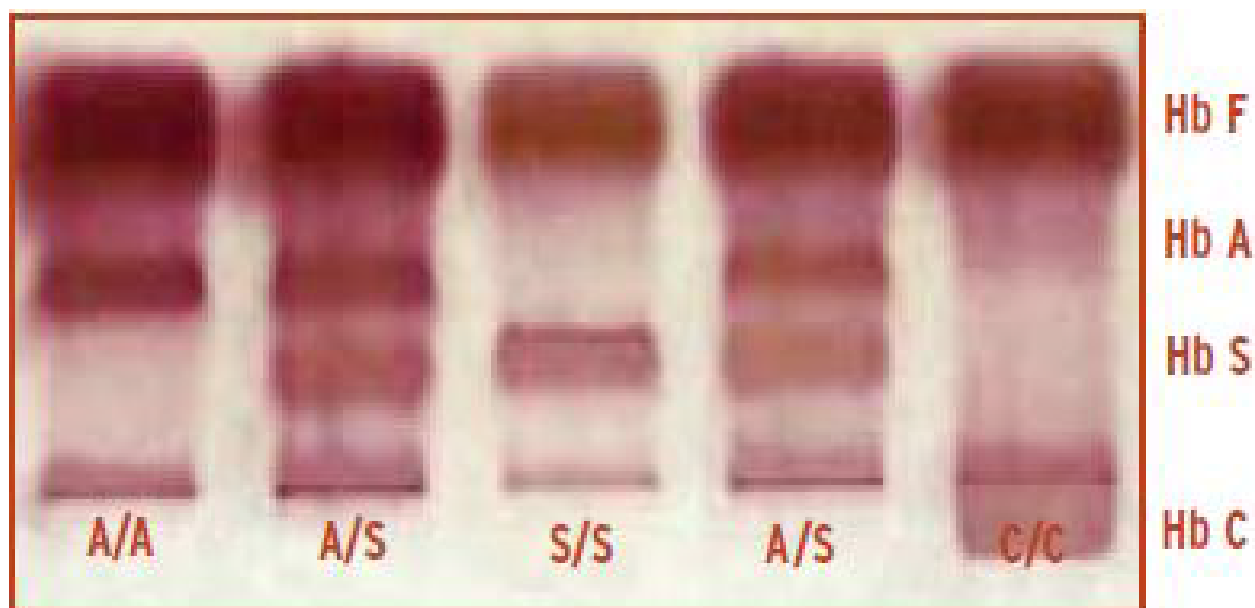


Figure 33: Profil d'une électrophorèse sur gel d'agar pour le diagnostic néonatal d'HbS [143].

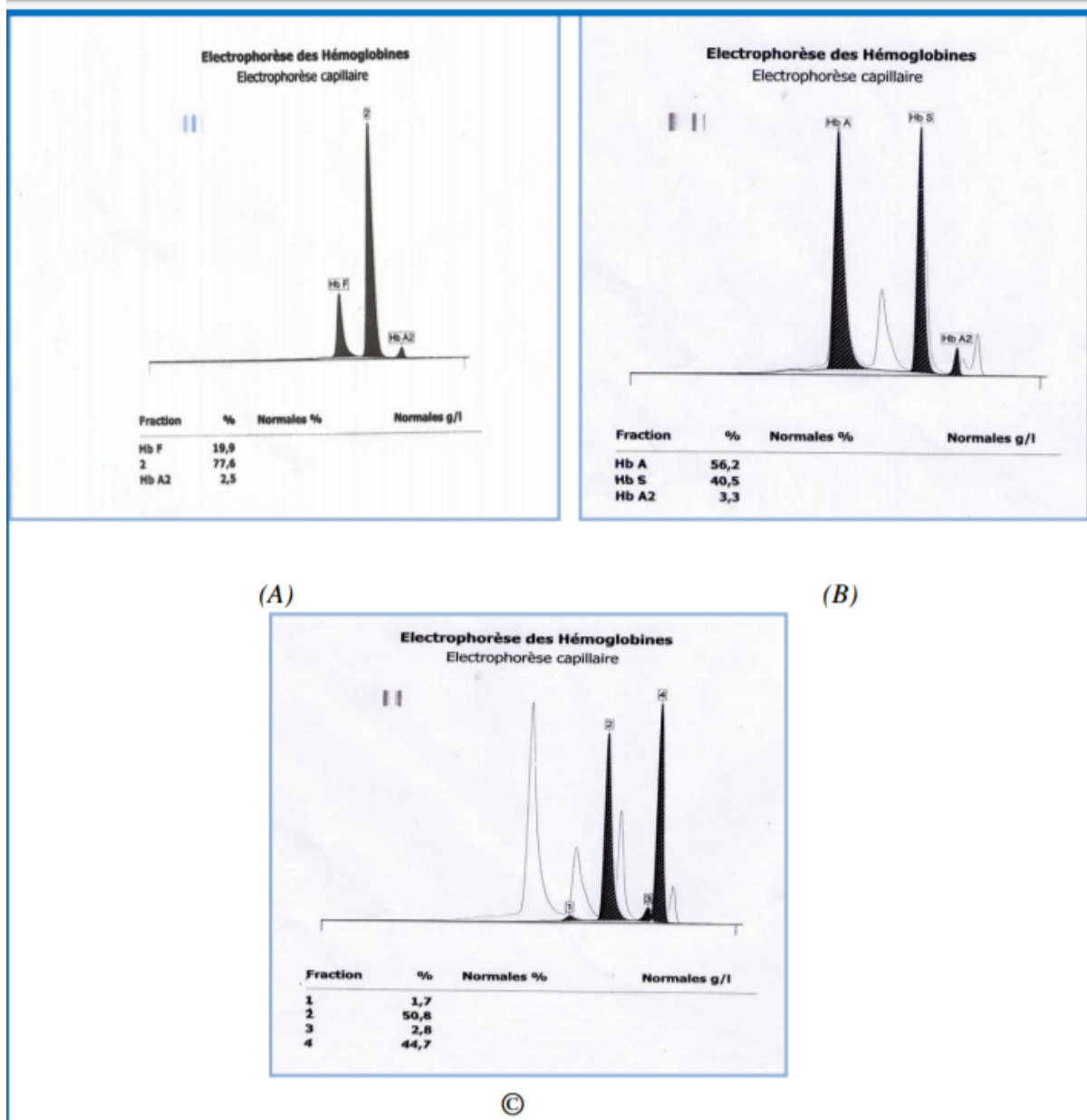


Figure 34 : électrophorèse de l'Hb chez des drépanocytaires S/S(A), A/S(B) et S/C(C)
(laboratoire de biochimie, HMIMV)

b-Nouvelles méthodes de diagnostic

b.1-Isofocalisation électrique

Les limites de l'électrophorèse à pH alcalin chez le nouveau-né ont conduit à l'utilisation d'IEF. Méthode de choix plus sensible et plus spécifique mais également plus coûteuse.

La séparation des d hémoglobines s'effectue en fonction de leurs points isoélectriques (pHi) différents de 0,005 unité pH. IEF permet aussi de traiter des séries importantes d'échantillons [144]

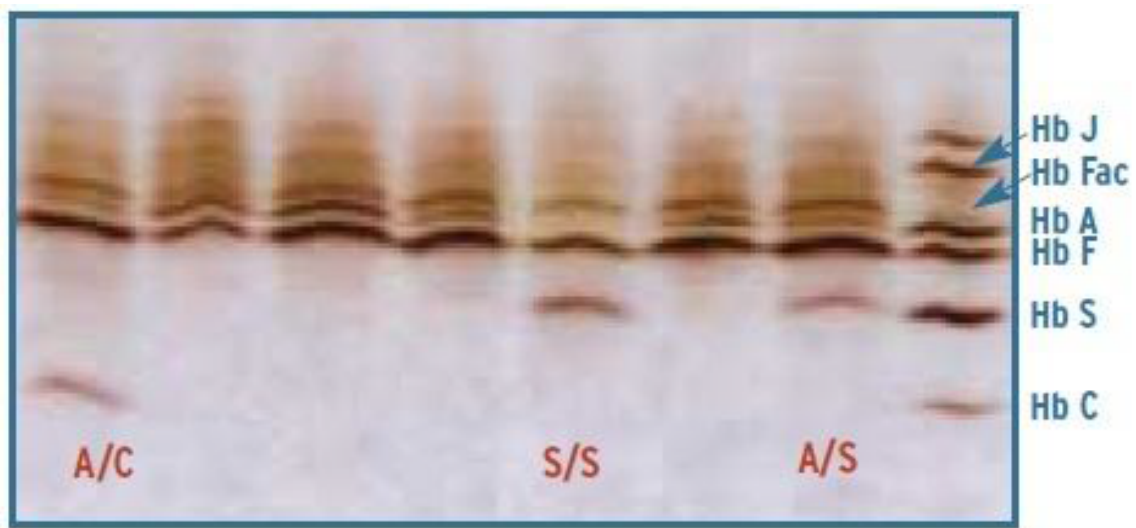


Figure 35 : Profil d'une IEF utilisée pour le diagnostic néonatal de la drépanocytose [143]

Plus de 90 échantillons sont analysés sur une même plaque.

b.2-Chromatographie liquidienne haute performance

La colonne échangeuse de cations est une technique hautement résolutive permet le diagnostic néonatal. Elle peut remplacer l'électrophorèse. La liaison, plus ou moins forte entre l'hémoglobine et la résine échangeuse d'ions, est fonction de la force ionique ou du pH de la phase mobile. Ainsi, dans des conditions identiques, des hémoglobines identiques auront le même temps de rétention. Cette technique est rapide et utilise une faible quantité de sang. Elle permet la quantification des différentes hémoglobines et contribue, avec l'étude de l'hémogramme, au diagnostic des β thalassémies mineures. Elle est actuellement, avec l'isoélectrofocalisation, l'une des techniques de choix pour le dépistage néonatal de la drépanocytose.

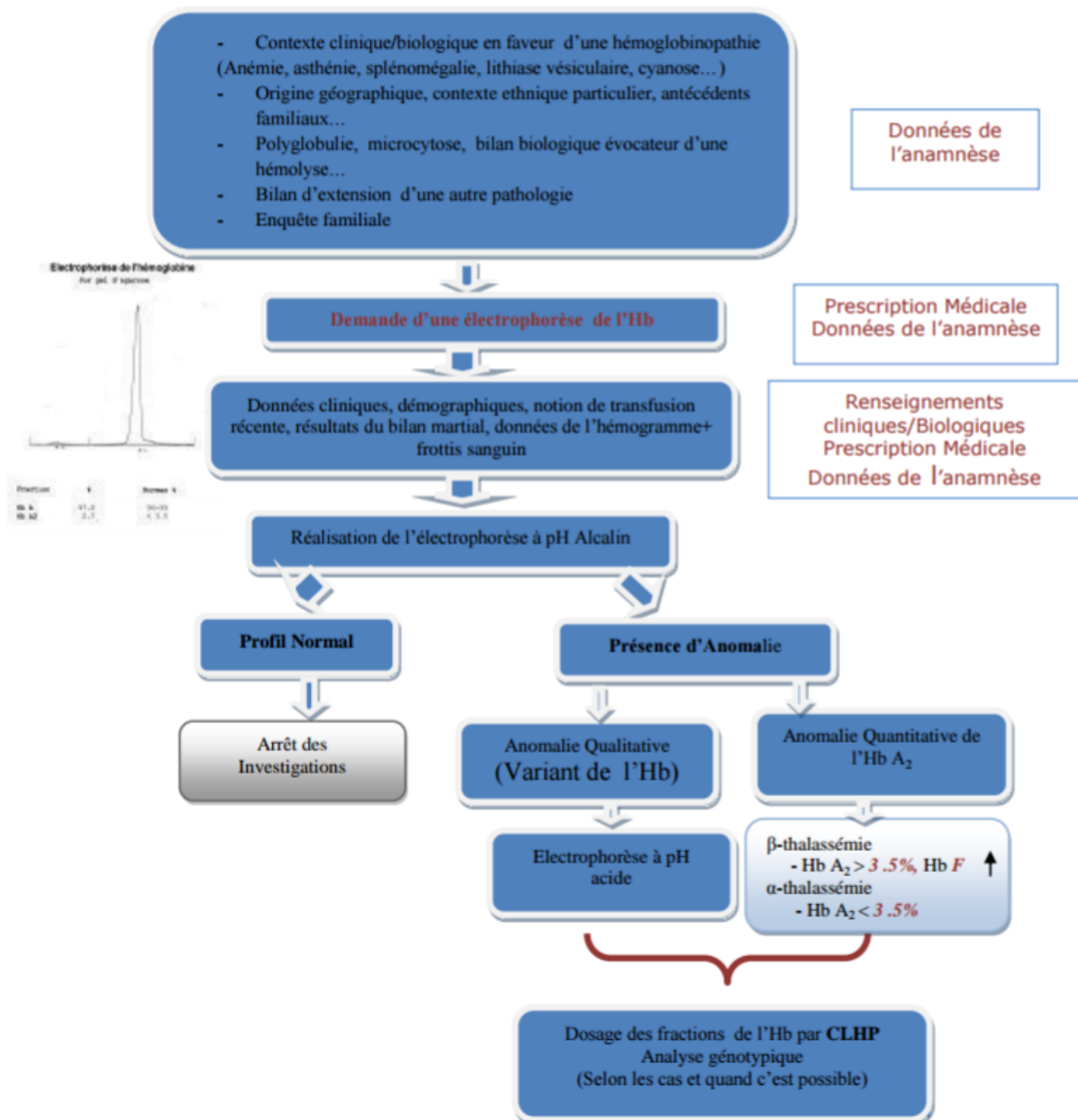


Figure 36 : Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une hémoglobinopathie (laboratoire de biochimie, HMIMV)

c-Étude génotypique

La biologie moléculaire parfois indiquée fait appel à des enzymes de restriction comme Mst II. En effet ils permettent de distinguer un codon 6 normal d'un codon 6 muté et la recherche d'une alpha-thalassémie associée. C'est la seule méthode utilisable chez les malades qui ont été transfusés depuis moins de 4 mois et chez lesquels le diagnostic phénotypique (étude de l'hémoglobine) n'est pas possible. Le diagnostic est effectué par PCR et est réservé aux laboratoires spécialisés [144].

