

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 96

**LA DREPANOCYTOSE :
DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Nabil AINOUCHE
Né le 11 Mai 1987 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Hémoglobine S - Falciformation - Diagnostic

JURY

Mr. A. BELMEKKI Professeur d'Hématologie	PRESIDENT
Mr. A. MASRAR Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique	RAPPORTEUR
Mme. M. NAZIH Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique	JUGES
Mr. A. DAMI Professeur Agrégé de Biochimie-Chimie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 11. Pr. ABROUQ Ali*
- 12. Pr. BENOMAR M'hammed
- 13. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALD Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed*
- 75. Pr. JANATIIdrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUDA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

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

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 124. Pr. ABBAR Mohamed*
- 125. Pr. ABDELHAK M'barek
- 126. Pr. BELAIDI Halima
- 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 131. Pr. CHAMI Ilham
- 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 133. Pr. EL ABBADI Najia
- 134. Pr. HANINE Ahmed*
- 135. Pr. JALIL Abdelouahed
- 136. Pr. LAKHDAR Amina
- 137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 138. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 139. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 141. Pr. BARGACH Samir
- 142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
- 143. Pr. BENAZZOZ Mustapha
- 144. Pr. CHAARI Jilali*
- 145. Pr. DIMOU M'barek*
- 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 147. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 149. Pr. FERHATI Driss
- 150. Pr. HASSOUNI Fadil
- Hygiène
- 151. Pr. HDA Abdelhamid*
- 152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 154. Pr. MANSOURI Aziz
- 155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 156. Pr. RZIN Abdelkader*
- 157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

159. Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*
161. Pr. BELKACEM Rachid
162. Pr. BELMAHI Amin
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
166. Pr. GAOUZI Ahmed
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
170. Pr. MOULINE Soumaya
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
172. Pr. OUZEDDOUN Naima
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
175. Pr. BEN AMAR Abdesslem
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
177. Pr. BIROUK Nazha
178. Pr. BOULAICH Mohamed
179. Pr. CHAOUIR Souad*
180. Pr. DERRAZ Said
181. Pr. ERREIMI Naima
182. Pr. FELLAT Nadia
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
184. Pr. HAIMEUR Charki*
185. Pr. KANOUNI NAWAL
186. Pr. KOUTANI Abdellatif
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
189. Pr. NAZI M'barek*
190. Pr. OUAHABI Hamid*
191. Pr. SAFI Lahcen*
192. Pr. TAOUFIQ Jallal
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
196. Pr. ALOUANE Mohammed*
197. Pr. BENOMAR ALI
198. Pr. BOUGTABAbdesslam
199. Pr. ER RIHANI Hassan

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

200. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 201. Pr. KABBAJ Najat
 202. Pr. LAZRAK Khalid (M)
Novembre 1998
 203. Pr. BENKIRANE Majid*
 204. Pr. KHATOURI ALI*
 205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
 207. Pr. AIT OUMAR Hassan
 208. Pr. BENCHERIF My Zahid
 209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 211. Pr. CHAOUI Zineb
 212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 214. Pr. EL FTOUH Mustapha
 215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 216. Pr. EL OTMANY Azzedine
 217. Pr. GHANNAM Rachid
 218. Pr. HAMMANI Lahcen
 219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 220. Pr. ISMAILI Hassane*
 221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 223. Pr. TACHINANTE Rajae
 224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia
 226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 227. Pr. AJANA Fatima Zohra
 228. Pr. BENAMR Said
 229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 230. Pr. CHERTI Mohammed
 231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 232. Pr. EL HASSANI Amine
 233. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 234. Pr. EL KHADER Khalid
 235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 237. Pr. HSSAIDA Rachid*
 238. Pr. LACHKAR Azzouz
 239. Pr. LAHLOU Abdou

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

240. Pr. MAFTAH Mohamed*
 241. Pr. MAHASSINI Najat
 242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 243. Pr. NASSIH Mohamed*
 244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil
 246. Pr. AOUAD Aicha
 247. Pr. BALKHI Hicham*
 248. Pr. BELMEKKI Mohammed
 249. Pr. BENABDELJLIL Maria
 250. Pr. BENAMAR Loubna
 251. Pr. BENAMOR Jouda
 252. Pr. BENELBARHDADI Imane
 253. Pr. BENNANI Rajae
 254. Pr. BENOUACHANE Thami
 255. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 256. Pr. BERRADA Rachid
 257. Pr. BEZZA Ahmed*
 258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 259. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 260. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 261. Pr. CHAT Latifa
 262. Pr. CHELLAOUI Mounia
 263. Pr. DAALI Mustapha*
 264. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 266. Pr. EL HIJRI Ahmed
 267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 268. Pr. EL MADHI Tarik
 269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 270. Pr. EL OUNANI Mohamed
 271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 272. Pr. ETTAIR Said
 273. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 274. Pr. GOURINDA Hassan
 275. Pr. HRORA Abdelmalek
 276. Pr. KABBAJ Saad
 277. Pr. KABIRI EL Hassane*
 278. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 279. Pr. LEKEHAL Brahim
 280. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 281. Pr. MEDARHRI Jalil
 282. Pr. MIKDAME Mohammed*

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

283. Pr. MOHSINE Raouf
 284. Pr. NABIL Samira
 285. Pr. NOUINI Yassine
 286. Pr. OUALIM Zouhir*
 287. Pr. SABBAH Farid
 288. Pr. SEFIANI Yasser
 289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 290. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 292. Pr. AMEUR Ahmed *
 293. Pr. AMRI Rachida
 294. Pr. AOURARH Aziz*
 295. Pr. BAMOU Youssef *
 296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 297. Pr. BENBOUAZZA Karima
 298. Pr. BENZEKRI Laila
 299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 300. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 302. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 303. Pr. CHKIRATE Bouchra
 304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 306. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 307. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 308. Pr. EL MANSARI Omar*
 309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 311. Pr. HADDOUR Leila
 312. Pr. HAJJI Zakia
 313. Pr. IKEN Ali
 314. Pr. ISMAEL Farid
 315. Pr. JAAFAR Abdelo ihab*
 316. Pr. KRIOULE Yamina
 317. Pr. LAGHMARI Mina
 318. Pr. MABROUK Hfid*
 319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 321. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah
 324. Pr. RACHID Khalid *
 325. Pr. RAISS Mohamed

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale

326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 327. Pr. RHOUE Hakima
 328. Pr. SIAH Samir *
 329. Pr. THIMOU Amal
 330. Pr. ZENTAR Aziz*
 331. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan
 333. Pr. AMRANI Mariam
 334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 335. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 336. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 338. Pr. BOULAADAS Malik
 339. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 340. Pr. CHAGAR Belkacem*
 341. Pr. CHERRADI Nadia
 342. Pr. EL FENNI Jamal*
 343. Pr. EL HANCHI ZAKI
 344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 346. Pr. HACHI Hafid
 347. Pr. JABOUIRIK Fatima
 348. Pr. KARMANE Abdelouahed
 349. Pr. KHABOUZE Samira
 350. Pr. KHARMAZ Mohamed
 351. Pr. LEZREK Mohammed*
 352. Pr. MOUGHIL Said
 353. Pr. NAOUMI Asmae*
 354. Pr. SAADI Nozha
 355. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 356. Pr. TARIB Abdelilah*
 357. Pr. TIJAMI Fouad
 358. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

359. Pr. ABBASSI Abdellah
 360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 362. Pr. ALLALI Fadoua
 363. Pr. AMAR Yamama
 364. Pr. AMAZOUZI Abdellah

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie

365. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie

442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie

483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique

Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***



Dédicaces



A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect et ma profonde reconnaissance.

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A mes chères sœurs et leurs époux

ASMAË \ MOHAMED

SIHAME \ RACHID

IMANE \ ABDELATIF

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A mon cher oncle : EL MOUMNI ABDELMALEK et sa petite famille

Que ce travail soit le témoignage de mon amour sincère et fidèle. Ainsi que les souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble

A ma tante khadija et mes chers cousins

ADNAN TALIDI

AYOUB TALIDI

MOHAMED TALIDI

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers vous.

A ma tante AINOUCHE FATIMA et mes oncles AINOUCHE

ABDESSALAM – HANOUT Driss

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et mon profond amour

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour

A mes grand-parents : HANOÛT

Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur...

Que dieu te procure santé et joie pour le restant de ta vie...

A la mémoire de mes grand-parents : AINOÛCHE

Nous prions tous pour vous et que votre âme repose en paix...

*A tous les membres de la grande famille AINOÛCHE
et la grande famille HANOÛTE petits et grands*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

A mes ami(e)s

Youssef ELHAOUI, HALAOÛTE

*Abdelmounaim, Youness EL ABDALI, Said el KARIMI, Cherif
ZERGHILI, YAZGHICH Adil ...*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection*

et mes pensées, vous êtes pour moi des frères sur qui je peux compter.

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail*

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer



Remerciements



A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'hématologie

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.

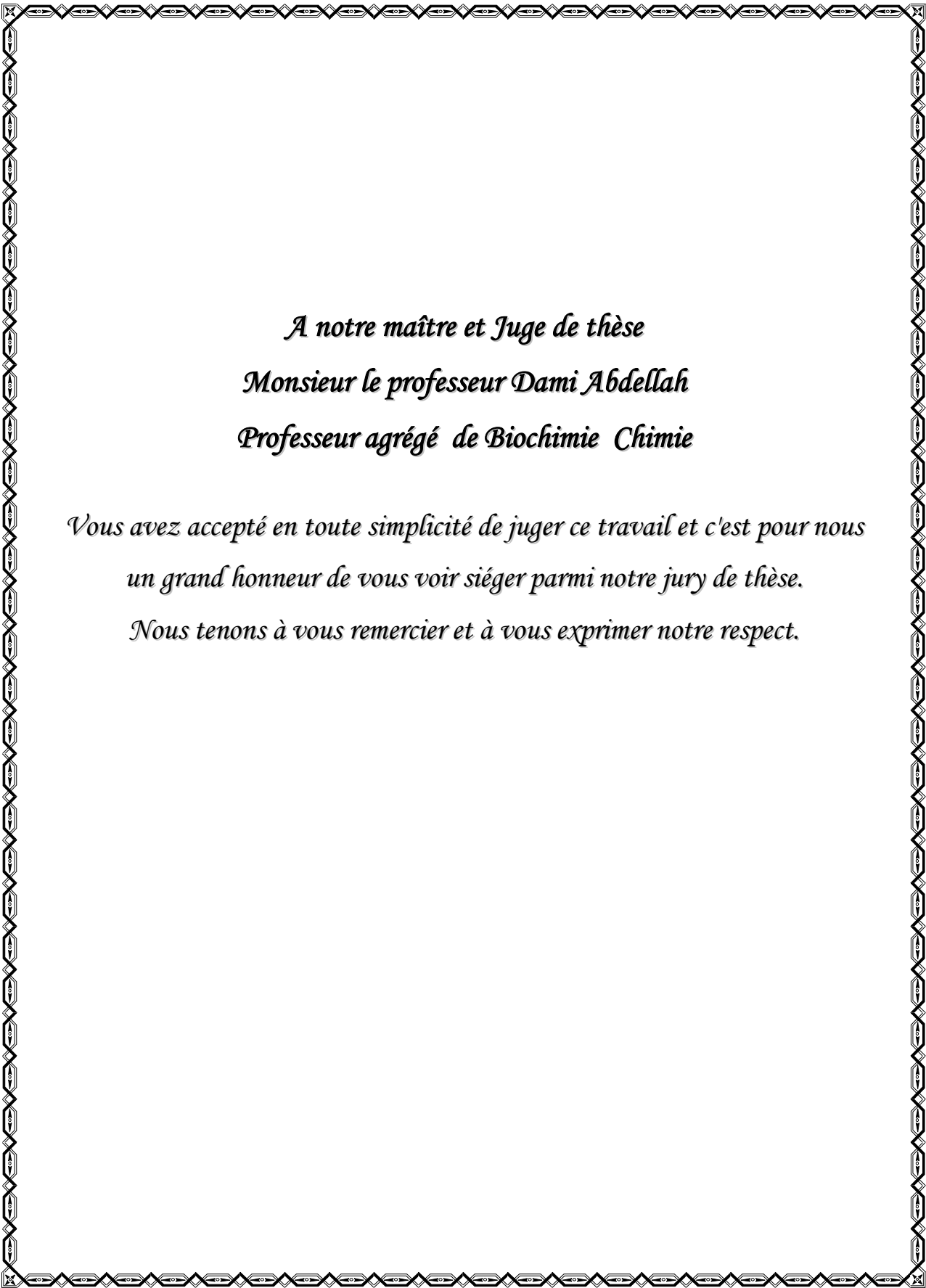
*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Azlarab MASRAR
Professeur agrégé d'Hématologie Biologique*