VII.2 Bilan initial pour la prise en charge :

Son but est de faire le point sur l'évolution de la maladie drépanocytaire. En effet le diagnostic d'un syndrome drépanocytaire est fait soit en pré ou néonatale, mais aussi un peu tardivement dans l'enfance. Des bilans réguliers doivent être prescrits pour détecter les anomalies aux stades précoces et de proposer les traitements préventifs dans certains cas. Le médecin traitant doit rentrer en possession du dossier pédiatrique de ces patients, il doit connaître et suivre l'évolution des valeurs biologiques de base (taux d'Hb, VGM, CCMH, LDHetc.) qui caractérisent chaque patient drépanocytaire. La recherche d'une carence martiale par le dosage de la ferritine est nécessaire, et reste la méthode de référence [145]. Les tableaux ci-dessous résument ces différents bilans.

Tableau VII : Examens à faire tous les ans

Examens biologiques :
NFS, plaquettes, réticulocytes
RAI, ionogramme sanguin, transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, LDH, créatininémie
Bilan martial
Bandelette urinaire (BU) ; si positive mesurer la protéinurie sur échantillon ; si négative mesurer la microalbuminurie
Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) si besoin
Échographie abdominale chez des patients non cholécystectomisés
Consultation stomatologie
Consultation ophtalmologique

Tableau VIII : Examens complémentaires selon la symptomatologie

ECG
Échographie cardiaque de référence puis selon la symptomatologie
Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)
Radiographie osseuse ou IRM osseuse
Oxymétrie nocturne ou polygraphie
Angio-IRM cérébrale
Consultation ORL
Sérologies virales

VII.3 Bilan annuel des complications dégénératives de la drepanocytose

La Figure ci-dessous, nous donne les différents examens paracliniques à prescrire selon les signes d'appels des patients

- *Radiographie de bassin.*
- *Radiographie épaule face droite et gauche :* recherche d'ostéonécrose.
- *Radiographie de sinus :* recherche de foyer infectieux chronique.
- *Échographie abdominale :* recherche d'hépatomégalie, mesure de la rate dans ses trois dimensions, recherche de lithiase vésiculaire ou cholédocienne.
- *Exploration fonctionnelle respiratoire et radiographie de thorax :* recherche d'une insuffisance respiratoire restrictive dans le cadre de l'affection, recherche d'un facteur obstructif surajouté expliquant une éventuelle hypoxie ou une éventuelle augmentation de fréquence des crises vaso-occlusives.
- *Écho-Doppler cardiaque et électrocardiogramme :* recherche d'une myocardiopathie dans le cadre de l'affection (cœur anémique, cœur ischémique), recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la maladie.
- *Fond d'œil avec examen à l'ophtalmoscope à trois miroirs+ angiofluorographie* pour la recherche d'une rétinite ischémique.
- *Écho-Doppler cervical :* recherche de macroangiopathie dans le cadre de l'affection.
- Uniquement en cas d'atteinte préexistante ou de symptômes :
 - audiogramme ;
 - panoramique dentaire ;
 - électroystagmogramme ;
 - IRM cérébrale ;
 - scanner cérébral ;
 - compte d'Addis ;
 - consultation allergologie.
- *Biologie :*
 - NFP ;
 - réticulocytes ;
 - suivi transfusionnel (à ne demander qu'en cas de transfusion dans l'année écoulée) : RAI, VIH, HTLV-1, hépatite B, hépatite C, cytomégalovirus, ferritine ;
 - bilan rénal, acide urique, pH urinaire ;
 - ionogramme, urée, créatinine, glycémie, TGO, TGP, gamma-GT, bilirubine, phosphatases alcalines.

Figure 37 : Bilan annuel des complications dégénératives de la drepanocytose (Protocoles en anesthésie obstétricales 2010 Elsevier Masson SAS). [146]

VII.4 Conseil génétique

Il est destiné à des couples ayant eu un enfant atteint ou s'avérant inquiets sur un éventuel risque pour leur descendance parce qu'ils sont eux-mêmes atteints, ont des apparentés atteints ou appartiennent à des populations à risque [147]. Le conseil génétique est un acte médical qui consiste, à partir du diagnostic précis d'une affection génétique survenue dans une famille, à évaluer le risque de récurrence dans cette même famille. Trois situations particulières emmènent le médecin à proposer une information génétique : le dépistage des porteurs sains, le diagnostic anténatal et le dépistage néonatal

▪ Dépistage des porteurs sains

Il dépend de chaque médecin, qui peut le prescrire en fonction de l'origine ethniques, et de l'histoire familiale et personnes de tout sujet à risque.

L'évaluation se fait grâce à une numération de la formule sanguine avec réticulocytes, une électrophorèse de l'hémoglobine.

Pour le sujet porteur sain, un examen de son conjoint est nécessaire pour évaluer les risques.

▪ Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal a permis d'identification des enfants drépanocytaires en période néonatale, il permet une prise en charge précoce de ces enfants une meilleure attitude thérapeutique tout en participant au conseil génétique pour prévenir la naissance d'un enfant malade et est destiné aux populations à risques et aux parents hétérozygotes. La proposition du diagnostic prénatal doit respecter la liberté des personnes intéressées et doit être faite de

telle façon que les couples concernés en formulent eux-mêmes la demande en toute connaissance de cause, c'est-à-dire après avoir reçu une information complète et claire sur la maladie drépanocytaire.

Le diagnostic pré ou anténatal a bénéficié des progrès de la biologie moléculaire. Il est basé sur l'étude de l'expression protéique (par la PCR) ou celle de la structure de l'ADN fœtal obtenu à partir des cellules des villosités du trophoblaste prélevés (entre huit et douze semaines d'aménorrhée) ou des amniocytes (à la dix-septième semaine d'aménorrhée).

▪ **Dépistage néonatal (DNN):**

Il est prôné par l'OMS, avec pour objectif principal permettre un diagnostic précoce afin d'instaurer, dès 2 à 3 mois de vie, des mesures préventives pour l'enfant et éducatives auprès des parents. Les premières mesures pour l'enfant comprennent l'instauration d'une prophylaxie antibiotique quotidienne et l'initiation de la vaccination. [148] Les méthodes de dépistages sont exposées dans la partie diagnostic biologique.

▪ **Les programmes nationaux de dépistage de la drépanocytose :**

Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France s'est généralisé en 2000 après sa mise en place progressive depuis 1995. A Chypre et en République Islamique d'Iran, le dépistage est systématiquement fait en prénuptial [149]. La Tunisie, quant à elle, entre 1980 et 2005, un programme de dépistage à l'échelle nationale a été entrepris [149], ce qui a permis de détecter les régions les plus concernées par les différentes hémoglobinopathies, et de connaître leur incidence et prévalence, pour ainsi pouvoir établir les moyens d'actions médicales les plus adaptés aux besoins des différentes régions du pays.

Selon les recommandations de S.OUAKASSE [150], le Maroc est très en retard, en effet le diagnostic de la drépanocytose se fait dans l'écrasante majorité des cas lors de complications inhérentes à la maladie, beaucoup plus rarement lors des enquêtes de dépistage familial chez les parents et dans la fratrie des sujets atteints. Les modèles de programmes nationaux mis en place dans les pays à revenu élevé ne peuvent convenir au Maroc, il faut donc essayer d'organiser d'autres enquêtes de dépistage à l'échelle nationale pour mieux connaître la répartition géographique de la drépanocytose et définir la population à risque, pour ainsi créer dans les régions où elle est fréquente, des centres spécialisés de prévention et le traitement, et y instaurer une stratégie de dépistage adaptée.

Donc la stratégie de dépistage qui serait la plus adaptée à notre contexte socio-économique et culturel, est le dépistage prénuptial ciblé des couples originaires d'une région à haut risque du Maroc, au même titre que le dépistage systématique des maladies infectieuses obligatoires depuis plusieurs années à l'échelle nationale. Une autre possibilité à tenir en compte serait le dépistage néonatal des enfants dont les parents sont originaires d'une zone à haut risque, avec en cas de diagnostic positif, une prise en charge précoce de la maladie, sans oublier de proposer aux parents en vue de grossesses ultérieures, un conseil génétique au sein d'une équipe multidisciplinaire, tout en respectant les principes de l'éthique médicale.

En attendant l'instauration de ce système de dépistage, le minimum de conseils à donner aux sujets qui se savent malades ou porteurs du trait, c'est d'éviter les mariages consanguins voire même le mariage au sein de mêmes compagnes ou compagnes avoisinantes.

VIII. ATTITUDE THERAPEUTIQUE

VIII.1 Traitements durant la crise vaso-occlusive

La prise en charge d'un SDM est basée sur six axes principaux : une gestion rapide et optimale des crises vaso-occlusives et surtout de la douleur; une détection précoce et traitement des autres complications aiguës ; une prévention, un dépistage et traitement précoces des complications chroniques ; une discussion d'un traitement de fond en fonction de la symptomatologie ; une appréciation permanente du retentissement psychologique et des conséquences sociales et professionnelles de la maladie ; et enfin une amélioration de la longévité et de la qualité de vie des patients.

1-Prise en charge à domicile

La prise en charge pré hospitalière de la drépanocytose de l'adulte dans un contexte d'urgence est dominée par la situation de cvo simple. Celle d'un patient douloureux, non soulagé par son traitement antalgique habituel, sans signe de gravité (Tableau 8), ni infection concomitante. Devant une telle situation, il faudra :

- hydratation orale, 3 l d'eau et un demi-litre de Vichy® par jour (éviter les sodas) ;
- repos dans un lieu calme et chaud ;
- antalgiques de palier II en ambulatoire ;
- pas de prescription de morphinique à domicile ;

- arrêt de l'activité et réévaluation à 24 heures de la douleur et des signes de gravité;
- oxygénothérapie à domicile si patient équipé.

Si la douleur persiste ou s'il a apparition des signes de gravité (Tableau 8), il faut discuter d'un transfert médicalisé selon les critères du Tableau 9.

Tableau IX : Critères de gravité chez un drépanocytaire adulte. [121]

- *Tout signe de gravité respiratoire (Tableau 11)*
- *Tout signe neurologique ou altération de la conscience*
- *Fièvre élevée > 39 °C*
- *Signes d'intolérance d'une anémie aiguë*
- *Signes de défaillance hémodynamique*
- *Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP. . .)*

Tableau X : Indication d'hospitalisation pour un drépanocytaire adulte. [121]

- *out facteur de gravité (Tableau 9)*
- *Échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale*
- *Tout signe inhabituel dans une crise vaso-occlusive simple*
- *Tout signe fonctionnel pulmonaire*
- *Douleur abdominale ou thoracique*
- *Malade isolé, sans aide ni surveillance extérieure*
- *Impossibilité d'assurer une hydratation correcte*
- *Tout événement survenant dans les 3 semaines après une transfusion*
- *Complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital comme le syndrome thoracique aigu, signe neurologique aigu, sepsis sévère avec troubles hémodynamiques*
- *Complications mettant en jeu le pronostic fonctionnel : priapisme, complications ophtalmologiques arthrite septique, infection sur prothèse ostéomyélite, cas particulier de la grossesse, les infections urinaires...*

2- Prise en charge Hospitalière de la crise douloureuse chez l'adulte drépanocytaire

Elle comprend d'une part le traitement symptomatique de la douleur et d'autre part la lutte contre les facteurs de pérennisation ou d'aggravation. Une évaluation clinique (PA, FC, FR, SpO₂, température, poids, sites douloureux), afin d'évaluer la gravité de la situation.

Une évaluation biologique NFS, plaquettes, LDH, ionogramme sanguin, bilan hépatique, CRP, GDS.

Et une actualisation du dossier transfusionnel si besoin en précisant la date de la dernière transfusion.

a-Traitement antalgique

a.1-Titration initiale (i.v.)

La dose de charge est de 0,1 mg/kg de morphine en iv ou à la SAP ou à la pompe PCA. Une réinjection de 3mg toutes les cinq minutes jusqu'à l'obtention d'une analgésie correcte, c'est-à-dire, d'une douleur cotée à moins de quatre sur l'EVA. Mais, il sera important de savoir, qu'aucune prescription de morphinique ne peut se faire à domicile.

a.2-Antalgiques à associer

Dans le but de prévenir les effets secondaires ou une dépendance, une diminution des doses de morphines avec administration d'antalgique pendant l'espace inter-bolus sont préconisées:

- Paracétamol: 4 g/j ; passage per os dès que possible ;
- Efferalgan codéine® ou Topalgic® (contre-indiqué si antécédent de comitialité),
- Acupan® : 20mg quatre fois par jour soit par i.v. continue ou discontinue, soit per os sur du sucre (contre-indiqué si antécédent de comitialité),
- Acupan® et Topalgic®, ne doivent pas être associé car il y'a un risque comitial.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les crises morphino-requérantes et sont contre-indiqués en cas de suspicion d'infection ou de grossesse. Cependant, certains patients répondent bien à ce traitement.

En outre, une étude nous rapporte, sur l'explication pharmacocinétique des fortes doses de morphine que nécessitent les hospitalisés drépanocytaires ; dont la clairance à la morphine est x 3-10 par rapport aux chiffres habituels chez des patients dit normaux. [182]

b-Traitements adjuvants

Hormis une prise en charge antalgique, d'autres mesures doivent être mises en place comme :

- Hydratation en IV Sérum physiologique 1 l, puis G5% avec apport de chlore et potassium sans dépasser les 2 l/j par voie intraveineuse.
- Alcalinisation : un demi-litre d'eau de Vichy® par jour per os.
- Apport systématique de folates : Spéciafoldine® 2 comprimés par jour.

- Anticoagulation préventive: en cas d'alitement permanent.
- • Oxygénothérapie: en cas de douleurs thoraciques ou de saturation basse ($SpO_2 < 96 \%$), adaptée aux résultats des gaz du sang.
- • Prise en charge psychologique : Traitement de l'anxiété : due à la douleur et la mémoire des crises antérieures :
- Atarax® : 25 à 100 mg par jour selon la tolérance.

Mais les Benzodiazépines et morphiniques doivent être à éviter en association, car ils peuvent favoriser la dépression respiratoire.

- Kinésithérapie respiratoire
- Transfusion ou échange transfusionnel : (Voir transfusion).

c-Traitement des effets secondaires

A l'apparition d'effets secondaires comme le surdosage à la morphine ou à la présence d'un globe vésical, il faut administrer du Narcan® antidote ; en cas de prurit : Nubain® à 1/10e de dose de morphine ; si constipation : Laxative ; pour les nausées et vomissements : Antiémétique

d-Surveillance

Une surveillance rapprochée au rythme des injections de morphine et en cas d'aggravation un transfert en réanimation est préconisé. Les paramètres de surveillance sont :

- Facteurs de gravités (Tableau 8)
- pression artérielle
- FR (Tableau)
- Pouls
- SpO2
- EVA douleur
- surveillance de la fréquence respiratoire et de l'échelle de sédation

Tableau XI: Critères de retour à domicile. [121]

R0	R1	R2	R3
<ul style="list-style-type: none">• Respiration régulière• FR >10/min	<ul style="list-style-type: none">• Ronflement• FR >10/min	<ul style="list-style-type: none">• obstruction• tirage• FR <10/min	<ul style="list-style-type: none">• Pause• apnée

Tableau XII: Les signes de gravités respiratoires. [121]

- pas de fièvre ;
- pas de douleur thoracique ;
- FR < 20/min ;
- pas d'injection de morphine depuis huit à 12 heures ;
- la sortie doit tenir compte des conditions de vie.
- la survenue d'une sédation ou d'une FR inférieure à 10 impose l'arrêt de la titration

VIII.2 Traitement Du Syndrome Thoracique Aigu [153,154]

Il répond aux différentes mesures ci-dessous

- Hydratation
- Réchauffement
- Oxygénothérapie

À adapter selon la SpO₂ transdermique (à maintenir au-dessus de 96 %) ou la gazométrie en cas de signes de gravité, afin d'obtenir une SaO₂ ≥98 %.

Spirométrie incitative: Spirométrie: 10 inspirations toutes les 2h jusqu'à plus de douleur infarctus médullaire

VNI précoce n'a pas de bénéfice sur l'hypoxémie par rapport à O2 simple

Bronchodilatateurs: 25% de répondeurs si diminution du VEMS

- Analgésie : (Voir PEC CVO)
- Traitement de l'anxiété : (voir PEC CVO)
- Kinésithérapie respiratoire
- Travail d'ampliation thoracique à l'aide de Respiflow®.
- Antibiothérapie si fièvre
 - si pneumopathie peu grave : amoxicilline 3 g/j en intraveineux (i.v.)
 - si pneumopathie sévère (choc, ventilation assistée, passage en réanimation) : association amoxicilline 3 g/j i.v. + spiramycine i.v. 1,5 MUI×3/j.

Le relais oral (amoxicilline 3 g/j± spiramycine 3 MUI×3/j.

•Transfusion ou échange transfusionnel selon le taux d'Hb: (voir Transfusion).

VIII.3 La prise en charge du priapisme chez les patients drépanocytaires [54,56 et 57]

Le protocole de prise en charge du priapisme est résumé sur la figure ci-dessous

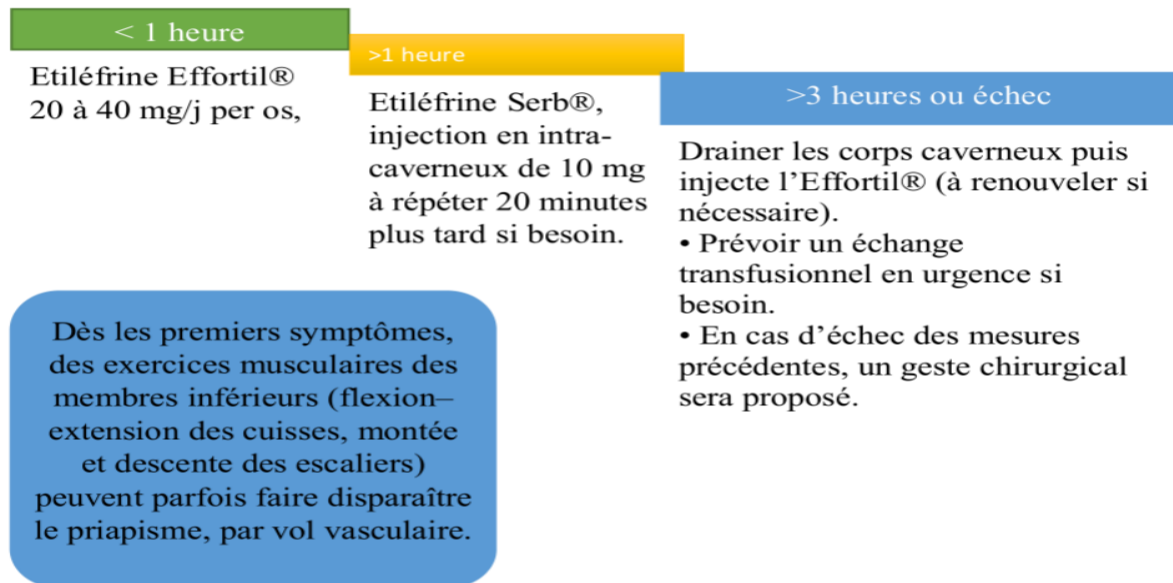


Figure 39 : Schéma résumant de la prise en charge thérapeutique du priapisme

VIII.4 Traitement d'autres complications

1-Fièvre (voir Infection à répétitions)

2-Infections à répétitions [55, 56]

• En cas d'association de fièvre et d'anomalies auscultatoires ou radiologiques pulmonaires

- si pneumopathie peu grave : amoxicilline 3 g/j i.v. x 8 à 10j

- si pneumopathie sévère (choc, ventilation assistée, passage en réanimation) : sérologies chlamydiae et mycoplasme à prévoir : amoxicilline 3 g/j (i.v). + spiramycine (i.v). 1,5 MUI×3/j (Rovamycine®).

Le relais oral : amoxicilline 3 g/j±spiramycine 3 MUI×3/j doit être envisagé si les critères suivants sont présents depuis au moins 24 heures : fièvre inférieure ou égale à 38,3 °C, FR inférieure à 25/mn, PA systolique supérieure à 90 mmHg, FC inférieure à 100/mn, SpO2 supérieure à 92%, prise orale possible. La durée totale du traitement suit les recommandations habituelles, la prophylaxie secondaire par Oracline® n'est pas nécessaire chez l'adulte mais nécessite la vérification du calendrier vaccinal.

- la suspicion d'infection urinaire entraîne la réalisation d'un ECBU systématiquement et un traitement en fonction de l'antibiogramme. Les traitements « minute » dans les infections urinaires basses ne sont pas indiqués chez les patients drépanocytaires.

- pour une fièvre isolée ou CVO fébrile sans point d'appel clinique :

Après les prélèvements, débiter si la température est supérieure à 38,5 °C, l'amoxicilline 1 g×3/j par voie intraveineuse (relais oral après 24 h d'apyrexie) afin d'éviter un retard thérapeutique vis-à-vis d'une éventuelle infection à pneumocoque chez ces patients aspléniques. Un arrêt du traitement peut être envisagé à cinq jours en cas d'évolution clinique rapidement favorable (apyrexie, régression des douleurs, absence de pneumopathie) et si le bilan microbiologique est négatif.

- En présence de signes cliniques de sepsis grave ou de choc septique, il faudra réaliser deux hémocultures à cinq minutes d'intervalle puis antibiothérapie par céfotaxime i.v. (2 g×3/j) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en une injection) afin de couvrir les salmonelles mineures, le pneumocoque et le Staphylocoque doré sensible à la méticilline. L'antibiothérapie est à réévaluer en fonction des résultats.

- Le cas particulier de fièvre chez un patient asplénique

Céfotaxime (2g/8h) ou ceftriaxone (2g/12h) ± Gentamicine (5 à 7 mg/kg) ou ciprofloxacine (400mg/12h) ± vancomycine (1 à 1,5 g/j)

- A l'issue de l'hospitalisation du patient, pensé à vérifier le statut vaccinal vis-à-vis du pneumocoque qui est à renouveler tous les 3 à 5 ans et de la grippe qui est un vaccin annuelle.

3-Traitement de l'anémie aiguë (Voir transfusion sanguine)

4-Prévention de l'aggravation de l'anémie

Des mesures doivent être prises en compte pour prévenir la chute importante du taux d'Hb [157] telles que :

- prescription au long cours de Spéciafoldine® ;
- surveillance et adaptation du traitement par HU;
- prophylaxie palustre ;
- éviter les transfusions les plus « à risque », c'est-à-dire chez les patients ayant un antécédent d'accident transfusionnel ou chez lesquels des allo-anticorps ont déjà été mis en évidence.

5-Vasculopathie cérébrale du drépanocytaire [158, 159 et 160]

▪ AVC ischémique constitué :

Un échange transfusionnel associé au traitement symptomatique est recommandé en urgence pour diminuer le taux d'hémoglobine S à moins de 30 %. La thrombolyse est déconseillée en raison de la fréquence des lésions anévrismales ou de lésions de moya-moya (réseau de suppléance) dont la présence majore le risque d'accident hémorragique. L'emploi des anticoagulants est également déconseillé.

▪ Accidents ischémiques transitoires :

En cas d'accident ischémique transitoire avéré ou fortement suspecté, un programme transfusionnel est recommandé.

▪ Accidents hémorragiques

Le traitement des accidents hémorragiques est moins bien codifié. En dehors des mesures de réanimation symptomatique, un échange transfusionnel est souvent nécessaire, en particulier si un acte neurochirurgical ou une artériographie sont envisagés. L'intérêt de la mise en route d'un protocole transfusionnel au décours d'un accident hémorragique n'est pas démontré.

▪ Préventions

La prévention primaire est basée sur la réalisation d'une échographie-doppler intracrânienne. La prévention des récurrences repose sur les échanges transfusionnels mensuels.

6-Atteintes ortho-rhino-laryngé [161]

Il pourra être mis en place en externe ou en hospitalisation, selon le retentissement fonctionnel, mais dans tous les cas :

- hydratation dont l'eau de Vichy® 500ml à 1 l/j ;
- oxygénothérapie ;
- Tanganil® en i.v. ou per os : 6 puis 3 cp/j ;
- Beta Serc® ou Serc® en relais éventuel (surtout si Ménière) ;
 - rééducation immédiate (lever), surtout si névrite vestibulaire.

Traitements non recommandés ou à utiliser en respectant certaines précautions :

- régime désodé ;
- corticoïdes ;
- diurétiques.
 - Hypoacousie

Un traitement urgent peut permettre une récupération de l'audition : corticothérapie après un échange transfusionnel. Un appareillage peut être nécessaire dans certains cas.

-Syndrome obstructif des voies aériennes supérieures

L'existence d'une hypertrophie amygdalienne, une amygdalectomie est préconisée. Cet acte doit être réalisé après un échange transfusionnel ou compensation per- et postopératoire.

Cautérisation ou laser représente une alternative moins agressive.

7-Atteintes ostéo-articulaires

Le traitement recommandé associe [159]: une immobilisation, des antalgiques et une antibiothérapie par voie intraveineuse. Elle dépend de la suspicion d'arthrite septique ou d'ostéomyélite et l'antibiothérapie sera guidée par l'examen direct de la ponction articulaire [162].

L'examen direct est positif:

- présence de cocci à Gram positif en amas (staphylocoque probable) : cloxacilline i.v. (2 g×3/j) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en deux injections par jour si ostéite et une seule injection si pas d'ostéite)
- présence de cocci à Gram positif en chaînettes ou diplocoques (streptocoque ou pneumocoque probable): amoxicilline i.v. (2 g×3/j) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en deux injections par jour si ostéite et une seule injection si pas d'ostéite) ;
- présence de bacilles à Gram négatif (entérobactérie probable) : céfotaxime i.v. 2 g×3/j + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en deux injections par jour si ostéite et une seule injection si pas d'ostéite).