*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 notre maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur Dami Abdellah
Professeur agrégé de Biochimie Chimie

*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 maître et juge de thèse

Mme le professeur Nazih Mouna

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer
sincères remerciements et notre profond respect.*

Sommaire

INTRODUCTION	Erreur ! Signet non défini.
I. HISTORIQUE	3
II. EPIDEMIOLOGIE	5
III. TRANSMISSION GENETIQUE	7
 PARTIE I DREPANOCYTOSE : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AUX MANIFESTATIONS CLINIQUES	 Erreur ! Signet non défini.
I. PHYSIOPATHOLOGIE	10
I.1. Considérations générales.....	10
I.2. Physiopathologie moléculaire	14
A- Polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire.....	14
1- Mécanisme de la polymérisation	15
2- Facteurs modulateurs de la polymérisation	17
3- Autres facteurs favorisant la polymérisation.....	18
B- Déformation du globule rouge drépanocytaire	19
I.3. Physiopathologie cellulaire.....	20
A- Déshydratation des globules rouges	20
B- Altérations structurales et fonctionnelles de la membrane érythrocytaire.....	22
C- Modifications de l'hémostase	23
D- Caractéristiques rhéologiques des globules rouges drépanocytaires : Hyperviscosité	23
E- Globules blancs et rhéologie	24
I.4. Physiopathologie vasculaire	25
A- Phénomènes d'adhérence des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium vasculaire	25
B- Anomalies du tonus vasculaire	28

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA DREPANOCYTOSE HOMOZYGOTE	29
II.1. Considérations générales	29
II.2. Complications aiguës.....	30
A- Crise douloureuse vaso-occlusive	30
B- Syndrome thoracique aigu	32
C- Priapisme	33
D- Complications infectieuses	35
E- Aggravation de l'anémie	37
1- Les causes périphériques, à réticulocytose élevée (> 150 000/mm ³)	39
2- Les causes centrales, à réticulocytose basse	41
F- Accidents vasculaires cérébraux.....	43
1- Physiopathologie de la vasculopathie cérébrale du drépanocytaire :	43
2- Accidents vasculaires cérébraux.....	45
3- Accidents vasculaires infracliniques ou silencieux	45
G- Douleurs abdominales aiguës et lithiase biliaire.....	46
H- Complications oto-rhino-laryngologiques	47
II.3. Complications chroniques.....	48
A- Atteinte ostéoarticulaire chronique	48
B- Atteinte rénale	51
C- Atteinte cardiaque	53
D- Atteinte pulmonaire	54
E- Atteinte oculaire	54
F- Ulcères cutanés	55
III. MANIFESTATIONS CLINIQUES DANS LE TRAIT DREPANOCYTAIRE ET LES ASSOCIATIONS GENETIQUES	57
III.1. Manifestations cliniques dans le trait drépanocytaire	57
III.2. Les associations génétiques	59
A- Drépanocytose hétérozygote composite SC	59
B- Drépanocytose hétérozygote composite Sβ-thalassémique	61
C- Autres formes génétiques	62
IV. CAS PARTICULIER : GROSSESSE ET CONSEIL GENETIQUE	63

PARTIE II DREPANOCYTOSE : DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE A L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE65

I. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA DREPANOCYTOSE66

I.1. Étude hématimétrique et phénotypique.....67

A- Hémogramme67

B. Etude de l'hémoglobine69

1- Electrophorèses de l'hémoglobine72

2- Test d'Emmel (test de falciformation)74

3- Test d'Itano (test de solubilité)75

4- Isoélectrofocalisation (IEF)76

5- Chromatographie Liquide Haute Pression (HPLC)77

C- Bilan de l'hémolyse77

I.2. Étude génotypique78

II. ATTITUDE THERAPEUTIQUE.....79

II.1. Principes de prise en charge.....80

II.2. Transfusion sanguine82

A- Modalités de la transfusion sanguine82

1- Transfusion sanguine simple82

2- Échange transfusionnel83

3- Programmes de transfusion sanguine au long cours.....84

B- Indications de la transfusion sanguine84

II.3. Traitements pharmacologiques86

A- Induction d'HbF (hémoglobine non-polymérisante)86

B- Modulation de la densité des érythrocytes et inhibition de la déshydratation89

1- Canal Gardos (KCNN4).....90

2- Co-transport K-Cl (KCC1/3/4).....91

3- Perméabilité de l'ion chlorure Cl92

C- Traitements visant la circulation et la microcirculation93

1- Thérapie anti-adhérence93

2- L'oxyde nitrique (NO : monoxyde d'azote)96

II.4. Transplantation médullaire97

CONCLUSION Erreur ! Signet non défini.

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE



Introduction



La drépanocytose, appelée encore anémie falciforme, Sicklanémie ou maladie de Herrick, est l'hémoglobinopathie grave la plus fréquente. Elle est transmise sur le mode autosomique récessif et résulte d'une mutation ponctuelle d'une adénine par une thymine (GAG/GTG) au niveau du sixième codon de la chaîne β globine sur le chromosome 11 (11p11.5). Cette mutation provoque sur la protéine une substitution d'un résidu acide aminé hydrophile (Glu) par un acide aminé hydrophobe (Val) entraînant la synthèse de l'hémoglobine S (HbS). Deux mécanismes principaux sont impliqués dans la physiopathologie de la drépanocytose: la polymérisation de la déoxy-HbS à l'origine de l'anémie hémolytique et l'adhésion de la membrane érythrocytaire à l'endothélium initiant la vaso-occlusion [1].

L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects physiopathologiques, diagnostics et thérapeutiques de la drépanocytose en soulignant les avancées récentes de cette maladie.

I. HISTORIQUE : [2,3]

- En **1910** Herrick nota chez un étudiant d'origine antillaise souffrant d'une anémie, une déformation caractéristique en « faucille » des globules rouges.
- En **1917** Emmel a démontré que la falciformation in vitro des globules rouges des sujets drépanocytaire était possible. Il mettait ainsi au point le test de falciformation ou test d'Emmel. Cette falciformation pouvant être provoquée chez des sujets cliniquement sains, il concluait à l'existence de deux formes de la maladie.
- En **1929** Hahn et Gillepsie remarquaient que la déformation des globules rouges n'a lieu que lorsque la pression en oxygène dans le sang est inférieure à 50 mm de mercure. Ceci est réversible lors de l'augmentation de la pression en oxygène.
- En **1940**, un étudiant en médecine, Sherman, suggérait même qu'un bas niveau en oxygène altérait la structure de l'hémoglobine dans la molécule.
- En **1949**, James Neel et Beet, par de nombreuses études familiales confirmèrent l'hypothèse de l'existence de deux formes de la maladie :
 - forme homozygote SS, symptomatique
 - forme latente ou hétérozygotes AS
- Pauling, Itano, Singer et Wells font accomplir un progrès en effectuant l'électrophorèse des hémoglobines d'un patient possédant des hématies falciformes hémoglobine A normale (notée HbA) et une autre hémoglobine, notée HbS (le S venant de Sickle signifiant faucille en

anglais). Un tel patient est dit porteur du trait drépanocytaire, il est hétérozygote HbS/HbA. Les formes homozygotes sont HbS/HbS.

- Vernon Ingram démontre en **1959** que la différence entre HbA et HbS est due à la substitution d'un seul acide aminé : l'acide glutamique 6 la chaîne bêta de l'HbA est remplacée par une valine.
- Dans les années 60, était découvert le gène codant la production de la chaîne β se trouvant sur le chromosome 11. Pour le gène HbS, il y a remplacement sur le codon 6 d'une adénine par une thymine : GAG devient GTG.*
- Au début des années 70 des tests de dépistage sont lancés aux USA. La population américaine d'origine africaine est en effet très touchée.
- En **1978**, Tom Maniatis isole le gène de la bêta globine.
- En 1995, l'hydroxyurée devient le premier et le seul médicament permettant de prévenir les complications de la maladie.

II. EPIDEMIOLOGIE :

Dans certaines zones, la prévalence du génotype hétérozygote AS peut atteindre 25 % à 30 % de la population [4]. Selon l'OMS, 300000 enfants naissent avec cette maladie dans le monde chaque année [5]. En France métropolitaine, 10000 personnes sont touchées, 2000 en Martinique et 1500 en Guadeloupe [6].

L'allèle S, responsable de l'anomalie, est surtout répandu dans le continent africain (**figure: 1**) (atteignant dans certaines populations la fréquence de 30%). On le trouve également en Inde, en Arabie saoudite et dans d'autres régions du bord de la Méditerranée, en Italie (surtout en Sicile), en Grèce et en Anatolie. Les migrations ont accru la fréquence de cette maladie sur le continent américain.

Cette distribution se superpose assez bien avec celle du paludisme ou malaria, qui, elle a une origine infectieuse: le *Plasmodium falciparum*. La présence élevée de cette maladie semble être un cas de polymorphisme génétique équilibré entraîné par une sélection naturelle. En effet, les personnes drépanocytaires (AS, SS) sont protégées des affections neurologiques de *Plasmodium* [7-11].