Si l'examen direct est négatif:

- en l'absence de germe à l'examen direct : céfotaxime i.v. 2 g×3/j + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en deux injections par jour si ostéite et une seule injection si pas d'ostéite).

Des cas de monoarthrites aseptiques avec présence de PNN sont aussi décrites dans la littérature. En cas de négativité des prélèvements bactériologiques (notamment ponction articulaire), un arrêt de l'antibiothérapie peut être envisagé (à discuter avec le référent drépanocytose).

▪ **Infections sur prothèse articulaire.**

Un patient fébrile avec une prothèse articulaire douloureuse nécessite la réalisation d'une échographie de l'articulation. En cas d'épanchement articulaire, une ponction au bloc opératoire par un orthopédiste est fortement recommandée avant de débuter une antibiothérapie. L'échange transfusionnel préalable n'est pas systématique et doit être discuté avec le médecin référent. [163]

▪ **stéonécrose de la tête fémorale ou de la tête humérale [163]**

- la mise en décharge de l'articulation douloureuse, dès l'apparition de la douleur inguinale aiguë : repos couché au lit, puis utilisation de cannes anglaises et un arrêt de travail ;

- les antalgiques à la demande : paracétamol, antalgiques palier II et AINS ;

- en cas de douleurs persistantes (moins d'un mois), particulièrement pour une ONA de la hanche avant l'effondrement du séquestre (stades I et II radiologiques), il est conseillé d'adresser le patient à un chirurgien orthopédiste avec le résultat d'une IRM, afin de juger d'un traitement conservateur (forage, injection de cellules souches). Cette indication doit être discutée entre le référent pour la drépanocytose et le chirurgien orthopédique référent. Un échange transfusionnel sera discuté au cas par cas en préopératoire, le plus souvent il n'est pas nécessaire ;

- un remplacement prothétique peut être nécessaire. Un échange transfusionnel est recommandé en préopératoire ;

- la durée de vie des prothèses est plus courte chez les patients drépanocytaires, une radiographie de surveillance de la prothèse tous les deux ans est alors indiquée. [164]

◆ Goutte.

Le traitement par allopurinol est réservé aux patients ayant eu une goutte symptomatique. [159].

8-Atteintes rénales

Traitement de la néphropathie drépanocytaire [165] :

- IEC lorsque la protéinurie est > 30 mg/mmol, à dose progressivement croissante jusqu'à la dose efficace. Surveillance de l'ionogramme sanguin et de la créatininémie selon les recommandations habituelles.
- Éviter les médicaments néphrotoxiques, limiter les injections d'iode ;
- Traitement précoce des crises vaso-occlusive ;
- Prévention et traitement des foyers infectieux ;
- Hydratation adaptée suivant le stade d'atteinte rénale ;
- Alcalinisation des urines (solution THAM ou eau de VICHY) ;
- Hypouricémies en cas d'hyper uricémie symptomatique (crises de goutte) ;
- Supplémentation calcique, 1-alpha 25 (OH) vitamine D3 ;
- Traitement des infections urinaires ;
- Erythropoïétine si aggravation de l'anémie et insuffisance rénale avérée ;
- Traitement de l'HTA éventuelle ;
- Discuter l'hydroxycarbamide et/ou programme transfusionnel en cas d'échec des mesures précédentes ;

Le traitement de l'hématurie associe repos au lit et maintien d'un débit urinaire élevé.

En cas d'insuffisance rénale aiguë, un transfert en réanimation ainsi qu'un échange transfusionnel ou une transfusion sont recommandés. Si l'insuffisance rénale est chronique, il est recommandé de rechercher une fois par an une microalbuminurie. En cas de protéinurie persistante, une consultation néphrologique est recommandée pour de l'indication d'une ponction-biopsie rénale [153].

9-Atteintes hépatiques [165]

La présence de boue biliaire doit conduire à une surveillance échographique semestrielle. Une cholécystectomie par voie coelioscopique (méthode de choix) ou laparoscopique est proposée en cas de lithiase biliaire, même asymptomatique.

10-Atteintes pulmonaires chroniques

En l'absence de données suffisantes concernant l'évaluation des complications pulmonaires chroniques ainsi que leur traitement, leur prise en charge est actuellement mal codifiée.

11-Atteintes cardiaques

Il faut réaliser un électrocardiogramme en cas de douleur thoracique gauche inexplicée, et traiter les cardiomyopathies avec insuffisance cardiaque [159,160].

12-Atteintes cutanés [159,160].

En cas d'ulcères de la jambe il est proposé:

- le repos au lit et la surélévation du membre atteint ;
- l'application de pansements humidifiés par du sérum physiologique, appliqués 2 ou 3 fois par jour ;
- l'application d'antiseptiques locaux ;
- des antalgiques efficaces ;
- un traitement antibiotique par voie générale, adapté au germe retrouvé en cas de surinfection aiguë.

13-Retentissements psychologiques (voir pec cvo)

14-Complications ophtalmologiques

En cas de rétinopathie proliférative, la photocoagulation au laser est proposée. Dans le cas de maladie rétinienne non proliférative, les indications de traitement sont plus variables du fait du taux élevé de régressions spontanées et de l'absence de progression dans certains cas. En cas d'hémorragie vitréenne persistante ou de décollement de rétine une intervention chirurgicale est à discuter [159].

15-Prévention des complications chez une femme drépanocytaire enceinte [168]

La prise en charge d'une femme enceinte est multidisciplinaire, des mesures simples telles que :

- Règles hygiéno-diététiques :
 - Traitement médicamenteux
 - acide folique systématique à la dose de 10 mg/j ;
 - vitamine D 100 000 UI en dose unique administrée au début de la grossesse, à répéter en fonction des dosages de 25-OHD3;
 - une supplémentation en fer ne doit pas être systématique du fait de la surcharge martiale fréquente chez ces patients.
- Une kinésithérapie respiratoire incitative peut être proposée.
- Transfusions ou échanges transfusionnels : éléments-clés de la prévention et du traitement des complications chez les patientes drépanocytaires enceintes.

VIII.5 Transfusion sanguine [169, 167]

Le taux d'hémoglobine des patients drépanocytaires homozygotes est autour de 8 g/dl avec des extrêmes de 6 à 10 g/dl. Ils se sont adaptés à ces chiffres, car un tel taux d'hémoglobine permet aux patients d'avoir une activité physique normale et ne nécessite pas de transfusion sanguine.

Bien que le risque zéro n'existe pas, des mesures spécifiques ont été mis en place pour assurer la sécurité transfusionnelle des receveurs [170], au contraire d'une autre étude montre une séroprévalences du VIH, du VHB, du VHC et de la syphilis élevée [171].

La transfusion simple ou l'échange transfusionnel (la transfusion est précédée d'une saignée), ont pour but soit de corriger une anémie mal tolérée, soit de diluer les hématies drépanocytaires dans le but d'améliorer la perfusion tissulaire ; par leurs risques (virale, immunologique et hémochromatose), les actes transfusionnels doivent être limités à l'indispensable. Tout en maintenant l'hématocrite post-transfusionnel inférieur à 36% pour éviter les dangers de l'hyperviscosité sanguine. Les bénéfices de la transfusion sont : la correction d'une anémie sévère symptomatique et la résolution ou prévention d'une crise vaso occlusive. En outre, le Tableau 11 montre les indications des transfusions.

1-Transfusion simple« Top-up »

Il s'agit de simples transfusions selon les modalités habituelles, dont les indications et contre-indication sont répertoriées sur le tableau ci –dessus. Il faudra noter que l'étude Internationale TAPS, montre que 39% des patients pré-transfusés avant une intervention non fait aucune complication. [172]

Tableau XIII : Les indications et contre-indication transfusionnelles. [173]

Indications transfusionnelles	Contre-indications
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Anémie sévère hémoglobines <5-6 g/dl Hb avec un taux de réticulocytes <20% ou <250 000/mm³. ❖ Eviter ou diminuer les complications d'une crise vaso occlusive, d'un syndrome thoracique, d'un accident vasculaire cérébral, d'un priapisme... ❖ Préparation aux interventions chirurgicales urgentes sous anesthésie générale 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Anémie chronique stable ❖ Crises douloureuses non compliquées ❖ Infections ❖ Petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée ❖ Ostéonécrose aseptique de hanche ou d'épaule

2-Echange transfusionnel [175, 176]

L'échange transfusionnel ponctuel, simple, urgent et pouvant être réalisée dans tous les services. Il est indiqué pour toutes complications graves intercurrentes pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (tableau 14), c'est la méthode de choix par rapport à la transfusion, ses avantages et ses contraintes sont répertoriés sur le tableau 15. L'échange transfusionnel peut-être réalisé selon deux techniques : l'échange manuel et par aphérèse ou érythraphérèse sur machine.

Tableau XIV : La place des transfusions sanguines dans la prise en charge thérapeutique.

[177]

Ponctuelles et curatives	Ponctuelles et préventives	Au long cours
-AVC -STA -CVO graves ou résistants aux antalgiques majeurs -Séquestration splénique -Priapisme aigu ne cédant pas à l'Effortil	-Préparation à un acte chirurgical, à voyage ou à un examen -grossesse	Voir transfusions au long cours

Tableau XV : Les avantages et les contraintes de l'échange transfusionnel. [177]

Les avantages	Les contraintes
Isovolémie Prélèvement sélectif et rapide Manipulation automatisée Bonne tolérance clinique Pas d'hyperviscosité ni de surcharge martiale (hématocrites constants)	La qualité des abords veineux La disponibilité du séparateur de cellule Le coût

3-Recommandations immunhématologiques

Elles préconisent de réaliser des analyses systématiques du phénotype étendu, lors de la première consultation et avant la première transfusion : ABO, RH, KELL, JK (Kidd), FY(Duffy), Ss.

Avant toute transfusion les RAI (validité trois jours) et des épreuves de compatibilités même si la RAI est négative (validité de trois jours) ;

Enfin, au décours de la transfusion, une RAI trois semaines après la transfusion est recommandée pour mettre en évidence un nouvel allo-anticorps et sécuriser une transfusion ultérieure.

4-Précautions particulières

Connaître les antécédents d'alloimmunisation et l'accès au dossier transfusionnel d'un patient sont plus que nécessaire. Mais aussi l'indication et les modalités transfusionnelles dépendent du type d'intervention et des antécédents du patient.

Au cours de la transfusion, un syndrome douloureux peut apparaître, complication rare, peu de données existent sur cette entité, mais à défaut d'une bonne connaissance de la physiopathologie, seul un traitement symptomatique peut être proposé. [172]

Enfin chez un patient devant bénéficier d'une artériographie cérébrale, un échange transfusionnel doit être effectué. Pour les autres examens, les produits actuellement utilisés comme le gadolinium ou les produits de contraste non ioniques minimisent le risque [177]

VIII.7 Traitements prophylactique

1-La Prévention des Infections

La prophylaxie est indispensable car les patients drépanocytaires, sont sujets à l'asplénie fonctionnelle, donc sont exposés à des risques infectieux.

a- L'Antibioprophylaxie

Bien que prescrite chez l'enfant de moins de cinq ans, l'antibioprophylaxie par la pénicilline orale n'est plus nécessaire chez l'adulte. En effet, l'adulte drépanocytaire est soumis à moins d'infections, la prescription de pénicilline au long cours n'est pas indispensable.

Une exception est présentée pour les sujets infectés par le virus d'immunodéficience acquise qui doivent bénéficier d'une prophylaxie continue [175].

b- La Vaccination [178]

Le programme national d'immunisation doit être vigoureusement respecté chez un syndrome drépanocytaire. En plus des vaccins particulièrement recommandés tel que : les vaccins Antigrippale annuelle, Antipneumocoque tous les trois à cinq ans, anti-haemophilus B et contre l'hépatite B.

c. Prophylaxie Anti-Palustre

En zone d'endémie palustre car le déclenchant des crises vaso-occlusives et le risque d'aggravation de l'hyperhémolyse, peut être lié à la survenue d'un accès palustre.

2-Supplémentassions en acides folates, fer et zinc. [179]

Les folates sont prescrits à la dose de 5mg /jours pendant 15 jours par mois. La supplémentation en fer se fait à raison de 3à5mg /kg /jours de fer métal pendant deux ou trois mois, chez tout patient présentant une baisse du taux d'Hb et du taux de réticulocytes associée à une microcytose et une hypochromie récente

Pour le Zinc il faut 15 mg/jour pendant 5jours/mois.

3-Carence en vitamine D et en calcium[179]

La 25(OH)VitD inférieure à 30 ng/mL (ou<75 nmol/L) : Cholécalférol Uvedose® 100 000 UI/2 mL, une ampoule de 2 ml tous les 15 jours pendant deux mois, puis tous les deux mois. Attention par prudence, ne pas donner durant la période où le patient séjourne en pays ensoleillé.

La consommation calcique recommandée dans la population générale (1000 mg/j) est rarement atteinte par les patients drépanocytaires qu'il faut donc encourager à consommer des laitages, fromages, fruits secs et si possible, eaux minérales riches en calcium (Hépar®, Contrex®, Vittel®. . .).

4-Médicaments chélateurs du fer [179]

Un traitement chélateur doit être recommandé pour des patients ayant de multiples transfusions (plus de 20 culots reçus et/ou programme transfusionnel), une ferritinémie > 1000 µg/l et une IRM en faveur d'une surcharge en fer notable (> 150 µmoles/g de foie).Il faut réaliser un audiogramme et un bilan ophtalmologique avant le début du traitement.

Le traitement est habituellement interrompu lorsque la ferritinémie est < 500 µg/l.

5-Les règles hygiéno-diététiques

Elles doivent être spécifiquement expliquées et régulièrement répétées :

- boire abondamment; plus encore en cas d'effort, de forte chaleur, de fièvre, de diarrhée ou de vomissements;
- suppléments hypercaloriques et hyperprotidiques ;
- avoir un rythme de vie régulier, avec un sommeil suffisant, éviter les efforts intenses;
- ne pas s'exposer au froid;
- ne pas faire d'effort violent, de plongée en apnée, de séjours en altitude, de voyages en avion non pressurisé (au-dessus de 1500–2000 m);
- éviter le port de vêtement serré;
- avoir un suivi dentaire systématique (au moins une fois par an);
- ne pas consommer d'alcool ou de tabac;
- ne pas commencer un traitement par corticoïdes sans précaution (risque de déclencher une crise importante). Si indication formelle, faire auparavant un échange transfusionnel partiel.

VIII.8 Traitements de fond

1. Hydroxyurée [179, 180 et 181]

L'HU a fait la preuve de son efficacité, en entraînant une diminution du nombre de crises vaso-occlusives, de syndrome thoracique, des hospitalisations, des transfusions et probablement de la mortalité.

Le principal mécanisme d'action repose sur l'augmentation de l'HbF, qui s'intercale entre les molécules d'HbS et ainsi réduit leur polymérisation dans les globules rouges drépanocytaires.

L'action de l'HU est aussi en rapport avec la diminution de la leucocytose, la réduction de l'hyper adhésivité des globules rouges à l'endothélium, l'amélioration de la déformabilité des globules rouges et de la biodisponibilité du monoxyde d'oxygène.

a-Indications

Les patients drépanocytaires avec un des deux critères suivant :

- Crise vaso-occlusive au moins trois (03) hospitalisations dans une année
- Syndrome thoracique aigu grave
- L'anémie profonde chronique

Une étude tunisienne prospective et réalisée sur une période de 11 ans, nous indique sur la place privilégiée qu'occupe l'hydroxyurée dans la prise en charge des formes sévères de la drépanocytose. Mais la gravité potentielle des effets secondaires fait réserver l'hydroxyurée aux patients ayant une expression clinique de la maladie moyenne à sévère. Il n'existe pas actuellement de score objectif validé de sévérité, il faut tenir compte du retentissement fonctionnel et social de la maladie donc idéalement, la décision d'un traitement par l'hydroxyurée devrait être discutée collégalement.

b-Effets secondaires :

Ils peuvent être divisés en deux groupes :

- Effets secondaires relativement fréquents, mais rarement graves
 - La toxicité hématologique.
 - La toxicité dermatologique (modifications des phanères et ulcères cutanés)
- Effets secondaires graves mais rare avec effets sur la fertilité chez l'homme et risque tératogène mis en évidence chez l'animal, jamais chez l'homme.

c-Contre-indications

Elles sont très peu écrites et au nombre de deux : la grossesse et l'allaitement

Il faut bien prévenir le patient qu'on ne pourra juger l'efficacité du traitement qu'après six mois minimum. Le bilan au début du traitement est nécessaire :

- une NFS pré thérapeutique de référence récente,
- un dosage de HbF
- un ionogramme sanguin,
- un bilan hépatique.
- un spermogramme et conservation du sperme

d- Posologie

Initiale est de 1000 mg/j (soit deux gélules) pour un poids de 50 à 70 kg. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, il faut réduire la posologie de moitié. Une numération de la formule sanguine de contrôle à 2 et 4^{ème} semaines, puis aux mois 2,4 et 6, ensuite tous les trois mois.

La posologie est adaptée : soit pour être diminuée, dès que la numération de la formule sanguine objective une cytopénie significative, témoin d'une myélotoxicité, soit pour être augmentée, après trois mois.

La posologie quotidienne moyenne efficace varie entre 20 et 30 mg/kg et la posologie maximale est de 35 mg/kg.

e- Surveillance

Une fois la posologie optimale atteinte, on contrôle la NFS tous les trois mois, le dosage de l'HbF et des paramètres spécifiques de l'hémolyse deux à trois fois par an.

f-Appréciation de l'efficacité

Certains paramètres pré-thérapeutiques font prévoir une meilleure efficacité

- un pourcentage élevé d'hémoglobine F ;
- un nombre élevé de réticulocytes et de leucocytes.

Mais l'appréciation de l'efficacité se fait essentiellement sur des critères cliniques : diminution des crises vaso-occlusives (en nombre ou en intensité), amélioration de l'état général (notamment gain de poids fréquent). Sur le plan biologique, une augmentation du VGM, Hb, du pourcentage d'HbF et la diminution de l'intensité de l'hémolyse. Une dissociation de l'efficacité est possible ; le traitement doit être poursuivi en cas d'efficacité clinique même en l'absence de réponse biologique. Il faut donc insister sur le caractère théorique de ces complications ; sur le fait que la balance bénéfice–risque penche clairement en faveur de l'utilisation de ce traitement, à condition d'en respecter les indications et la surveillance.

2. Programme transfusionnel [182]

Il a pour objectif de maintenir l'hémoglobine S pré-transfusionnelle entre 30 et 50% selon les cas et a comme indications :

- ✓ La prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral en cas de programme débuté dans l'enfance ;
- ✓ La prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral;

Un programme transfusionnel chronique peut être discuté en cas de :

- récurrence de crises douloureuses fréquentes et échec ou contre-indication d'un traitement par hydroxyurée ;
- syndrome thoracique grave ou récidivant avec échec ou contre-indication d'un traitement par hydroxyurée;
- hypertension artérielle pulmonaire confirmée au cathétérisme ;
- l'insuffisance rénale chronique ;
- l'insuffisance cardiaque chronique ;
- l'accès d'insuffisance hépatique aiguë sur hépatopathie chronique ;
- l'ulcère de jambes rebelles ;
- la grossesse.

3. Transplantation médullaire

L'allogreffe de moelle osseuse des cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif de la drépanocytose à ce jour. [182]

Elle est réservée aux formes graves de drépanocytose et ne peut être proposée qu'en cas de donneur HLA identique issu de la fratrie. Ces indications et modalités faisant actuellement l'objet d'un consensus professionnel tout en relèvent de centres spécialisés, sont :

- l'existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non ;
- l'échec d'un traitement par hydroxyurée.[183]

L'objectif est d'éliminer les drépanocytes et leurs précurseurs en les remplaçant par des cellules souches pluripotentes de donneur AA ou AS qui permettront la production d'érythrocytes contenant une hémoglobine normale de manière à diminuer le taux général d'hémoglobine S. [184]

VIII. 9 Espoir thérapeutique

1. Une autogreffe de cellules provenant du patient drépanocytaire, transfectées par un gène anti-drépanocytaire.

Une nouvelle approche thérapeutique vient d'être explorée par une équipe de chercheurs californiens. Il s'agit cette fois d'une autogreffe de cellules provenant du patient drépanocytaire, cellules ayant au préalable été transfectées par un gène anti-drépanocytaire. Cette manipulation consiste donc à l'introduction *in vitro* dans les cellules souches du patient d'un gène désigné comme HBBAS3, qui code une bêta-globine protégée de la polymérisation pathologique observée au cours des crises drépanocytaires. Ces hématies ont donc des paramètres physiologiques améliorés, résistent notamment mieux à l'hypoxie, avec moins de déformations en faucille. Ces hématies présentent par ailleurs une durée de vie supérieure à celle des cellules drépanocytaires. Les premiers essais cliniques chez l'homme, en recourant à cette approche originale de thérapie génique, ont déjà été initiés dès 2014. [184]

Mais aussi un première allogreffe des propres cellules souches du patient modifiées par thérapie génique a été réalisé en septembre 2014 sur un adolescent atteint de drépanocytose, par une équipe dirigée par le Pr M.Cavazzana. Pour y parvenir, ils ont modifié ses propres cellules souches hématopoïétiques en y insérant, par le biais d'une mise en contact avec un lentivirus, qui sert de virus vecteur, pour le gène codant pour la production d'hémoglobine normale. Cette thérapie génique a permis à ce patient de produire de l'hémoglobine normale, à raison de 51,5 % de la totalité de l'hémoglobine produite, ce qui l'a libéré des échanges transfusionnels mensuels préalablement nécessaires. Si ces premiers résultats, très prévalables, étaient confirmés, ce type de thérapie génique pourrait devenir une thérapeutique curative pour les patients ne bénéficiant pas d'un donneur HLA compatible. [185]

2. Le traitement par l'érythropoïétine(EPO) recombinante [186]

Une thérapie nouvelle, qui en absence d'étude sur l'indication de l'érythropoïétine dans la drépanocytose ; aucune connaissance sur les indications ou les effets secondaires à long terme.

L'érythropoïétine permet cependant une remontée de l'hémoglobine surtout dans les anémies associées à une atteinte rénale, et dans les anémies aiguës dues à un accident hémolytique post-transfusionnel, une érythroblastopénie secondaire au parvovirus B19.

Par ailleurs, l'usage combiné de l'hydroxyurée et de l'érythropoïétine permettrait d'augmenter l'efficacité de l'hydroxyurée. Des injections d'érythropoïétine synthétique sont utilisées pour stimuler la production de globules rouges et soulager la fatigue. Cela dit, on connaît encore mal son impact à long terme en raison notamment des risques de baisse dangereuse du taux de cellules sanguines. Son usage pour les enfants drépanocytaires est d'ailleurs encore à l'étude.

3. Supplémentation orale en magnésium

Une supplémentation orale en magnésium diminue la déshydratation des érythrocytes au cours de la drépanocytose. En effet, le taux d'hémoglobine S et le cotransporteur K-Cl joue un rôle important dans la falciformation des hématies drépanocytaires,

Une étude franco américaine ouvre alors une nouvelle voie de recherche thérapeutique en montrant, *in vitro*, que le magnésium pourrait inhiber l'action de ce cotransporteur et favoriser ainsi l'hydratation des hématies par une supplémentation en pidolate de magnésium (Mag 2®) à la dose de 0,6 mEq/kg/j pendant 4 semaines.

Il faut donc envisager dès maintenant, la mise en route de protocoles cherchant à évaluer l'efficacité clinique éventuelle de ce traitement, éminemment moins coûteux et/ou toxique que l'hydroxyurée ou les transfusions répétées.



Conclusion et Recommandations

CONCLUSION

L'anémie hémolytique est la première maladie génétique dans le monde, nonobstant des avancés sur la recherche, la drépanocytose reste un problème majeur de santé public à cause notamment de sa fréquence élevée et de sa gravité clinique. L'anémie falciforme est présente au Maroc, dans la région préférentielle du Nord-Ouest.

C'est une maladie héréditaire, autosomique récessive due à une mutation ponctuelle entraînant le remplacement de la valine en thiamine et se caractérise par la synthèse d'une hémoglobine S anormale.

Cette dernière est à la base, d'une clinique marquée par des manifestations de crises vaso-occlusives très douloureuses et/ou par un syndrome anémique, et/ou par un syndrome infectieux. Mais aussi, par des douleurs abdominales et d'ulcères des jambes.

Le bilan hématologie est marqué par une anémie normochrome normo ou microcytaire permanente et par la présence au frottis sanguin d'hématies anormales pendant les crises drépanocytaire. Pour le bilan biochimique, les différentes techniques d'électrophorèses, l'HPLC, le dosage des LDH et de la ferritine sont les éléments préférentiels pour un meilleur suivi de la maladie.

Longtemps considéré comme une maladie infantile, l'adulte drépanocytaire préoccupe dorénavant les professionnels de la santé, du faite de la recrudescence des complications plus ou moins invalidantes et pourvoyeuses d'une grande morbi-mortalité. Parmi elles l'ostéo nécrose de la hanche et l'hémochromatose en sont les plus fréquentes.

Une prise en charge thérapeutique, multidisciplinaire, spécifique et axée sur trois pôles qui sont, la prévention des crises drépanocytaires, les traitements de fond classiques l'hydroxyurée, la transfusion sanguine et préférentiellement l'échange transfusionnelle et en dernier la prise en charge des complications par les différents spécialistes.

Par ailleurs, une surveillance clinique et biologique rythmée, rigoureuse du patient drépanocytaire aussi bien enfant qu'adulte, est primordiale eu égard à la diversité et à la gravité des complications possible de cette affection redoutable.

Des espoirs thérapeutiques ouvrent une perspective meilleure pour une prise en charge optimum et même à une guérison totale.

RECOMMANDATIONS :

Malgré des bons points obtenus, par la création des structures telles que le CHOP de Rabat, les autorités marocaines devront mettre en place des conditions scientifiques et techniques optimums pour un dépistage plus précoce de la population cible, à cause du caractère grave et de la fréquence élevée de la drépanocytose. Elles devront plus appuyer les associations, tout en organisant de larges campagnes d'informations et de sensibilisations à la drépanocytose.

Mais tout ceci ne peut se faire qu'à condition que la drépanocytose soit une priorité de santé publique au Maroc.