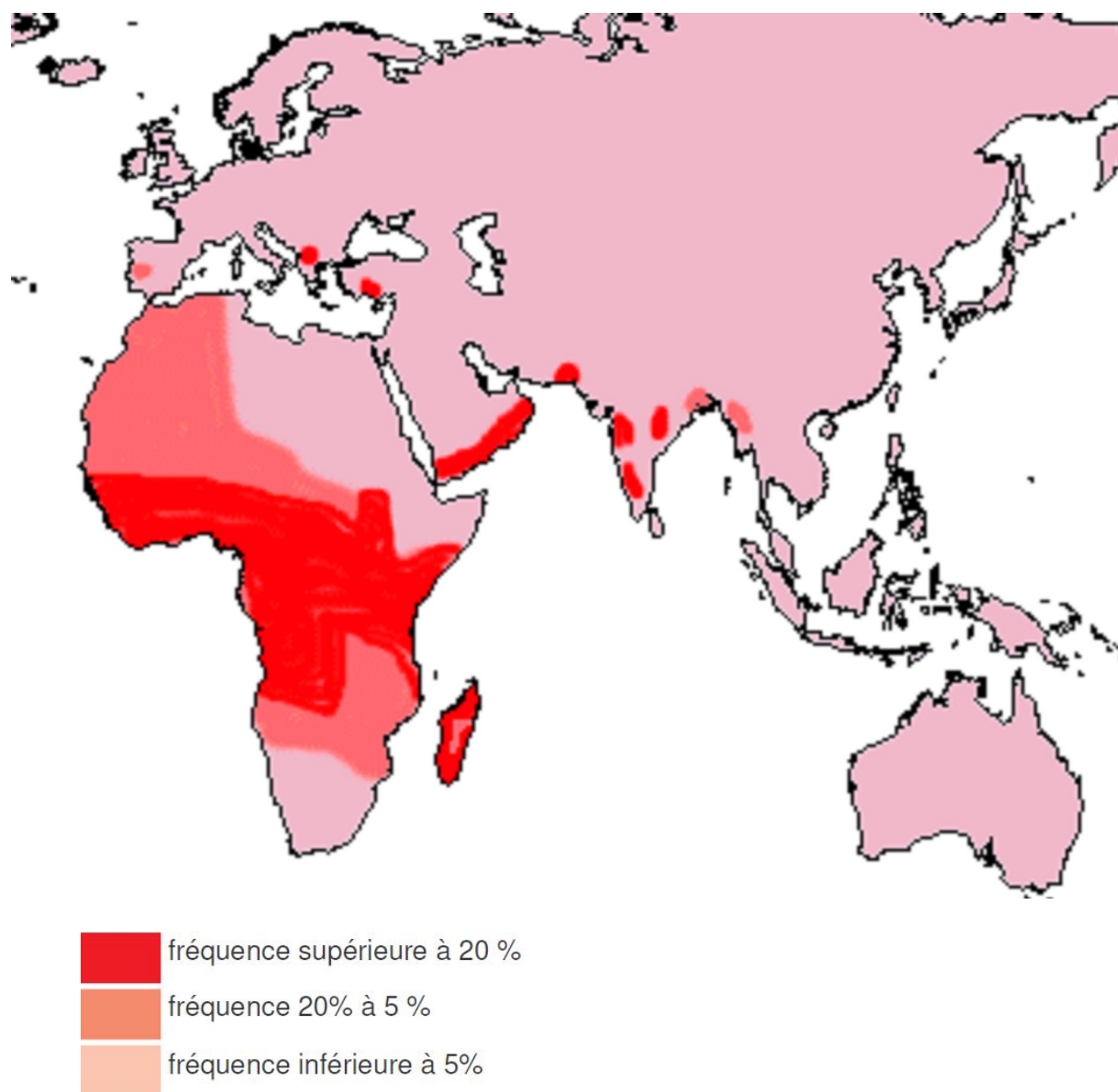


Figure 1: Répartition de la drépanocytose dans le monde [12]

III. TRANSMISSION GENETIQUE :

La drépanocytose est une affection génétique transmise selon le mode autosomique récessif [13]. Deux gènes bêta hémoglobiniques s'expriment à égalité, l'un de provenance paternelle, l'autre d'origine maternelle. Lorsqu'un seul chromosome est porteur du gène de l'HbS (transmis par la mère ou par le père), la maladie est dite hétérozygote(AS), le porteur est sain. Lorsque les deux chromosomes sont porteurs du gène (transmis par la mère et par le père), la maladie est dite homozygote(SS), le porteur est malade [14].

On distingue ainsi 2 génotypes majeurs :

- AS hétérozygote asymptomatique,
- SS homozygote drépanocytaire malade.

Il est donc possible de prévoir le risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents (**Tableau I**) :

- Pour qu'un enfant soit malade, il faut que les deux parents soient hétérozygotes, c'est-à-dire porteurs du gène de la drépanocytose.
- Si l'un des parents est hétérozygote AS et l'autre parent normal (AS/AA), le risque de transmission du gène est de 50 %, les enfants porteurs étant alors tous hétérozygotes AS.
- Si les deux parents sont hétérozygotes (AS/AS), le risque de transmission du gène est de 75% (risque AS = 50% et risque SS = 25%)
- Si l'un des parents est normal AA et l'autre homozygote SS (AA/SS), le risque de transmission est de 100 %, tous les enfants seront AS.

- Si l'un des parents est hétérozygote et l'autre parent homozygote (AS/SS), le risque de transmission du gène est de 100 % (risque SS = 50% et risque AS = 50%).
- Si les deux parents sont homozygotes (SS/SS), le risque de transmission est de 100 %, tous les enfants seront homozygotes SS.

Il existe d'autres anomalies génétiques fréquentes de l'hémoglobine pouvant s'associer à la drépanocytose : l'hémoglobine C et la β -thalassémie. Il s'agit d'anomalies qui se transmettent aussi sur le mode autosomique récessif. Lorsqu'un sujet drépanocytaire AS ou SS contracte une union avec un sujet hétérozygote AC ou β -thalassémique hétérozygote, ces anomalies peuvent s'associer et donner naissance à des enfants hétérozygotes composites SC ou S β thalassémiques.

Tableau I : Risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents [14].

Mère ↓ Père →	AA	AS	SS
AA	AA = 100 %	AA = 50 % AS = 50%	AS = 100%
AS	AA = 50% AS = 50%	AA = 25% SS = 25% AS = 50%	AS = 50% SS = 50%
SS	AS = 100%	AS = 50% SS = 50%	SS = 100%

Partie I
Drépanocytose :
de la physiopathologie aux
manifestations cliniques

I. PHYSIOPATHOLOGIE :

I.1. Considérations générales :

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive, due à une mutation sur le gène de la β -globine. Cette mutation modifie la structure de l'hémoglobine et ainsi sa fonction. La cascade des conséquences physiopathologiques est initiée par la propriété qu'ont les molécules d'hémoglobine drépanocytaire S (HbS) de polymériser quand elles sont placées dans un milieu désoxygéné. Ainsi se créent des fibres qui déforment les globules rouges et diminuent leur plasticité, entraînant une hémolyse et donc une anémie. Par ailleurs, apparaissent des phénomènes vaso-occlusifs qui diminuent l'apport en oxygène dans les organes en cause (**Figure 2A**) [15].

D'autres facteurs interviennent dans la physiopathologie de la maladie : augmentation de l'adhérence des globules rouges vis-à-vis de l'endothélium vasculaire qui est activé, vasoconstriction liée à la consommation du monoxyde d'azote induite par l'hyperhémolyse [16] (**Figure 2B**).

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

- Occlusion microvasculaire :
 - facteurs liés aux GR : polymères d'HbS, anomalies rhéologiques globulaires (déshydratation, fragilité mécanique, baisse de déformabilité, augmentation de la viscosité sanguine, présence de cellules denses) ;

- facteurs liés aux leucocytes (GB) ;
- facteurs extraérythrocytaires : hémostasie, endothélium vasculaire ;
- Occlusion macrovasculaire : hyperplasie intimale des vaisseaux cérébraux (vasculopathie) en particulier, et peut-être d'autres vaisseaux (pulmonaires, spléniques, rénaux, péniens...). L'occlusion macrovasculaire serait l'élément déterminant des accidents vasculaires cérébraux (AVC) par l'hyperplasie intimale et concernerait peut-être d'autres organes (poumon, rate, reins, verge).

L'espérance de vie médiane des hommes et femmes drépanocytaires homozygotes (SS) vivant aux États-Unis était respectivement de 42 et 48 ans dans une étude parue en 1994 [17]. En l'absence d'étude plus récente, il semble que les progrès de la prise en charge des patients adultes aient permis une augmentation de l'espérance de vie.

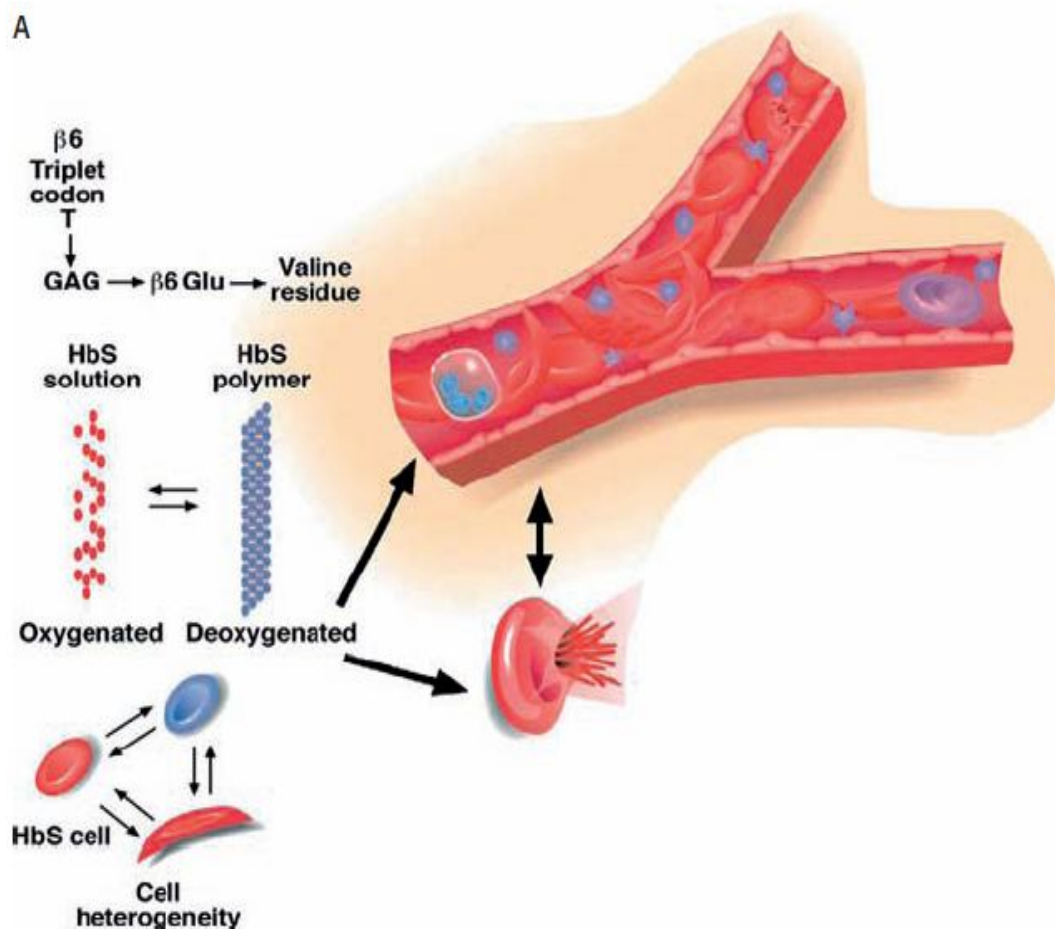


Figure 2A : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire [15].

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

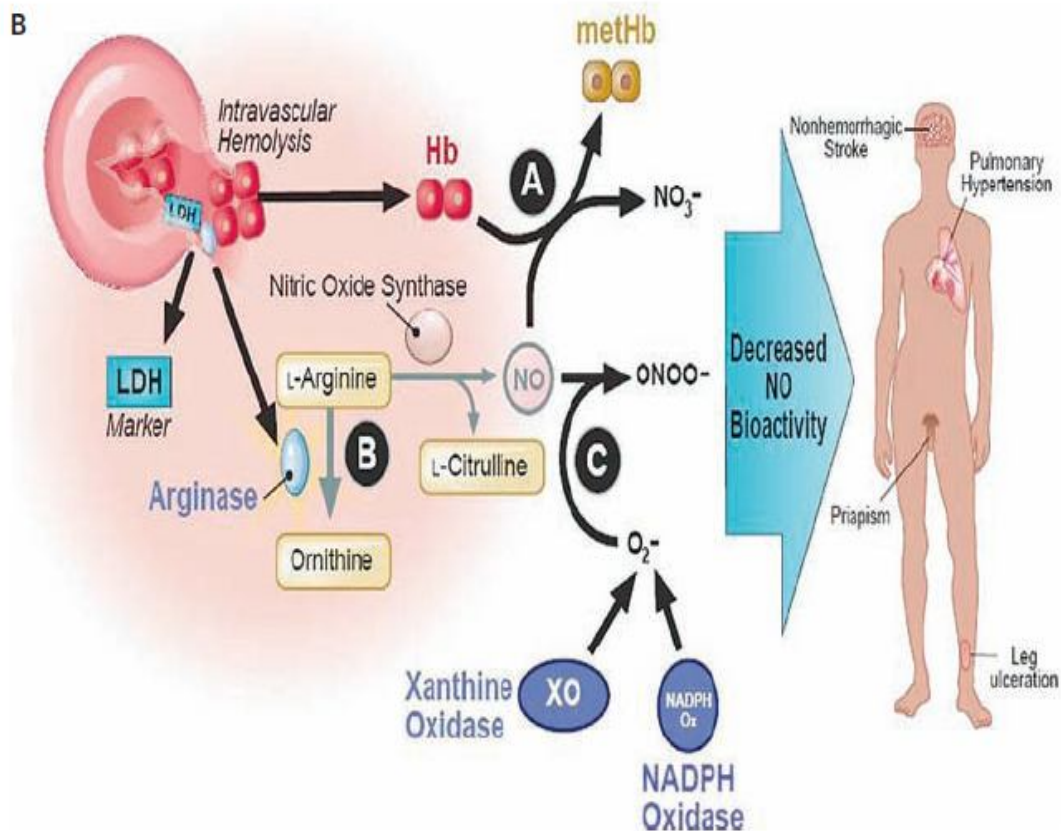


Figure 2B : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire [15].

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

I.2. Physiopathologie moléculaire :

A-Polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire [18] :

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

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

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

1- Mécanisme de la polymérisation :

Les 270 millions de molécules d'Hb contenues dans chaque GR sont pratiquement en contact les unes avec les autres, certaines forces répulsives localisées à leur surface les empêchant de se polymériser. Cette solubilité est modifiée par un ensemble d'interactions hydrophobes lors de la substitution Glu par Val en position 6 de la chaîne β . Le remplacement de l'acide glutamique, un acide aminé neutre par un acide aminé apolaire hydrophobe la valine, modifie considérablement le rapport aussi bien entre les sous-unités de l'Hb qu'entre deux molécules d'Hb voisines. Cette substitution suffit donc pour rompre l'équilibre et amorcer une cristallisation en milieu désoxygéné.

En effet l'acide glutamique $\beta 6$, acide aminé de surface en situation de répulsion orthostatique avec l'acide glutamique $\beta 7$ voisin, participe au caractère de protéine globulaire hydrophile de l'Hb. La valine $\beta 6$ qui vient le remplacer dans l'Hb anormale S, à l'état désoxygéné, a la structure et l'orientation spatiale pour entrer en congruence avec logette hydrophobe dans la région de la phénylalanine $\beta 85$ d'un autre tétramère (S ou non) **[Figure 3]** [19]. Cette liaison constituée, est une liaison faible de type hydrophobe. On observe alors la gélification du contenu cellulaire : des cristaux allongés en forme d'aiguille long de 1 à 15 microns se forment, se sont des tactoïdes **[Figure 4]**.

A l'état oxygéné la configuration de la valine $\beta 6$ n'est pas adéquate pour créer cette liaison d'où réversibilité du phénomène de polymérisation de l'HbS.

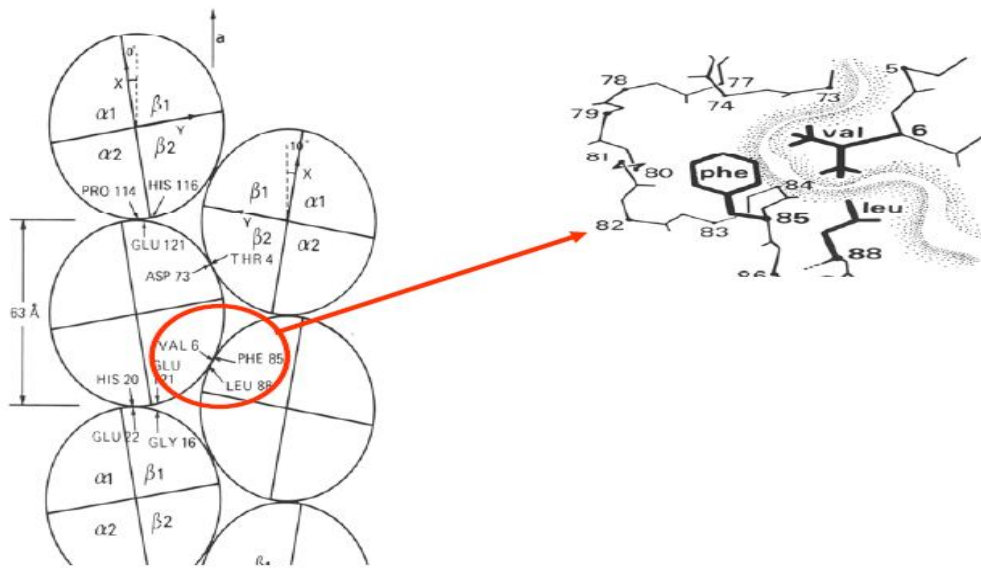


Figure 3 : Interaction impliquant la valine $\beta 6$ dans les fibres d'HbS [19].

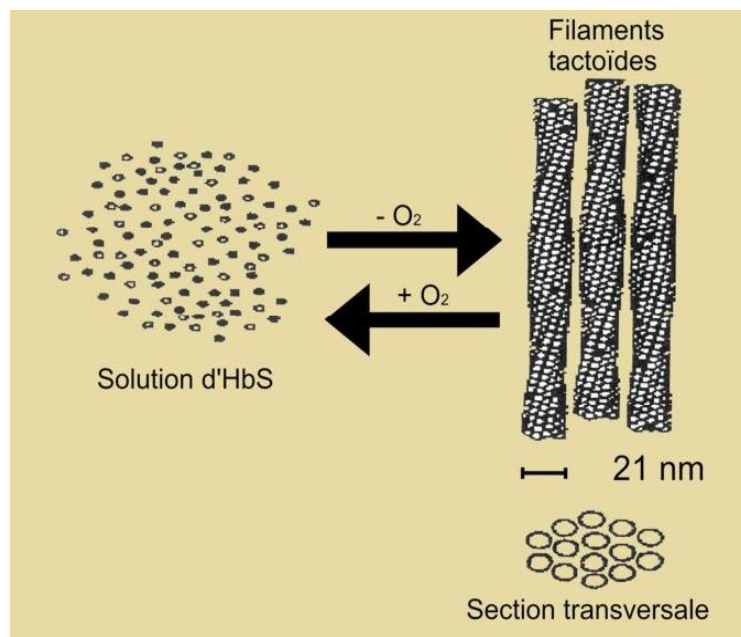


Figure 4 : Formation réversible de filaments tactoïdes sous l'effet de la désoxygénation [20].

2- Facteurs modulateurs de la polymérisation : [19]

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

2.1. La concentration en HbS :

La concentration minimale de gélification est de 24g/dl à 20°C et 17 g/dl à 37°C.

La déshydratation cellulaire à l'origine de l'augmentation de la CCMH (concentration corpusculaire moyenne en Hb) est donc un facteur favorisant.

2.2. L'augmentation de la température :

La polymérisation est thermo-dépendante. Ceci s'explique par le fait que le type de liaison impliquée dans la polymérisation est majoritairement d'interactions hydrophobes dont la stabilité augmente parallèlement avec la température.

2.3. Un taux élevé en 2-3 diphosphoglycérate

Il s'oppose à l'oxygénation de l'HbS en diminuant son affinité pour l'oxygène d'où stabilisation des HbS désoxygénées et accélération de la gélification.

2.4. La diminution de pH ou acidose :

L'effet du pH sur la polymérisation d'HbS s'exerce au travers de son effet sur la solubilité. Les premières expérimentations ont montré que, dans les conditions physiologiques ou proches (pH 6,9-7,2), la dépendance de la solubilité vis-à-vis du pH est quasi-linéaire. En ce qui concerne les pH (6,0-6,8), la solubilité de HbS ne dépend du pH. Par contre aux pH supérieurs à 7,3 une nette augmentation de la solubilité, est observée.

2.5. Une Pa O₂ basse : < 45mm Hg :

L'oxygène représente la variable physiologique à laquelle la polymérisation de HbS est la plus sensible. Il a été observé expérimentalement que la fraction de polymères formés diminue sensiblement avec l'augmentation du pourcentage de saturation en oxygène

3- Autres facteurs favorisant la polymérisation

La présence de mutations supplémentaires de l'HbS favorise sa polymérisation, on peut citer :

HbS Antilles :

Double substitution : β 6 val+ β 23 Ileu

Hétérozygotie SC :

L'Hb C (β 6 Glu/Lys) induit par activation du Co-transport K⁺ Cl⁻ une perte d'eau, une CCMH élevée.

Hb O Arab (β 121 Glu/Lys).

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

- réduction de la déformabilité globulaire ;
- augmentation de la rigidité des GR favorisant leur accumulation dans la microcirculation ;
- augmentation de la viscosité sanguine ;
- rupture et fragmentation des érythrocytes ;
- augmentation de la perméabilité cationique du GR induisant sa déshydratation.