Les professionnels de santé pour leurs parts, devront savoir la diagnostiquer plus précocement et prodiguer une thérapeutique adéquate à un drépanocytaire. Mais aussi s'assurer la gestion correcte du dossier médical, un élément capital qui présente des atouts considérables aux services du médecin traitant, du patient et de l'administration. En *grosso modo*, ils doivent informer, éduquer et sensibiliser la population sur la drépanocytose.



RESUME

Titre : Drépanocytose : Aspects Cliniques et thérapeutiques.

Auteur : Nkolo Agongo Christ Lionel

Rapporteur : Pr Kamal Doghmi

Mots-Clés : Drépanocytose- hémoglobine S-caractéristiques cliniques - complications chroniques-traitements

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue dans le monde. C'est une anomalie quantitative et structurale de l'hémoglobine, due à la synthèse d'une hémoglobine S anormale. Chez l'adulte, l'anémie falciforme est une maladie hémato-vasculaire, systémique, qui peut éventuellement toucher l'ensemble des organes.

L'objectif de notre travail est de rapporter, à travers quatre observations des cas de drépanocytoses colligées dans le service d'hématologie clinique de HMIMV. Puis nous évaluerons les différents aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la drépanocytose avec une revue exhaustive de la littérature afin de faire le point sur les données actuelles.

Les caractéristiques cliniques de cette pathologie à l'âge adulte à travers ces quatre cas, sont celles notamment, des complications qui se manifestent de manière aigue ou chronique. Dans les complications aiguës, on distingue la crise vaso-occlusive qui est à la base de la majorité des hospitalisations et qui doit être traitée rapidement. De même, pour le syndrome anémique qui est une autre forme aigue. Mais la véritable urgence reste le syndrome thoracique aigue qui est parfois fatal et donc doit être prévenu, dépisté et traité précocement. Les complications chroniques quant à elles sont aussi fréquentes, elles doivent être dépistées le plus tôt possible, afin de tenter de les interrompre ou de retarder leur évolution, elles touchent, notamment : les os, reins... La mise en place d'un traitement de fond par les échanges transfusionnel ou par l'hydroxyurée, reste d'actualité bien que de l'espoir renait avec des nouvelles thérapies géniques.

ABSTRACT

Title : Sickle Cell Disease: clinical aspects and treatment.

Author : Nkolo Agongo Christ Lionel

Supervisor : Pr Kamal Doghmi

Keywords : sickle cell anemia - hemoglobin S - clinical features - chronic complications-treatment

Sickle cell disease is the most common genetic disease in the world. This is a quantitative and structural abnormality of hemoglobin due to the synthesis of an abnormal hemoglobin S. In adults, sickle cell anemia is a systemic hemato-vascular disease, which can eventually affect all organs.

The aim of our work is to provide, through the history of four sickle cell patients, cases collected in the Clinical Hematology service of the Military Hospital, Mohamed V. We will then evaluate the different epidemiological, clinical and therapeutic aspects of sickle cell disease, with a comprehensive literature review to take stock of the current data.

The clinical features of this disease in adulthood through these four cases are mainly acute or chronic complications. In acute complications, there are the vaso-occlusive attacks which are the basis for the majority of hospitalizations and must be treated quickly, as well as the anemic syndrome which is another acute form. But the real emergency remains acute chest syndrome, which is sometimes fatal and therefore must be prevented, detected and treated early. Chronic complications are also very frequent, and they must be detected as early as possible, in an attempt to disrupt or delay their development. They affect bones, kidneys, etc ... The establishment of a basic treatment by blood transfusion or with hydroxyurea, is still relevant, although new gene therapies are looking promising.

ملخص

العنوان: مرض فقر الدم المنجلي : المعطيات السريرية والدوائية

من طرف: نكوبوا غونغو كريست ليونيل

المقرر أستاذ كمال الدغمي

الكلمات الأساسية: مرض فقر الدم المنجلي . الهيمولوجلين S . المميزات السريرية .

المضاعفات المزمنة العلاجات .

فقر الدم المنجلي هو لمرض الوراثي الأكثر انتشارا في العالم هو راجع إلى خلل غددي وتركيب في الهيموغلوبين، حيث يتم تركيب هيموغلوبين S في عادي . عند الإنسان البالغ فقر الدم المنجلي هو مرض عروق ودم يهاجم الجسم كله، ويمكنه مس جميع أعضاء الجسم .

يهدف هذا العمل إلى تسجيل حالات فقر الدم المنجلي التي تم تجميعها في مصلحة أمراض الدم في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط، تم تحليل مختلف الجوانب في علم الأوبئة، والجوانب السريرية والدوائية لمرض فقر الدم المنجلي مع مراجعة دقيقة للمعلومات العلمية للوقوف على المعطيات الحالية .

إن المميزات السريرية لهذا المرض عند الرجل البالغ هي مميزات المضاعفات التي تظهر بشكل حاد أو مزمن من المضاعفات الحادة نذكر أزمة الألم الحاد التي تشكل أكثر الحالات التي تستدعي الاستشفاء ومعالجتها بسرعة، هذا كما بالنسبة لفقر الدم الحاد، إلا أن لحالة الأكثر استعجالا تبقى متلازمة الصدر الحادة الذي يجب رصده وتشخيصه مبكرا، المضاعفات المزمنة هي ليست بالنادرة حيث يجب الكشف عليها عاجلا من أجل الحد من تطورها، هاته الأخيرة يمكن أن تحل بالعظم بالتدي إرخ، يعتبر تبديل الدم الهيدروكسي يوريا الحل الأمثل لهذا النوع من الأمراض في انتظار اكتشاف أدوية العلاج الجيني التي لها أمل في شفاءه .

A decorative graphic consisting of a vertical blue line on the left and a horizontal blue line above a light blue rounded rectangular box. To the left of the vertical line is a grid of colored dots in shades of light blue, dark blue, and purple, arranged in a pattern that tapers to the left.

Bibliographie

- [1] **Modell B, Darlison M. Global.** Epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ **2008**;86(6): 480–7.
- [2] **United Nations.** Sickle cell anaemia. In: 63rd General assembly plenary; **2008**,
- [3] **S. Couderette.** Prise en charge ambulatoire d'une pathologie chronique rare, la drépanocytose : place et rôle du médecin traitant à partir d'un questionnaire patient. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine le **28 novembre 2012**.
- [4] Conférence générale de l'UNESCO, 34e session, **Paris 2007**, Document d'information, informations relatives à la mise en œuvre de la résolution 33 C/22 « La drépanocytose, Une priorité de santé publique ».
- [5] **Beyeme O, Chiabi A.** Physiopathologie et clinique de la drépanocytose chez l'enfant. Clinics in Mother and Child Health. **2004** ; 1 (1) : P37-42
- [6] **Labie D, Wajcman H.** Biologie de l'hémoglobine S. Epidémiologie et génétique. Physiopathologie. Biologie clinique. Diagnostic anténatal. In : La Maladie Drépanocytaire. Editions Sandoz. Paris, **1984**. p14-63.
- [7] **Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, et al.** Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med **1994**;330:1639–44.
- [8] **Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval , et al.** Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. Haematol J **2002**;3:56–60.
- [9] **Pauling L ,Itano HA , Singer Sj , Wells IC.** Sickle Cell Anemia , a molecular disease. Science .**1949**;110:543
- [10] **Neel JV.** The inheritance of Sickle Cell Anemia .Science.**1949**;110:64

[11] **L. Hessissen, M. Harif**

Quelles nouveautés dans la thalassémie mise au point spécialisée Société Marocaine d'Oncologie et Hématologie Pédiatrique. Annales de Médecine et therapeutqe Amethe. **janvier 2010** ; Volume 2, N° 1 : 14 – 24

[12] **Agnès Lainé (CEMAF)**

<http://www.uraca.org/drepanocytose/interview-02.htm> *Cet entretien a d'abord été publié dans le numéro 876 de février 2012 de la Revue du praticien médecine générale.*

[13] **Marin et al. B.C.E.1999**

[14] **Lehmann H.** Sickle-cell trait in Southern India. The British Medical Journal **1952**; 1:404-405

[15] **Clegg JB, Weatherall DJ.**

Thalassemia and malaria: new insights into an old problem. Proc Assoc Am Physicians **1999**; 111(4):278– 82.

[16] **Gormley M.** It's in the blood. The varieties of Linus Pauling's work on hemoglobin and sickle cell anemia. MS thesis submitted to Oregon State University, pp. 196, **2003**

[17] **Gladwin MT.** Current and Future therapies of Sickle Cell Anemia : Historical Perspective .Hematology **2008**.

[18] **CREDOS** Module de formation à la prise en charge de la drépanocytose au Mali. **Mars 2005**.

[19] **V Thuilliez , V Ditsambou, J.R Mba et al.** Sickle-cell disease in children in Gabon Archives de Pédiatrie Volume 3, Issue 7, **July 1996**, Pages 668–674

- [20] **L. Hessissen, M. Harif** Quelles nouveautés dans la thalassémie mise au point spécialisée Société Marocaine d'Oncologie et Hématologie Pédiatrique www.smhop.org.ma ANNALES DE MEDECINE ET DE THERAPEUTIQUE AMETHER. **janvier 2010** ; Volume 2, N° 1 : 14 – 24
- [21] **Thiollier AF, Bellony M.** La drépanocytose. Cahier de pécultrice **2009** ; 45 :22-24
- [22] Les maladies à l'échelle mondiale Impact des maladies dans le monde ; a) La drépanocytose :
http://tpe-adam-antoine-max.over-blog.com/pages/I_Les_maladies_a_lechelle_mondiale-6320562.html
- [23] **Harif M, Khattab M, Hessissen L.** Etat des lieux de l'hématologie et l'oncologie pédiatrique au Maroc. www.smhop.org.ma (consulté en ligne le 7/12/2010)
- [24] **Fatima Zohra HOUSSAINI** La Drépanocytose : de la physiopathologie à l'attitude thérapeutique. These en etde Pharmacie rabat n 96P **2011**
- [25] **M. M. Abderraihm.** La Drépanocytose chez l'enfant au service de pédiatrie à l'hôpital AL FARABI OUJDA (Etude de 07 cas et revue de la littérature).Thèse de médecinele**13/05/2013**
- [26] **Serjeant Gr, Serjeant Be.** Distribution of sickle cell disease. In: Serjeant GR, Serjeant BE, editors.Sickle cell disease. Oxford: Oxford University Press; **2001.** p. 16-30.

- [27] Les comptes-rendus de l'Académie des sciences américaine (PNAS) **le 11 mai 2015** : Par les chercheurs du MIVEGEC - IRD/CNRS/Université de Montpellier, de UMMISCO -IRD/Université Cadi Ayyad de Marrakech/Université Cheikh Anta Diop de Dakar/Université Gaston Berger de Saint-Louis/Université Pierre et Marie Curie - Paris 6/Université de Yaoundé I/Hanoi University of Science and Technology , du CIRMF - Gabon et de l'Université de Californie (UCI).
- [28] **Ronald L. Nagel, Dominique Labie** La résistance innée au paludisme due aux anomalies de l'hémoglobine Volume 8, numéro 6, Novembre - Décembre **2003**
- [29] La drepanocytose une protection contre le paludisme
http://tpeadamantoinemax.overblog.com/pages/VI_La_drepanocytose_une_protection_contre_le_paludisme-6320667.html
- [29] OMS. Répartition mondiale du paludisme , **2009**. URL : http://www.who.int/Malaria/publications/country_profiles/2009/en/index.html.
- [30] Illustration Rofsed <http://www.rofsed.fr/drepanocytose/dou-vient-elle/>
- [31] **C.F. MOUSSODJI** L'hémoglobinoses S : Épidémiologie et Exploration biologique. Expérience du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV thèse **2015**
- [32] **Chabi Ilougbade O. T. Tatiana Z. Ouzzif C** : Étude de Cohorte réalisée au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V Faculté de Médecine et Pharmacie Rabat année :**2014**

- [33] [globinhttps://therapiegeniqueetbetathalassemie.wordpress.com/2012/03/01/schema-de-lhemoe/](https://therapiegeniqueetbetathalassemie.wordpress.com/2012/03/01/schema-de-lhemoe/)
<http://svtcolin.blogspot.com/2011/11/hemoglobine-resume-fiche-nuls.html>
- [34] **Pouiré Yamego.** Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha-thalassémie au centre médical Saint Camille de Ouagadougou. **Thèse 2009.**
- [35] **A. Raisonier** Université Pierre et Marie Curie Structures fonctions ; Objectifs au cours de Révisions Biochimie, PCEM2 Révisions Biochimie métabolique **2002 – 2003**
- [36] **Niangoran S T.** Mode de transmission de la drépanocytose. Schéma récapitulatif. Tableau : Girot, Bégué et Galacteros, Classification et désignation des principaux syndromes drépanocytaires **2003**
- [37] <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item31/site/html/iconographie3.html>
- [38] www.chups.jussieu.fr
- [39] **P. Renaudier** Physiopathologie de la drépanocytose Sickle cell pathophysiology Transfusion Clinique et Biologique Volume 21, Issues 4–5, November 2014, Pages 178–181 XIe congrès SFVTT - **2014**
- [40] **Tiendebeogo Tégawendé Justin.** Prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs chez [...] Université de Ouagadougou **2012-2013**
THESE N° 016

- [41] **Pierre Aubry**, Médecine tropicale, diplôme de l'océan indien. Hémoglobinoses Actualités **2014**
- [42] **Edelstein SJ, Telford JN, Crepeau RH**. Structure of fibers of sickle cell hemoglobin.
Proc Natl Acad Sci USA 1973; 70 : 1104-7r Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le **13/10/2014**
- [43] **Shafer F.E., Hasting C., Vichinsky E.P.** *The pathophysiology of sickle cell disease: factors contributing to variable severity*. Int J Pediatr Hematol Oncol **1994**; 1 : 359-78
- [44] **Elion J, Brun M, Odievre MH, Lapoumeoulie CL, Krishnamoorthy R**. Vaso-occlusion in sickle cell anemia: role of interactions between blood cells and endothelium. Hematol J **2004**; 5(suppl3):S195-8.
- [45] **Bunn HF**. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* **1997** 337: 762-9.
- [46] **Cartron JP, Elion J**. Erythroid adhesion molecules in sickle cell disease: effect of hydroxyurea. Transfus Clin Biol **2008**; 15:39-50.
- [47] **D. Labie, J. Elion** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC-Hématologie 2 (**2005**) 220-239
- [48] **Larcher V.F, Wyke R.J, Davis L R, et al.** Defective yeast opsonisation and functional deficiency of complement in sickle cell disease. Arch Dis Child. **1982**, 57, 343-346
- [49] **Van-Wijgerden J.A.** Clinical expression of sickle-cell anemia in the newborn. South. Med. J., 76: 477-480, **1983**.