B- Déformation du globule rouge drépanocytaire : [18]

Dans le globule rouge, l'hémoglobine est à une concentration voisine de 33 g/dl, ce qui correspond à la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). La polymérisation des molécules d'hémoglobine S dans leur configuration désoxygénée provoque la formation intracellulaire de longues fibres allongées. La formation de ces fibres entraîne une modification de forme du globule rouge qui acquiert un aspect en «faucille» : le drépanocyte (**Figure 5**). Les cellules falciformées sont hétérogènes, tant en ce qui concerne leur aspect morphologique que leur densité. Le pourcentage des cellules denses ($d > 1,120$) est faible, voire nul chez le sujet normal, il est plus élevé chez le sujet drépanocytaire. Les drépanocytes font partie des cellules les plus denses dont la concentration en hémoglobine peut être supérieure à 40 g/dl. Le phénomène de falciformation est réversible pendant plusieurs cycles jusqu'à la fixation définitive de la cellule sous la forme d'un drépanocyte irréversible.

Les principales anomalies rhéologiques caractérisant la drépanocytose sont une augmentation constante de la viscosité du sang et une diminution de la déformabilité cellulaire. Ces deux phénomènes sont très dépendants de l'hématocrite, d'autant plus nets que celui-ci est élevé. L'hématocrite bas (20-25 %) observé chez les patients drépanocytaires homozygotes atténue l'effet de ces anomalies. Il existe une corrélation positive entre la fréquence des crises douloureuses et la déformabilité des GR.

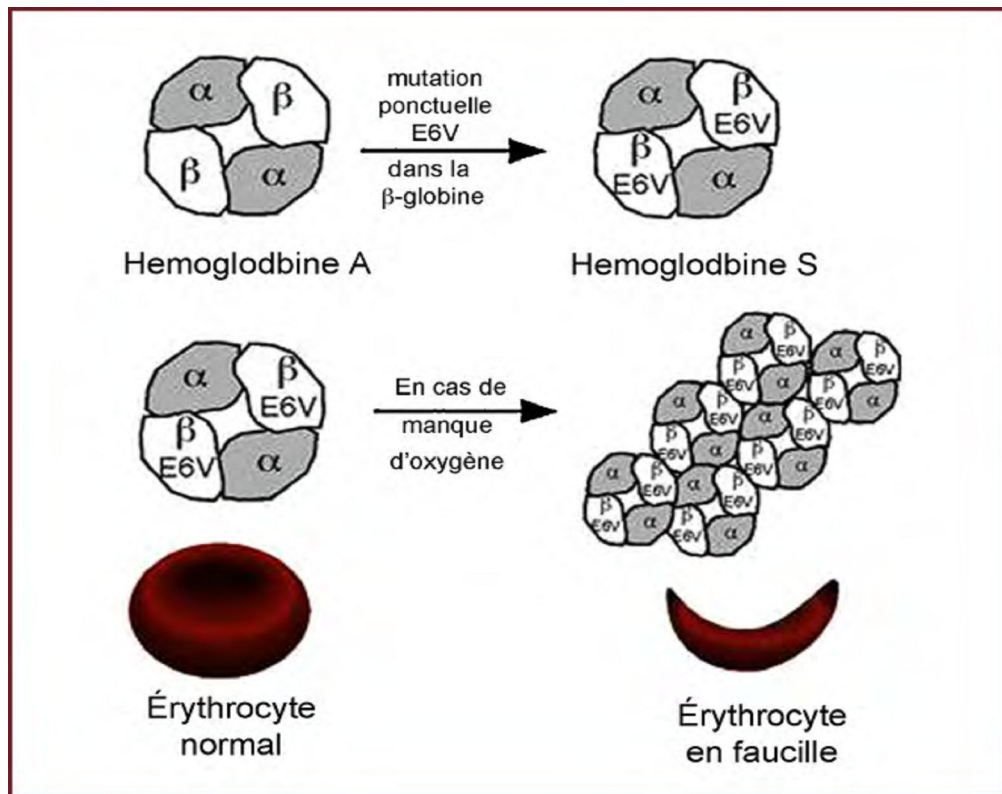


Figure 5. Mécanisme de la falciformation des hématies [21]

I.3. Physiopathologie cellulaire : [22]

A- Déshydratation des globules rouges :

La déshydratation qui survient tant au stade du réticulocyte qu'au stade plus mature, est un phénomène important dans la constitution de l'anémie et la diminution de durée de vie érythrocytaire. Elle génère des GR de densités élevées (de faible volume et de CCMH augmentée). Elle s'effectue dans la circulation où la plupart des réticulocytes arrivent cependant avec un volume élevé et une faible densité.

L'hydratation des GR dépend de trois systèmes de transports ioniques transmembranaires:

- Canaux Gardos : canaux K^+ dépendants du Ca^{2+} (concernent des GR de densité déjà élevée) ;
- Co-transport K^+/Cl^- via la concentration en Mg^{2+} (concerne principalement les réticulocytes et les GR SS de faible densité : génération de GR denses) ;
- Pompe Na^+/K^+ .

La polymérisation de l'HbS augmente de façon non sélective la perméabilité de la membrane du GR aux cations (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}), réversible avec la réoxygénation.

Lors des phases de désoxygénation, l'augmentation de la perméabilité membranaire induite par la polymérisation favorise l'entrée de Ca^{2+} extracellulaire qui active les canaux K^+ (canaux Gardos), rejetant ce dernier hors de la cellule. L'équilibre osmotique et hydrique conduit à une perte d'eau et de Cl^- dans le milieu extracellulaire. L'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} est corrélée à la densité cellulaire. L'excès de Ca^{2+} s'accumule dans des vésicules endocytiques qui empêchent sa détection par les pompes acide adénosine triphosphate (ATP), chargées d'évacuer le Ca^{2+} de la cellule. À chaque épisode de falciformation, la concentration intraérythrocytaire de Ca^{2+} augmente. L'utilisation d'un inhibiteur des canaux K^+ , le clotrimazole, a permis dans des essais cliniques de diminuer la déshydratation des GR, soulignant le rôle de ces canaux.

La perte de KCl et d'eau induite par la déshydratation conduit à l'acidification du GR.

La concentration intraérythrocytaire de Mg^{2+} est un des régulateurs du transport K^+/Cl^- : l'augmentation de la concentration globulaire de Mg^{2+} induit une baisse de l'activité de transport KCl et de la perte d'eau, favorisant ainsi l'hydratation du GR.

C'est sur cette base physiopathologique que l'utilisation du Mg dans des essais thérapeutiques a été récemment rapportée.

Les cellules contenant de grandes quantités d'HbF réduisent ou préviennent la falciformation en modifiant les processus de déshydratation et de perméabilité induits par la polymérisation.

B- Altérations structurales et fonctionnelles de la membrane érythrocytaire :

Si l'HbS polymérise en situation d'hypoxie, elle est instable en présence d' O_2 et forme des corps de Heinz qui augmentent sa fragilité mécanique, notamment dans le flux circulatoire. Cette instabilité de l'HbS et sa tendance à polymériser induisent des altérations structurales de la membrane du GR SS au sein de la bicouche phospholipidique, des protéines transmembranaires et des protéines du cytosquelette de la face interne ou externe de la membrane.

Les dérivés de l'HbS instable génèrent des radicaux libres qui oxydent la membrane. La surface des GR SS est propice à une hyperfixation d'immunoglobuline G (IgG), proportionnelle à la densité globulaire. Cela favoriserait leur séquestration et leur destruction par les macrophages du système réticuloendothélial. Enfin, les GR SS adhèrent anormalement aux cellules endothéliales (surtout réticulocytes SS et GR denses SS), facilitant l'occlusion vasculaire et l'hémolyse intravasculaire.

C- Modifications de l'hémostase :

De nombreuses anomalies de l'hémostase induisent un état d'hypercoagulabilité biologique chez les sujets drépanocytaires :

- thrombocytose liée à l'asplénie fonctionnelle/autosplénectomie ;
- coagulopathie avec génération de thrombine, formation de fibrine, activation plaquettaire ;
- diminution des protéines inhibitrices (PC, PS) de la coagulation ;
- augmentation du facteur Von Willebrand (vWF) ;
- activation de la prothrombine (in vitro) par les GR SS denses falciformés en raison de l'exposition de phospholipides membranaires procoagulants (phosphatidylsérine) à la surface des drépanocytes.

D- Caractéristiques rhéologiques des globules rouges drépanocytaires : Hyperviscosité :

La rhéologie des GR SS est essentielle dans la vaso-occlusion. Elle dépend de multiples paramètres : viscosité sanguine, hématocrite, CCMH, propriétés mécaniques et rapport surface/volume des GR. Tous ces paramètres sont liés, la modification de l'un influençant l'autre. Il existe une corrélation positive entre l'hématocrite et la fréquence des crises algiques.

Chez les drépanocytaires homozygotes atteints de thalassémie α , la moindre gravité de l'anémie, donc l'hématocrite plus élevé, explique l'augmentation de la viscosité.

Ces patients ont plus souvent des atteintes rétinienne et des ostéonécroses aseptiques. L'importance du maintien de l'hématocrite au-dessous de 30-35 % en cas de transfusion est donc essentielle. La diminution de la déformabilité des GR, déjà présente en phase d'oxygénation, est aggravée par la désoxygénation, ce qui augmente la viscosité et l'incapacité des érythrocytes à traverser la microcirculation. La viscosité sanguine moyenne est plus élevée chez un sujet drépanocytaire que chez un sujet normal. Alors qu'en phase d'oxygénation la viscosité du sang drépanocytaire est inférieure à celle d'un sang normal, essentiellement en raison d'un hématocrite plus faible, la phase de désoxygénation l'augmente au-delà de la normale en diminuant la déformabilité globulaire.

E- Globules blancs et rhéologie :

Des facteurs liés aux leucocytes, encore mal connus, interviennent certainement :

- il existe fréquemment une hyperleucocytose au cours des crises douloureuses;
- les patients ayant les leucocytoses les plus élevées ont une mortalité plus élevée ;
- la leucopénie induite par l'hydroxyurée participe, peut-être, à la diminution de la morbimortalité de la drépanocytose avec ce traitement ;
- l'asplénie fonctionnelle favorise une augmentation modérée de la leucocytose à la phase d'état.

I.4. Physiopathologie vasculaire :

Le modèle physiopathologique cellulaire décrit précédemment s'avère insuffisant pour comprendre la maladie drépanocytaire, car il n'a pas pris en compte la notion du delay time, temps de latence nécessaire pour la polymérisation de la désoxy-HbS. Dans les conditions basales, celui-ci est supérieur au temps de passage dans la microcirculation. Deux événements ont été identifiés :

- une adhérence accrue des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium ;
- une anomalie du tonus vasculaire favorisant la vasoconstriction.

A- Phénomènes d'adhérence des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium vasculaire [23]

Les processus d'adhérence avaient été évoqués dès les années 80, et c'est RP. Hebbel et son équipe qui ont montré que, si la drépanocytose est une maladie moléculaire, elle est aussi une maladie rhéologique. Des données se sont progressivement accumulées, montrant une adhérence accrue de l'érythrocyte drépanocytaire à l'endothélium.

Pratiquées dans des systèmes expérimentaux différents, à l'état statique ou en flux, sur des systèmes cellulaires ou sur des protéines purifiées, sur le mésocaecum de rat ou chez la souris transgénique, les expériences sont restées longtemps d'interprétation difficile car non comparables entre elles. Il est maintenant clair que l'adhérence cellulaire à l'endothélium est le fait de mécanismes multiples, coopératifs, et souvent redondants, dont l'un ou l'autre peut être impliqué dans le déclenchement d'une crise vaso-occlusive.

L'hypothèse actuelle est celle d'un mécanisme en deux étapes. La première ferait intervenir des globules rouges jeunes, réticulocytes prématurément sortis de la moelle qu'on a pu assimiler à des « réticulocytes de stress ». Les globules rouges falciformés et les drépanocytes irréversibles ne sont entrappés que secondairement. Les réticulocytes drépanocytaires expriment des protéines utilisées normalement pour leur fixation intramédullaire : une intégrine, VLA-4 (ou $\alpha 4 \beta 1$) qui se lie directement à la protéine VCAM-1 de l'endothélium, et CD36 qui interagit avec une autre molécule CD36 exprimée sur l'endothélium par l'intermédiaire d'une molécule de thrombospondine. Ces partenaires protéiques, les premiers identifiés, sont vraisemblablement les plus importants, mais ne sont de loin pas les seuls. D'autres mécanismes d'interaction ont été identifiés entre la protéine B Cam/LU du globule rouge drépanocytaire et la lamiline sous-endothéliale et entre les multimères du facteur de Von Willebrand et les récepteurs sur le globule rouge et de l'endothélium (*Figure 6*).

Le groupe de RP. Hebbel a mis en évidence chez les drépanocytaires une activation des cellules endothéliales qui s'exagère au moment des crises vaso-occlusives, avec libération de cellules endothéliales activées dans la circulation. Ces cellules expriment en excès des molécules adhésives, VCAM-1, ICAM-1, sélectine... L'hyperleucocytose est presque constante chez le drépanocytaire, et les granulocytes, par leur volume et leurs propriétés adhésives, sont un facteur important de ralentissement de la circulation. Les processus adhésifs, les troubles rhéologiques complexes restent un phénomène majeur de la drépanocytose et de presque toutes ses complications aiguës. Quelques essais thérapeutiques ont été suggérés, ciblés sur l'un ou l'autre des mécanismes connus. Aucun n'a encore semblé décisif, sans doute en raison du caractère

redondant et supplétif de ces mécanismes. Un fait intéressant, néanmoins, est la description récente que 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 [24].

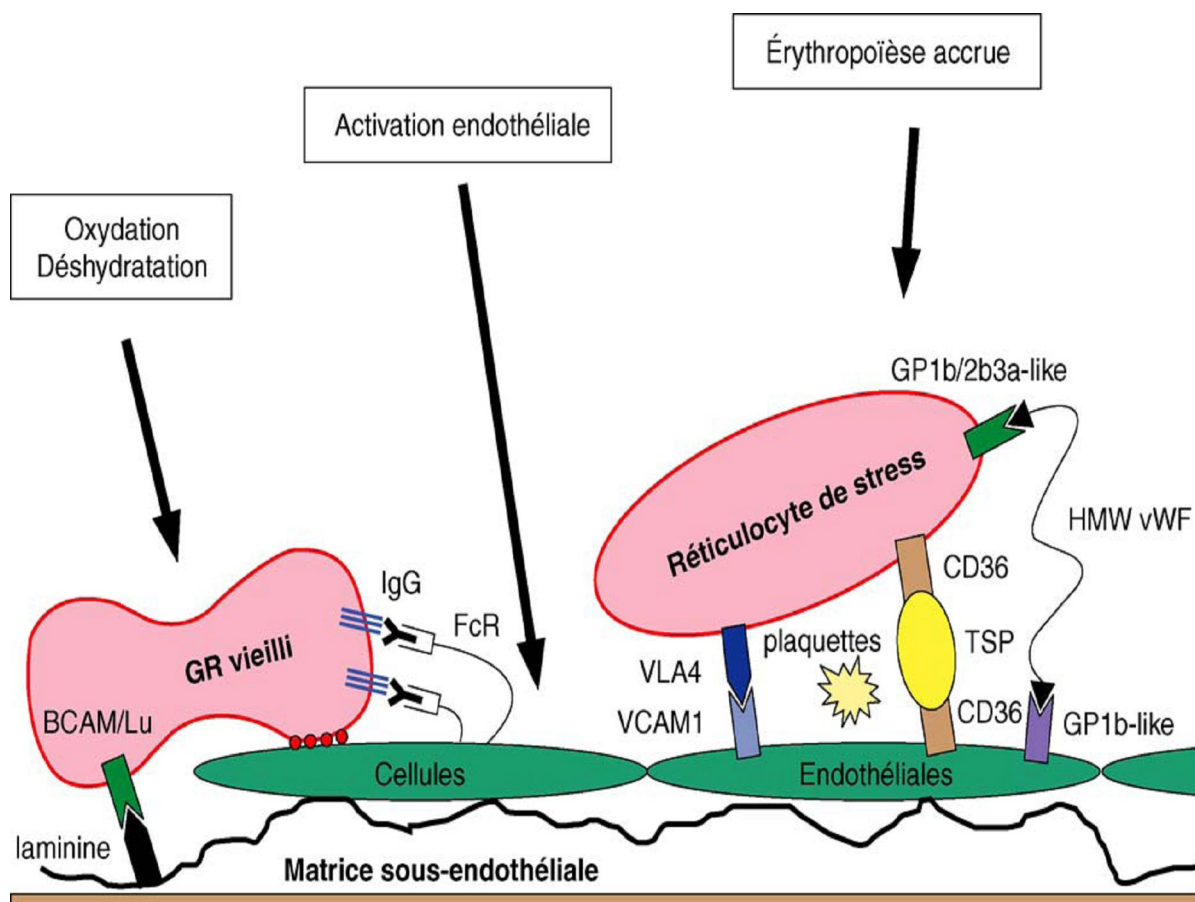


Figure 6 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose [25].

B- Anomalies du tonus vasculaire :

Un développement plus récent est la mise en évidence du rôle du monoxyde d'azote (NO, puissant vasodilatateur) et de l'endothéline-1 (ET-1, puissant vasoconstricteur) dans la pathologie vasculaire en général, et plus spécifiquement celle de la drépanocytose.

Il est intéressant de noter le taux d'ET-1 circulante est abaissé chez les drépanocytaires traités par l'HU [26]. L'action moléculaire de l'HU est rattachée au NO qui induit la production d'HbF par activation de la guanylatecyclase soluble (sGC), qui est elle-même dépendante de NO. Un gradient artérioveineux de NO est observé après infusion de nitrites, même à des concentrations physiologiques. De même, la désoxyhémoglobine a une activité réductrice des nitrites [27]. Par conséquent, il y a donc association entre l'hypoxie tissulaire, l'allostérie de l'Hb et la bioactivation des nitrites. L'hémoglobine a ainsi, outre son rôle de transporteur d'oxygène, un rôle physiologique, contribuant à la vasodilatation.

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA DREPANOCYTOSE HOMOZYGOTE:

II.1. Considérations générales : [28-33]

La grande variabilité de la maladie, dans son intensité et son mode d'expression clinique, est une des caractéristiques de la drépanocytose. Cette variabilité existe en premier lieu entre les différents individus, mais également pour un même individu, selon les périodes de sa vie. Cette variété dans l'expression phénotypique est liée à l'existence de gènes modulateurs et de facteurs d'environnement, qui ne sont qu'imparfaitement connus. Par exemple, la présence d'une alpha-thalassémie hétérozygote associée à la drépanocytose s'accompagne d'une augmentation de la concentration sanguine en hémoglobine, de l'espérance de vie, et d'une modification des manifestations cliniques (diminution du risque d'ulcères cutanés et de rétinopathie, et augmentation du risque de crises vaso-occlusives). La vie des patients drépanocytaires est marquée par une alternance de phases de stabilité (complications chroniques) et de phases de complications aiguës.

Pendant les phases de stabilité, la symptomatologie est essentiellement en rapport avec l'anémie. En effet, l'anémie provoquée par l'hémolyse chronique liée à la destruction accélérée des hématies est permanente : chez les patients drépanocytaires, la durée de vie moyenne des globules rouges est estimée à 17 jours.

La concentration sanguine en hémoglobine en phase stationnaire est fonction de l'équilibre entre la destruction des globules rouges (appréciée sur les valeurs des lactodéshydrogénases et de la bilirubine) et la capacité de régénération de la moelle osseuse (évaluée par le taux de réticulocytes). Cette concentration est variable selon les patients. Elle est en général comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'hyperhémolyse chronique a aussi pour conséquence l'apparition fréquente de calculs vésiculaires pigmentaires, survenant chez 40 % des patients avant l'âge de 20 ans.

II.2. Complications aiguës :

A- Crise douloureuse vaso-occlusive :

La crise douloureuse vaso-occlusive (CVO) représente l'événement le plus fréquent chez le patient drépanocytaire. Elle est caractérisée par l'apparition plus ou moins brutale de douleurs provoquées par des phénomènes d'occlusion microvasculaire survenant le plus souvent dans les os. La principale caractéristique de la douleur est son intensité, qui est souvent extrêmement forte. Elle peut intéresser les os longs, le bassin, le rachis, le sternum, les côtes..., et généralement plusieurs territoires sont atteints simultanément. La fréquence des CVO est variable selon les malades, et pour un même malade, dans le temps. 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 et 7 jours [34]. Un facteur favorisant est parfois trouvé, mais le plus souvent, la CVO survient sans raison apparente. Des signes inflammatoires

locaux peuvent exister, en particulier en cas d'infarctus sous-périosté. Des signes généraux d'accompagnement sont présents dans environ la moitié des cas, en particulier la fièvre. Il est rare que la fièvre constatée dans une CVO simple dépasse 38,5 °C. Il faut toujours envisager l'hypothèse d'une infection associée, surtout si la température excède cette valeur. La localisation extra-osseuse de la CVO est rare et doit toujours faire chercher une autre origine aux douleurs (en particulier en cas de douleurs abdominales).

Le retentissement psychosocial des douleurs est important, il est souvent sous-estimé. La vie scolaire et professionnelle est chaotique quand les CVO sont fréquentes. Dépression, apathie, culpabilité, agressivité surviennent surtout si la douleur ne semble pas suffisamment prise en compte par les soignants [35]. Cependant, la survenue de comportements toxicomaniaques chez ces patients souvent traités par morphine est très rare [36]. La CVO n'induit pas de modification biologique spécifique, qui permettrait de différencier l'état de crise d'une infection. 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 [37].

B- Syndrome thoracique aigu :

Le syndrome thoracique aigu (STA) représente chez l'adulte la deuxième complication aiguë en fréquence après la CVO, mais la première cause de mortalité [38,39]. La définition repose sur l'association d'un infiltrat radiologique avec l'un ou plusieurs signes fonctionnels ou physiques respiratoires (toux, dyspnée, fièvre, douleur thoracique...). L'aggravation d'un STA peut être rapide et extrêmement sévère avec mise en jeu du pronostic vital. Il faut donc prévenir et dépister précocement cette complication, surveiller de façon rapprochée un STA installé et, dès la mise en évidence de signes de gravité, discuter le transfert en unité de soins intensifs et la transfusion sanguine.

La physiopathologie du STA (**Figure 7**) est complexe et incomplètement comprise, avec l'intrication de plusieurs mécanismes : embolies graisseuses à partir de foyers de nécrose médullaire [40], hypoventilation alvéolaire, vaso-occlusion (entraînant des occlusions de la microcirculation, et non des vaisseaux de gros calibre comme dans la maladie thromboembolique), et infection (germes les plus fréquents : pneumocoque, *Chlamydia*, mycoplasme, virus respiratoire syncytial, parvovirus B19...). Les spécificités de la circulation pulmonaire favorisent la falciformation : flux lent, pressions basses, sang désoxygéné. Le diagnostic de STA doit être évoqué dès qu'une symptomatologie pulmonaire existe [41].

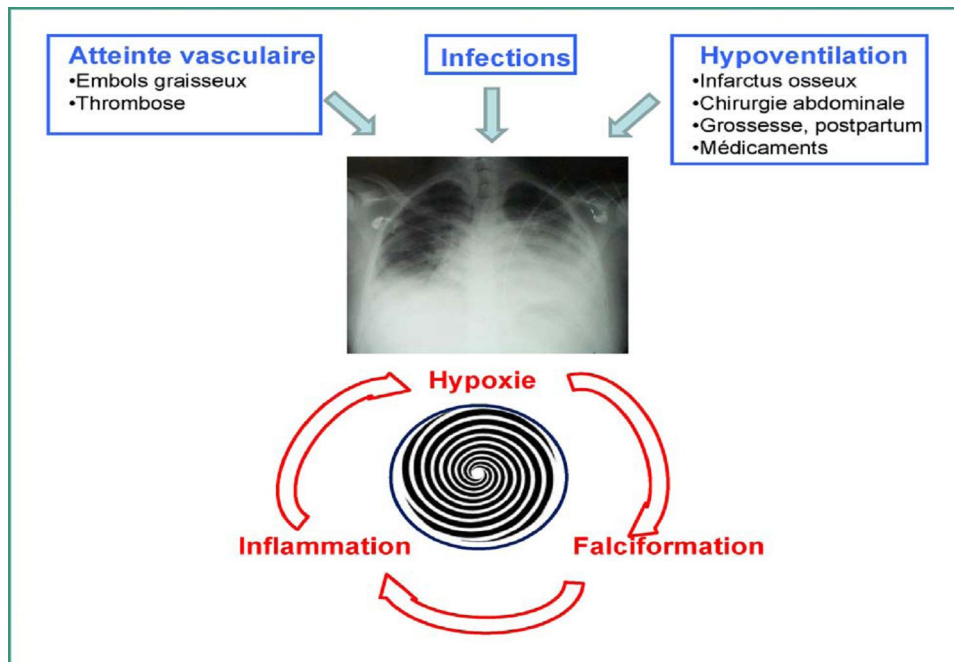


Figure 7: Physiopathologie du syndrome thoracique aigu [40].

C- Priapisme :

Le priapisme est défini par une érection prolongée, souvent douloureuse, survenant indépendamment de toute stimulation. Une prise en charge urgente est indispensable afin de réduire le risque de séquelles fonctionnelles graves. C'est une complication fréquente puisque sa prévalence chez les adultes drépanocytaires est estimée entre 26 % et 42 % [42]. Dans la majorité des cas, le priapisme est dû à un mécanisme vaso-occlusif dans les corps caverneux. Il en résulte un blocage du drainage veineux, une stase, une ischémie, une anoxie à l'origine de la douleur, pouvant évoluer, en l'absence de traitement, vers une nécrose du muscle lisse puis une fibrose et une impuissance définitive [43]. Très rarement, il s'agit d'un priapisme à haut débit, tel qu'il est rencontré après une lésion traumatique de l'artère caverneuse, qui n'est pas douloureux du fait de l'absence de phénomène ischémique [44].

Il existe deux modes d'expression du priapisme :

- le priapisme intermittent, durant de 10 minutes à 3 heures, résolutif spontanément ou après des manœuvres propres à chaque patient (déambulation, exercices musculaires, douche tiède, miction). Les récurrences fréquentes exposent au risque de priapisme aigu et à la constitution de lésions ischémiques des corps caverneux ;
- le priapisme aigu, d'une durée de plus de 3 heures, qui constitue une urgence du fait du risque d'impuissance définitive [45].

En cas de priapisme récidivant, il faut rechercher une cause favorisante (**Tableau II**).

L'existence d'un priapisme doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire et les patients doivent en être informés et éduqués. Le traitement de l'accès de priapisme aigu est une urgence associant un traitement de la cause favorisante et un traitement de fond de la drépanocytose [46-49].

Tableau II : Causes favorisantes de priapisme [18].

Causes favorisantes	Investigations
Troubles respiratoires	Antécédents de syndromes thoraciques aigus
- syndrome obstructif du sommeil	Interrogatoire : ronflements, somnolence diurne
- asthme vrai	EFR, oxymétrie nocturne
- syndrome restrictif	Examen ORL
Atteinte rénale, notamment :	Ionogramme sanguin et urinaire
- acidose tubulaire distale	Créatinine sanguine et urinaire, débit de filtration rénale
- atteinte glomérulaire	Protéinurie
- insuffisance rénale	
Hyperviscosité	Drépanocytose SC ayant une Hb totale > 12 g/dl
Fièvre, déshydratation	
Toxiques, iatrogènes	
- alcool	
- médicaments (α -bloquants, clozapine (neuroleptique), testostérone (traitement des pubertés retardées), sildénafil, tamoxifène, oméprazole, papavérine)	
- cocaïne	

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ;

ORL : oto-rhino-laryngologie ; Hb : hémoglobine.

D- Complications infectieuses :

L'infection est une complication fréquente de la drépanocytose. Le risque infectieux est particulièrement élevé chez les enfants, chez qui la mise en place de mesures préventives a été déterminante pour diminuer la mortalité. Chez l'adulte, le risque infectieux a été moins étudié. Il a une présentation très différente de celle de l'enfant : le risque vital est moins souvent mis en jeu, la présentation est plus souvent chronique, les germes et localisations sont différents.

L'altération de la fonction splénique liée à la survenue répétée d'infarctus est à l'origine de la susceptibilité aux infections constatée dans la drépanocytose. Il y a de ce fait une prédisposition aux infections provoquées par les germes encapsulés, comme le pneumocoque. Cependant, « l'asplénie fonctionnelle » n'est pas la seule anomalie immunologique décrite dans la drépanocytose : des anomalies fonctionnelles concernant le complément, les immunoglobulines, les leucocytes [50] et particulièrement l'expression des molécules CD1 sur les monocytes [51] ont été rapportées.

Une étude a montré que les bactériémies en rapport avec une infection communautaire chez l'adulte drépanocytaire sont le plus souvent liées à *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Salmonella*, alors que *Staphylococcus aureus* est la principale bactérie des infections nosocomiales.

L'apparition d'une bactériémie est corrélée à la présence d'une voie d'abord intraveineuse et s'associe fréquemment à des localisations secondaires infectieuses ostéoarticulaires [52]. Les infections pulmonaires sont fréquentes. La distinction entre syndrome thoracique aigu et infection pulmonaire isolée est difficile à la phase initiale. Une antibiothérapie, active notamment sur le pneumocoque, est donc systématiquement associée au traitement du syndrome thoracique aigu. Il y a une prédisposition à l'ostéomyélite chez le patient drépanocytaire par infection secondaire des régions osseuses infarcies. L'ostéomyélite est localisée surtout au niveau des os longs, souvent multifocale, pouvant évoluer vers la chronicité. *Salmonella* et *Staphylococcus aureus* sont souvent en cause. Les infections urinaires sont une cause fréquente et doivent

être systématiquement recherchées en cas de douleurs abdominales ou de fièvre. Une étude récente a rapporté que la tuberculose avait un tropisme particulier pour les localisations ganglionnaires [53]. L'infection par le parvovirus B19 peut s'accompagner d'une érythroblastopénie transitoire. Si la drépanocytose est associée à une protection relative contre les formes graves de paludisme, il ne doit pas y avoir d'ambiguïté sur le fait que le risque d'infection par ce parasite reste élevé, et que la prophylaxie est indispensable dans les zones à risque.

Le pneumocoque reste une préoccupation chez l'adulte : la vaccination doit être renouvelée au moins tous les 5 ans, et tout traitement d'un sepsis sévère doit comporter un antibiotique efficace contre cette bactérie.

E- Aggravation de l'anémie

Les patients drépanocytaires homozygotes (SS) présentent une Hb généralement comprise entre 7 et 9 g/dl, avec une bonne tolérance. L'Hb est souvent plus élevée chez les patients Hétérozygotes composites SC et S β +thalassémie (Hb de base autour de 9–12 g/dl) [54]. Le volume globulaire moyen est normal, sauf chez des patients prenant l'hydroxyurée (macrocytose) ou lorsqu'il existe une α -thalassémie associée (microcytose et hémoglobininémie plus élevée) [55].

Au cours d'une crise vaso-occlusive (CVO), l'hyperérythropoïèse permet habituellement de maintenir une Hb à la concentration de base. Cependant, cet équilibre est fragile et toute altération centrale de l'érythropoïèse ou majoration importante de l'hémolyse se traduit par une baisse brutale et rapide de l'Hb.

La difficulté concernant la recherche d'une cause à une aggravation de l'anémie chez le patient drépanocytaire (accident transfusionnel, séquestration splénique, infection à érythrovirus B19 nécrose médullaire).

L'arbre décisionnel pour interpréter une baisse d'Hb chez le patient drépanocytaire passe avant tout par la reprise de l'interrogatoire (séjour en zone impaludée, traitement habituel et son observance, transfusion récente, fièvre. . .) et par la mesure du taux des réticulocytes et le dosage des LDH.

La réticulocytose va permettre d'orienter d'emblée vers une cause centrale ou périphérique (**Tableau III**). Cependant, l'intrication de plusieurs causes n'est pas rare et complique alors la démarche diagnostique.

Tableau III : Causes les plus fréquentes d'aggravation de l'anémie [56].

<i>Cause périphériques (réticulocytes élevés > 150 000/mm³)</i>	<i>Causes centrales (réticulocytes abaissés < 120 000/mm³)</i>
<i>Accident transfusionnel</i> <i>Accès palustre</i> <i>Anémie hémolytique auto-immune</i> <i>Séquestration splénique ou hépatique</i> <i>Syndrome hémorragique</i> <i>Crise vaso-occlusive (baisse rarement importante de l'hémoglobine)</i>	<i>Carence en folates</i> <i>Carence en fer</i> <i>Syndrome inflammatoire</i> <i>Infection à parvovirus B19</i> <i>Insuffisance rénale</i> <i>Toxicité médicamenteuse (hydroxyurée)</i> <i>Nécrose médullaire</i>

1- Les causes périphériques, à réticulocytose élevée (> 150 000/mm³) :

1-1 Accident transfusionnel retardé

L'hémolyse retardée post-transfusionnelle survient dans les jours ou semaines suivant une transfusion de culots globulaire. Il peut s'agir d'une allo-immunisation sachant que près de 50% des adultes drépanocytaires multitransfusés présenteraient des allo-anticorps [56]. Cependant, tous ces patients ne font pas une hémolyse retardée. Ce diagnostic est évoqué sur l'accentuation des signes d'hémolyse intravasculaire (ictère conjonctival marqué, urines foncées, asthénie marquée) et le déclenchement ou l'exacerbation d'une CVO. Il faut évoquer ce diagnostic devant n'importe quelle complication survenant chez un patient drépanocytaire ayant été transfusé dans les semaines précédentes. L'Hb peut parfois chuter dramatiquement et il faut bien se garder (hors risque vital) de transfuser à nouveau ces patients, car on prendrait le risque important d'aggraver l'anémie en train de se constituer.