- [50] **Galacteros F.** Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. Bull. Soc. Pathol. Exot., 94: 77-79, **2001**.
- [51] **Ndonf Allogo** La drépanocytose à l'officine : Dispensation du SIKLOS® et éducation thérapeutique These présentée et soutenue publiquement Le mardi 18 septembre **2012**.
- [52] **Jacob E, et al.** Are there phases to the vaso-occlusive painfulepisode in sicklecell disease, J Pain Symptom Manage **2005**;29:392-400.
- [53] **V.White** Pfizer announces enrolment of first patient in Phase 3 trial in sickle cell disease **24 June 2015**
<http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/32708/news/industry-news/pfizer-announces-enrolment-of-first-patient-in-phase-3-trial-in-sickle-cell-disease/>
- [54] **VAN BEERS EJ,et al.** Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphineduring vaso-occlusive crisis in sicklecelldisease, a randomizedcontrolled trial. Am J Hematol **2007**;82: 955-60.
- [55] **MukisiMukaza Martin** Contribution à l'étude de l'ostéonécrose drépanocytaire de la tête fémorale de l'adulte Epidémiologie, diagnostic et traitement Faculté de Médecine, ULB Thèse de Doctorat en Sciences Médicales **2009-2010**
- [56] **Guedj F.** Lésions ostéoarticulaires au cours de la drépanocytose.
Thèse pour le Doctorat en Médecine (diplôme d'état), Université Paris VII, n°206, pp. 64, **1990**.

- [57] **Lionnet F, Bachmeyer c, Sloma I, Rossier A, Thioliere B, Maier M, et al.** Tuberculosis in adult patients with sickle cell disease. *J Infect* **2007**;55:439-44.
- [58] **Zaïen** Drépanocytoses et complications pulmonaires Pulmonary complications of sickle cell disease d'après la communication de B. Maître1 *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 89-91.
- [59] Arturo J Martí-Carvajal **Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease** Editorial Group: Cochrane CysticFibrosis and GeneticDisordersGroup. Published Online: 6 MAR 2015 Assessed as up-to-date: **6 MAR 2015** DOI: 10.1002/14651858.CD006110.pub4
- [60] **E. Charbonney**, Drépanocytose : syndromes thoracique aigu et de détresse respiratoire. De la pathophysiologie au traitement *Rev Med Suisse* **2006**
- [61] Développement et Santé *Revue internationale de perfectionnement médical et sanitaire Spécial drépanocytose*. Numéro 182, **2006**.
- [62] **Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V.** Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* **2002**;42:37–43.
- [63] **Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al.** A Hemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* **2011**;365:44-53.
- [64] **Castellino SM, Combs MR, Zimmerman SA, Issitt PD, Ware RE.** Erythrocyte autoantibodies in paediatric patients with sickle cell disease receiving transfusion therapy: frequency, characteristics and significance. *Br J Haematol* **1999**; 104:189–94.

- [65] **K. Yazdanbakhsh.** Mechanisms of sickle cell alloimmunization *Transfusion Clinique et Biologique* Volume 22, Issue 3, **August 2015**, Pages 178–181
- [66] **J.-B. Arlet , P. Bartolucci , A. Habibi , J.-A. Ribeil , K. Stankovic , F. Lionnet , Gredda.** L'anémie chez le patient drépanocytaire adulte. *La Revue de médecine interne* 30S (2009) S319–S322. and future. *Lancet Neurol* **2006** ; 5 : 501-12.
- [67] **Ballas SK, Marcolinna J, Dover GJ, Barton FB.** activity in patients with sickle cell anaemia before and after treatment with hydroxyurea. *Br J Haematol* **1999**;105:491–6.
- [68] **I. Tazi** Unité d'hématologie, département de médecine, centre hospitalier régional de Beni-Mellal, Beni-Mellal, Maroc *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2010) **23**, 82—83
- [69] **Maud Cazenave, Bérengère Koehl, Dominique Nochy et al** Spectrum of renal manifestations in sickle cell disease *.nephro.* **29/01/14** .07.366
- [70] **Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ.** Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: present and future. *Lancet Neurol* **2006** ; 5 : 501-12.
- [71] **Bernaudin F, Freard F, Verlhac S, et AL.** Analyse finale de l'étude prospective, multicentrique concernant les fonctions cognitives du jeune drépanocytaire: relation avec les données biologiques et neuroradiologiques (PHRC 95). *Hématologie* **2000** ; 6

- [72] **Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP.** Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet* **2001**; 357: 1656-9.
- [73] **Driscoll M, Hurlet A, Styles L, et al.** Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* **2003**; 101: 2401-4.
- [74] **Hoppe C, Klitz W, Chengs S, ET al.** Gene interactions and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Blood* **2004**; 103:2391-6.
- [75] **Bernaudin F, et al.** Efficacité de l'exploration précoce par Doppler transcrânien dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux: expérience monocentrique d'une cohorte d'enfants drépanocytaires dépistés néonatal. *Hématologie* **2007** ; 13(Suppl. 2) : 29 ; (abstract 03-27).
- [76] **Verlahe S, Bernaudin F, Brugieres P.**
Doppler transcrânien couleur chez les enfants drépanocytaires. *J Radiol* **2003** ; 84 : 131-8
- [77] **Dreyer Dreyer, Z.** Cerebrovascular disease in sickle cell disease. In D. Basow (Ed.), *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate **2011**
- [78] [115]. **Burch-Sims GP, Matlock VR.** Hearing loss and auditory function in sickle cell disease. *J Commun Disord* **2005** ;38:321-9.
- [79] **Stuarta, Jones SM, Walker LJ.** Insights into elevated distortion product otoacoustic emissions in sickle cell disease: comparisons of hydroxyurea-treated and non-treated young children. *Hear Res* **2006**;212:83-9.
- [80] **Suell MN, Horton TM, Dishop MK, Mahoney DH, et al.** Outcomes for children with gallbladder abnormalities and sickle cell disease. *J Pediatrics* **2004**;145:617-21.

- [81] **Curro G, Meo A, Ippolito D, Pusiol, et al.** Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or Delayed cholecystectomy? *Ann Surg* **2007**;245:126-9.
- [82] **F. Lionneta et al.** La Revue de médecine interne Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte *Guidelines for management of adult sickle cell disease* 30S (2009) S162–S223
- [83] **Habibi A, Bachir D, Godeau B.** Complications aiguës de la drépanocytose.
- [84] **Banerjee S, Owen C, Chopra S.** Sickle cell hepatopathy. *Hepatology* **2001**; 33:1021.
- [85] **Irizarry K, Rossbach HC, Ignacio JR, et al.** Sickle cell intrahepatic cholestasis with cholelithiasis. *PediatrHematolOncol* **2006**; 23:95.
- [86] **Berry PA, Cross TJ, Thein SL, et al.** Hepatic dysfunction in sickle cell disease: a new system of classification based on global assessment. *Clin GastroenterolHepatol* **2007**; 5:1469.
- [87] **Amadou Kassogué, et al.** Aspect cliniques et thérapeutiques du priapisme au CHU Gabriel Touré : étude de 36 cas Clinical and therapeutic aspect of priapism at CHU Gabriel Touré : *The Pan African Medical Journal*. **2014**; 17: 286.
- [88] **Dossou-Dogass E.** Manifestation osseuses de la drépanocytose: à propos de 19 cas cliniques.
Thèse Université de Paris Nord, n°11, pp. 130, **1986**.
- [89] **Carayon A., Doury P., Pattin S., Zimmer C.** Les manifestations ostéo-articulaires des drépanocytoses. *Ann. Med. interne*, 122: 419-426, **1971**.

- [90] **Cabannes R., Sangare A., Garnier E., Kiple-Faget P., Abissey S.** Physiopathologie de la drépanocytose. *Méd. Afr. Noire*, 26: 277-284, **1981**.
- [91] **Catonné Y., MukisiMukasa M., Rouvillain J.L., Ribeyre D.** Manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose. *Maîtrise Orthopédique*, 135: 24-28, **2004**.
- [92] **J. Pediatr.,Koren A., Garty I., Katzuni E.**
Bone infraction in children with sickle-cell anemia. *Eur.* 142: 93-97, **1984**.
- [93] **Georges JB, De Ceulaer K.** Actualités des manifestations rhumatologiques des hémo-globinopathies. *Revue de Rhumatologie et Maladies Ostéoarticulaires* 2003; 70:157-61
- [94] **Saborio P, Scheinman JI.** Sickle cell nephropathy. *J AmSocNephrol* **1999** ; 10 : 187-192
- [95] **Hernigou P, BernaudinF ,Reinert P , Kuentz M , Vernant JP .** Bone marrow transplantation in sickle cell disease; effect on osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* ; 79-A , 1726-30
- [96] **Hernigou P, Allain J, Bachir D, Galacteros F.** Abnormalities of the adult shoulder due to sickle cell osteonecroses during childhood. *Rev Rhum Engl Ed* **1998**;65:27-32.
- [97] **Tobossic .**A propos de 16 cas d'ostéonécrose de la tete fémorale chez les drépanocytaires observés au Centre National Hospitalier et Universitaire de cotonou. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Montpellier ; **1979**

- [98] **Hernigou Ph., Zilber S., Filippini P., Mathieu G., Poignard A., Galacteros F.**
Total hip arthroplasty (THA) in adult osteonecrosis is related to sickle cell disease. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 466: 300-308, **2008b**.
- [99] **MukisiMukaza M., Bashoun K., Manicom O., Alexis C., Donkerwolcke M., Burny F.** Treatment of sickle cell disease's hip necrosis by core decompression: A prospective case-control study. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, 95: 498-504, **2009d**.
- [100] **Ph. Collet.** Manifestations ostéoarticulaires des anémies. Encyclopédie médicochirurgicale.14-027-A-10 Bibliographie-webographie 87
- [101] **Habermann E.T., Grayzel A.I.**
Bilateral total knee replacement in a patient with sickle-cell disease.
Clin. Orthop., 100: 211-215, **1974**.
- [102] **Ebong W.W.** Pathological fracture complicating long bone osteomyelitis in patients with sickle-cell disease. *Pediatr. Orthop.*, 6: 177-181, **1986**.
- [103] **L. Soufi, M. Znaiber, J. Hachim et al,** P-235 – Drépanocytose et atteintes rénales Hopital d'enfants Abderrahim-El-Harouchi, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc Archives de Pédiatrie Volume 22, Issue 5, Supplement 1, **May 2015**, Pages 292–293 Hors série 2 : Congrès des Sociétés de Pédiatrie
- [104] **Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF.** Glomerular involvement in Adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* **2006**;17:2228-35.
- [105] **Saborio P, Scheinman JI.** Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **1999**;10:187-92.

- [106] **Jan C. ter Maaten et Fatiu A** Sickle Cell Disease Arogundade Comprehensive Clinical Nephrology, Chapter 51, 601-612
- [107] **CummingV, Ali S, Forrester T, Roye-Green K, Reid M.**Asymptomatic bacteriuria in sickle cell disease: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* **2006**;6:46.
- [108] **Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD.** Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2010**; 8:483.
- [109] **Hankins JS, Smeltzer MP, McCarville MB,** et al. Patterns of liver iron accumulation in patients with sickle cell disease and thalassemia with iron over load. *Eur J Haematol* **2010**; 85:51.
- [110] **Ghugre NR, Wood JC.** Relaxivity-iron calibration in hepatic iron over load: probing under lying biophysical mechanisms using a Monte Carlo model. *MagnReson Med* **2011**; 65:837.
- [111] **Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN,** et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* **2014**; 312:1033.
- [112] <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/management-sickle-cell-disease.htm> (Accessed on **September 30, 2014**).
- [113] **Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A,** et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol***2006**;**134**:109-15.
- [114] **Haupt HM, Moore GWet al.** The lung in sickle cell disease. *Chest* **1982**;**81**:332-7.