Le diagnostic positif d'accident transfusionnel retardé passe par la mesure du taux d'Hb A par chromatographie liquide haute pression (HPLC). Les patients drépanocytaires ne produisant pas d'Hb A, les culots globulaires transfusés sont reflétés par le taux d'Hb A. Un taux bas (< 10 %) dans les jours suivant une transfusion oriente vers une allo-immunisation.

Cet accident transfusionnel est aussi confirmé par les études immunohématologiques (présence d'agglutinines irrégulières, test de Coombs, élution. . .), mais leur positivité peut être retardée ou transitoire. La RAI peut parfois rester négative.

Le traitement est celui de la crise (hospitalisation, hyperhydratation, morphine, oxygénothérapie) associé à une surveillance rapprochée de l'Hb, parfois en réanimation, et l'utilisation de fortes doses d'érythropoïétine (EPO) recombinante lorsque l'anémie devient menaçante ($Hb < 5-6$ g/dl) [54]. Une nouvelle transfusion avec du sang strictement phénotypé et compatibilisé ne doit se réaliser qu'en cas de risque vital majeur, car des anticorps non détectés peuvent exister et aggraver l'anémie et la crise : la situation devient alors inextricable.

1.2. Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) :

Entre 7,5 et 10% des enfants et adultes drépanocytaires multitransfusés présentent des auto-anticorps [56,57]. Il faut donc réaliser un test de Coombs quand l'anémie s'aggrave sans raison claire.

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 [58]. Le traitement de ces AHAIs se calque sur la prise en charge générale : corticoïdes et transfusions éventuelles. Il faut noter que la corticothérapie est parfois déclencheur de CVO et doit donc être utilisée qu'en cas d'absolue nécessité [59].

1.3. Accès palustre :

Malgré ce que croient certains patients, la drépanocytose ne met pas à l'abri du paludisme. Il faut donc toujours évoquer ce diagnostic chez un patient revenant de zone d'endémie et aggravant son anémie. L'infection palustre peut déclencher une CVO et le patient consulte alors souvent pour ce dernier motif. La prise en charge diagnostique et thérapeutique est la même que pour la population générale [60].

1.4. Séquestration splénique :

Elle est définie par une augmentation douloureuse du volume de la rate et une baisse de plus de 2 g/dl de la concentration en Hb, souvent associée à une thrombopénie. Elle survient plus rarement à l'âge adulte que chez le jeune enfant, essentiellement chez les drépanocytaires SC et S β +thalassémie qui ont des concentrations élevées d'Hb et peuvent encore avoir une rate fonctionnelle [60]. Un état de choc peut survenir en cas de spoliation sanguine importante. Des transfusions urgentes, une oxygénothérapie, une hyperhydratation et une surveillance rapprochée constituent les bases du traitement. La splénectomie peut-être justifiée en urgence dans les formes les plus sévères. La séquestration hépatique est exceptionnelle et se caractérise par une hépatomégalie douloureuse, une baisse brutale de l'Hb, et des perturbations sévères du bilan biologique hépatique. Le traitement est le même que celui de la séquestration splénique.

2- Les causes centrales, à réticulocytose basse :

2.1. Carence en folates

L'augmentation de l'érythropoïèse entraîne une augmentation des besoins en folates. La carence doit donc être prévenue par la prise systématique d'acide folique (5 mg/j), dont il faut régulièrement vérifier l'observance. Le risque de carence est majoré pendant la grossesse [60].

2.2. Infection à parvovirus

Le patient présente un tableau aigu de virose (fièvre, douleurs abdominales, céphalées, arthralgies. . .). Les réticulocytes sont généralement très bas ($< 10\,000/\text{mm}^3$) et il peut exister une lymphocytose et un syndrome mononucléosique. Le diagnostic repose sur la sérologie (présence d'IgM) et surtout la PCR sanguine [61]. Des transfusions ou l'administration provisoire d'EPO sont parfois nécessaires.

2.3 Nécrose médullaire :

Dans un tableau de douleurs osseuses très intenses et étendues, surviennent brutalement des anomalies hématologiques : hyperleucocytose avec érythromyélocytémie, puis pancytopenie et LDH très élevées ($> 1000\text{ UI/L}$). La confirmation du diagnostic repose sur le myélogramme. Le traitement (transfusion ou échange transfusionnel) doit être le plus précoce possible, avant l'installation d'une défaillance multiviscérale et d'embolies graisseuses [54].

2.4. 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 [62]. Ainsi, on peut proposer l'hydroxyurée dans les anémies profondes chroniques pour lesquelles aucune cause curable n'a été trouvée. Cependant, l'hydroxyurée peut rarement entraîner une myélotoxicité, et donc une anémie. Dans ce cas, l'anémie s'associe généralement à une baisse des autres lignées hématopoïétiques. La surveillance régulière de l'hémogramme doit permettre une adaptation rapide de la posologie, dès l'apparition de signes de toxicité.

2.5. 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 [63]. 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. Un traitement par EPO est parfois indiqué dans ces cas [54].

F- Accidents vasculaires cérébraux [64]

1- Physiopathologie de la vasculopathie cérébrale du drépanocytaire :

La vasculopathie cérébrale du drépanocytaire comporte une vasculopathie distale de la microcirculation en rapport avec l'effet sludge, lui-même induit par la falciformation des globules rouges drépanocytaires et une vasculopathie proximale des grosses artères, sténosante et progressive [65].

Dans 75 % des cas environ, la lésion principale de la drépanocytose est une sténose progressive des artères de la base du crâne, touchant surtout le système carotidien : artères carotides internes (CI) au niveau du siphon et du segment terminal, cérébrales moyennes (ACM) et cérébrales antérieures (ACA) dans leur segment proximal, aboutissant à l'obstruction et s'accompagnant du développement d'un réseau de collatérales, notamment au niveau des vaisseaux lenticulostriés, réalisant l'aspect de Moya-Moya décrit en artériographie, qui expose secondairement au risque d'hémorragie. La sténose est progressive, circonférentielle par hyperplasie de l'intima et de la média, pouvant aboutir à l'occlusion. Le mécanisme est multifactoriel. On évoque une adhésivité

anormale et une activité procoagulante des drépanocytes, des perturbations des cellules endothéliales et de la réactivité vasculaire, des anomalies de l'hémostase et les barotraumatismes chroniques liés aux vitesses élevées et aux turbulences qui existent au niveau des artères du polygone de Willis chez ces patients anémiques. Le mécanisme en cause à l'origine de ces sténoses n'est pas complètement élucidé.

Dans 25 % des cas environ, les AVC sont expliqués par une obstruction des petits vaisseaux corticaux et sous-corticaux. Il est probable que l'hypoxie et l'effet sludge, c'est-à-dire le ralentissement et l'agglomération des drépanocytes dans les petits vaisseaux, jouent un rôle. Dans ces cas, il n'existe pas de lésion des gros troncs artériels et on invoque un mécanisme touchant les petits vaisseaux avec troubles hémodynamiques. En effet, il existe chez le drépanocytaire des modifications hémodynamiques réactionnelles à l'anémie chronique comportant une augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral, et une diminution des résistances vasculaires périphériques par vasodilatation. La fonction d'autorégulation du flux cérébral est perturbée, et une aggravation brutale de l'anémie, une chute tensionnelle ou une hypoxie peuvent provoquer une hypoperfusion diffuse ou focale, aggravée par des phénomènes de ralentissement du flux et une obstruction de la lumière des petits vaisseaux.

2- Accidents vasculaires cérébraux :

Les AVC sont ischémiques dans 75 % des cas et hémorragiques dans les autres cas. Les symptômes cliniques les plus fréquents sont l'hémi-parésie, l'aphasie ou la dysphasie avec ou sans convulsions. L'AVC peut survenir sans prodrome, ou lors d'une crise vaso-occlusive (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 [66,67]. La constatation d'une augmentation de risque d'AVC dans la fratrie drépanocytaire d'un enfant drépanocytaire ayant fait un AVC suggère l'existence d'une prédisposition familiale [68]. Les gènes candidats incluent ceux impliqués dans l'adhésion à l'endothélium, l'inflammation et la thrombose. Certains groupes HLA et certains polymorphismes du récepteur de l'IL4 et du TNF influent sur le risque de macrovasculopathie [69].

3- Accidents vasculaires infracliniques ou silencieux : [70,71]

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 infracliniques 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.

G- Douleurs abdominales aiguës et lithiase biliaire : [72, 73].

La crise vaso-occlusive abdominale est une cause possible, mais rare de douleur abdominale aiguë qui doit rester un diagnostic d'exclusion. Elle se manifeste par une douleur 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.

La recherche de la cause d'une douleur abdominale est orientée par sa localisation : douleur de la fosse iliaque droite et appendicite, de l'hypochondre droit et cholécystite, épigastrique ou du flanc et pancréatite, diffuse avec une défense évoquant une péritonite. Il faut également rechercher une cause rénale (pyélonéphrite, nécrose papillaire par ischémie de la médullaire rénale s'accompagnant d'une hématurie macroscopique, colique néphrétique) ou gynécologique. La crise vaso-occlusive hépatique est très rare et est suspectée devant une douleur de l'hypochondre droit d'apparition brutale associée à une hyperleucocytose et à une cytolyse hépatique majeure pouvant évoluer rapidement vers une insuffisance hépatocellulaire terminale. De la même façon, une crise vasoocclusive de la rate, phénomène également rare, se traduira par une douleur de l'hypochondre gauche, parfois associée à un infarctus splénique visible à l'échographie. 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. La lithiase biliaire constitue une entité à part car elle est fréquente chez ces patients du fait de l'hémolyse

chronique. Les calculs biliaires doivent être systématiquement recherchés, même en l'absence de symptôme. En effet, ils sont une cause de complications (cholécystite, angiocholite, pancréatite) dont l'évolution chez ces patients drépanocytaires peut être grave. L'attitude actuelle est donc de proposer une cholécystectomie programmée pour tout calcul vésiculaire diagnostiqué, même asymptomatique.

H- Complications oto-rhino-laryngologiques : [74, 75].

Les atteintes de la sphère ORL dans la drépanocytose sont probablement sous-estimées. La survenue 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 cérébellovestibulaire et nécessiter une prise en charge urgente. Les explorations utiles pour explorer un vertige aigu sont la vidéonystagmographie et l'audiogramme avec impédancemétrie. Le traitement impose la diminution d'un éventuel facteur d'hyperviscosité par hydratation ou saignée, et la discussion d'un échange transfusionnel en cas de signes de gravité.

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 sensoneuronale 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.

II.3. Complications chroniques :

Sous ce terme, on regroupe les complications de la drépanocytose d'expression non aiguë, liées aux atteintes organiques provoquées par cette maladie, essentiellement du fait de la vasculopathie