- [115] **Aquino SL, Gamsu G, Fahy JV, Claster S, Embury SH, Mentzer WC, et al.** Chronic pulmonary disorders in sickle cell disease: findings at thin-section CT. *Radiology* **1994**;193:807-11.
- [116] **Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G.** Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Respir J* **1998**;12:1124-9.
- [117] **Gerry JL, Bulkley BH, Hutchins GM.** Clinicopathologic analysis of Cardiac dysfunctioning 52 patients with sickle cell anemia. *AmJCardiol* **1978**;42:211-6.
- [118] **N.Hammoudi et al** **Left atrial volume is not an index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with sickle cell anaemia** **Archives of Cardiovascular Diseases** **Volume 108, Issue 3, March 2015, Pages 156–162**
- [119] **Martin CR, Johnson CS, Cobb C, Tatter D, Haywood LJ.** Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* **1996**;88:428-32.
- [120] **CovitzW, Espeland M, Gallagher D, HellenbrandW, Leff S, Talner N.** The heart in sickle cell anemia. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). *Chest* **1995**;108:1214-9.
- [121] **Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, et al.** Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol* **2006**;134:109-15.
- [122] **Brit. J. Haematol. Et al.** The emerging understanding of sickle cell disease. 112: 3-18, **2001**.
- [123] **Cackovic M.,** Legulceration in sickle cell patient. *J. Am. Coll. Surg.*, 187: 307-309, **1998**.

- [124] **Halabi-Tawil M, Lionnet F, Girot R, Bachmeyer C, Lévy PP**, Sick cell leg ulcers: a frequently disabling complication and a marker of severity. *Br J Dermatol* **2008**; **158**:339-44.
- [125] **M. Ndiaye et al.** Ulcères de jambe au cours de la drépanocytose : étude rétrospective de 40 cas Leg ulcers in sickle cell disease: A retrospective study of 40 cases *Annales de dermatologie et de vénéréologie* **le 12 janvier 2016** **143**, 103—107
- [126] **Kato GJ, et al.** LDH as a biomarker of hemolysis is associated with nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* **2006**; **107**:2279-85.
- [127] **Chaine B, Neonato MG, Girot R, Aractingi S.** Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Arch Dermatol* **2001**; **137**:467-70.
- [128] **Héritier-Augé F.**, Ce mal invisible et sournois, *Revue Autrement*, n° 130, p.148. Josset-Raffet E, et al. La trajectoire corporelle et psychique de la douleur chez l'enfant atteint de drépanocytose. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* Available online **2 March 2016 (2016)**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurenf.2016.01.003>
- [129] **Anie KA.** Psychological complications in sickle cell disease. *Br J Haematol* **2005**; **129**:723–9.
- [130] **Medecine integrée La Drépanocytose**
<http://www.medecine-integree.com/drepanocytose/#.VvgUEOLhDIU>

- [131] **Leborgne-Samuel Y, Janky E, Vendittelli F.** Drépanocytose et grossesse: revue de 68 observations en guadeloupe. Travail original. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* **2000**; 29: 86-93
- [132] **Marti-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G, Martí- Peña AJ.** Interventions for treating painful sickle cell crisis during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006786
- [133] **Emmanuelle Pettit .**Problèmes posés par la survenue d'une grossesse chez une patiente porteuse d'un syndrome drépanocytaire majeur Présentée et soutenue publiquement le **12 avril 2013**
- [134] Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. United Kingdom Medical Eligibility Criteria (UKMEC) for combined oral contraceptive use. London: FSRH; 2009 [<http://www.ffprhc.org.uk/pdfs/UKMEC2009.pdf>]
- [135] **Manchikanti GA, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF.** Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2007**;(2):CD006261.
- [136] **Hyder O, Yaster M, Bateman BT, Firth PG.****Surgical procedures and outcomes among children with sickle cell disease.**
Anesth Analg. **2013** Nov;117(5):1192-6. doi:
10.1213/ANE.0b013e3182a44d74.
- [137] **Kiryluk K, Jadoon A, Gupta M, Radhakrish J.** Sickle cell trait and gross hematuria. *Kidney Int* **2007**; 71:706-10.
- [138] **Livre Sickle Cell Disease : Clinical Features and Management**Yogen Sauntharajah et Elliott P. Vichinsky *Hematology: Basic Principles and Practice*, Chapter 40, 548-572.e5

- [139] **Henri Wajcman** Diagnostic et dépistage de la drépanocytose, Service de biochimie, Inserm U468, hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex ; **2004** : 54.
- [140] **Gérard S.** Anémies hémolytiques congénitales par anomalies de l'hémoglobine. In : *Hématologie Clinique et Biologique*. Ed. *Arnette* **2000**, p61– 8.
- [141] **Balédent F.** Diagnostic biologique de la drépanocytose www.ledamed.org/IMG/doc/doc-10905.doc ; **2012**.
- [142] **Razafimpanana N.** Attitudes thérapeutiques chez les drépanocytaires à la clinique infantile de CEN.HO.SOA. [Thèse Médecine]. Madagascar. Université d'Antananarivo, Faculté de médecine d'Antananarivo ; **2005**
- [143] **Lissoir et al.** Électrophorèse des protéines sériques : comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys® (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys® (Sebia) Laboratoire de biologie clinique, service de biochimie médicale, cliniques universitaires Saint-Luc.
- [144] **Basset P, Beuzard Y, Garel MC, Rosa J .** The isoelectric focusing of human hemoglobins and it's applications to screenig to the Characterization of seventy variants, and to study of modified fractions of normal Hemoglobins. *Blood* **1978**; 51:971-
- [145] **S. Bouhsaina, A.Damia, M. Rabhib, K. Doghmi, M. Mikdameb et al.** Le récepteur soluble de la transferrine: Intérêt dans le diagnostic de la carence martiale *Revue Francophone des Laboratoires* Volume 2006, Issue 386, **November 2006**, Pages 55–58.
- [146] **Elsevier Masson SAS** protocoles en anesthésie obstétricales **2010**.

- [147] **M. Kassis, F. Galacteros, C. Ferec, M. Delpech.** Place du conseil génétique en médecine foetale. EMC - Pédiatrie **2005** ; 2 (1) : 116-150.
- [148] **United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization**
Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture
Le conseil génétique CIP/BIO/95/CONF.002/4 Paris, **15 décembre 1995**
Originale : anglais <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001323/132341f.pdf>
- [149] **Organisation mondiale de la santé, Rapport du secrétariat.** La drépanocytose ; w.w.w. OMS .net ; 59^e assemblée mondiale, 9/2006.
- [150] **Ouakasse** .Drépanocytose homozygote chez l'enfant à l'hôpital de Tanger à propos de 10 cas Thèse N°:84 **2015** Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat
- [151] **F. Lionnet a,*,b, J.-B. Arlet c,d, P. Bartolucci et al.** La Revue de médecine interne 30S (2009) S162–S223 Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte pour le groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (GREDA)
- [152] **Knight Madden Kirkpatrick M, Haynes J, Bass** Cochrane database systematic review **2012** 13. JB.
- [153] **J. Machado RF and al.** Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. - Blood - **July 28, 2011**; 118 (4); 855-64
- [154] **Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, et al.** Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. Blood **2000**;95:78–82.

- [155] **Dahyot-Fizelier**, Le Congrès Médecins. Conférence d'actualisation © 2012 Sfar. Tous droits réservés. Gestion du risque infectieux chez le Splénectomisé.
- [156] **F. Galacteros** Hôpital Henri Mondor, Centre de la drépanocytose, 94000 Créteil, France. E-mail :centre. drepanocytose@hmn.ap-hop-paris.fr
Manuscrit n°2298/drépano 5.Journée "Drépanocytose et b-thalassémie", Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris, France.
- [157] Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK. 2008: <http://www.sicklecellsociety.org/CareBook.pdf>.
- [158] **Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al.** Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288–94.
- [159] <http://medecinetropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf> Mise à jour le 07/01/2012
- [160] **Haute Autorité de Santé** - Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. *HAS / Service des recommandations professionnelles*; Septembre 2010
- [161] **Béton DL, Raymond L, Thompson C, et al.** Acute phase reactants in sickle cell disease. *J Pediatr* 1989;115:99-102.
- [162] **Giroit R, Begue P, Galacteros F, Eds Quinet B, Mary P, Begue P.** Les complications ostéo-articulaires de la drépanocytose chez l'enfant. In: La drépanocytose. Paris: John Libbey-Eurotext; 2003.

- [163] **Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al.** Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* **1991**;325:1476–81.
- [164] **Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, et al.** Femoral head a vascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging and clinical findings. *Radiology* **1987**;162:709-15.
- [165] **Josset-Raffet E, et al.** La trajectoire corporelle et psychique de la douleur chez l'enfant atteint de drépanocytose. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* (**2016**), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurenf.2016.01.003>
- [166] **Moustapha Ndiaye *, Adjaratou Dieynaba Sow, Anna Modji Basse, et al.** CHU Fann, neurologie, Cheikh Anta Diop, Complications neurologiques de la drépanocytose 5035 Dakar, Senegal
- [167] **Okomo U, Meremikwu MM** Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people With sickle cell disease. - *Cochrane Database Syst Rev* - **January 1, 2015; 3 ()**;
- [168] **Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M.** Out come of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* **2004**;103:1278–85.
- [169] **Noizat-Pirenne F.** Transfusion et drépanocytose : axes d'optimisation de la sécurité transfusionnelle. *Transfusion Clinique et Biologique* (**2014**), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2014.03.005>

- [170] **F. Ankouane, D. Noah Noah, M.M. Atangana et al.** Seroprevalence of hepatitis B and C viruses, HIV-1/2 and syphilis among blood donors in the Yaoundé Central Hospital in the centre region of Cameroon *Transfusion Clinique et Biologique* Available online **11 January 2016**
- [171] **J. S. Bougar, S. Ouadghiri, N. Benseffaj** et al, Amélioration de la gestion des produits sanguins labiles, des demandes de sang et des analyses pré-transfusionnels au service de transfusion sanguine et d'hémovigilance à Rabat *Transfusion Clinique et Biologique* Volume 22, Issue 4, **September 2015**, Pages 242. Résumés congrès de la SFTS septembre 2015 - n°4
- [172] **J. Chirurgie au cours de la drépanocytose : une transfusion pré-opératoire diminue les complications.** L'étude internationale TAPS (Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease)
- [173] Présentation au sujet: "Drépanocytose MC Receveur 12-12-2008. SSAA AS AS AS AS x2 AASS AS AS Transmission de la drépanocytose." — Transcription de la présentation:
<http://slideplayer.fr/slide/7683034/>
- [174] **Moustapha Ndiaye *, Adjaratou Dieynaba Sow, Anna Modji Basse, et al.** CHU Fann, neurologie, Cheikh Anta Diop, Complications neurologiques de la drépanocytose 5035 Dakar, Senegal
- [175] **Robert Girot, Pierre Begué, Frédéric Galacteros.** La drépanocytose ; l'infection chez l'adulte .Edition **2003** ; P 121
- [176] **Anna Vanderfaellie Martine Hulot** Indications transfusionnelles chez les patients drépanocytaires Journée de la drépanocytose **2012**

- [177] **E.Drasar, Selim Jennane, Kamal Doghmi, Mohamed Mikdame, et al.** Blood transfusion usage among adults with SCD- a single institution experience over 10 years. *British j hematology* **2011**
- [178] **Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes.** Calendrier des vaccinations **2015** - Tableaux synoptiques. 31 drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. Paris, **2015**
- [179] Efficacité et tolérance de l'hydroxyurée dans les formes graves de la drépanocytose : étude prospective de 65 cas sur une période de 11 ans au Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis, *La tunisie Medicale* - **2013**
- [180] **Wang WC, Oyeku SO, et al.** Hydroxyurea is associated with lower costs of care of young children with sickle cell anemia. - *Pediatrics* - **October 1, 2013**; 132 (4);677-83
- [181] **Rana S, Houston PE, et al.** Hydroxyurea and growth in young children with sickle cell disease. - *Pediatrics* - **September 1, 2014**; 134 (3); 465-72
- [182] **Wang WC, Dwan K.** Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. - *Cochrane Database Syst Rev* - January 1, **2013**; 11 (); CD003146
- [183] **Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O.** - *Cochrane Database Syst Rev* - Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. 1, **January 2013**; 5 (); CD007001

- [184] **Romero Z, Urbinati F, Geiger S et al. J. Clin.** Une autogreffe de cellules provenant du patient drépanocytaire, transfectées par un gène anti-drépanocytaire. Drépanocytose : premier essai de thérapie génique *Invest* **2013** *doi:10.1172/JCI67930*.
- [185] **S.korsia-Meffre.** Traitement de la drépanocytose : premiers résultats encourageants d'un essai français de thérapie génique - Date de publication : 07 Janvier 2016
[https://www.vidal.fr/actualites/18890/traitement de la drepanocytose pr emiers resultats encourageants d un essai francais de therapie genique/](https://www.vidal.fr/actualites/18890/traitement-de-la-drepanocytose-pr-emiers-resultats-encourageants-d-un-essai-francais-de-therapie-genique/)
- [186] Anémie à hématies falciformes - Traitements médicaux www.passeportsante.net › L'anémie à hématies falciformes **22 mars 2016**
<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=anemie-falciforme-pm-traitements-medicaux>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

مرض فقر الدم المنجلي: المعطيات السريرية والدوائية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: نكولو اغونغو كريست ليونيل

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مرض فقر الدم المنجلي - الهيموغلوبين S - المميزات السريرية - المضاعفات المزمنة - العلاجات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: محمد مقدم

أستاذ في علم الدم السريري

السيد: كمال الدغمي

أستاذ في علم الدم السريري

السيدة: زوهرة أوزيف

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي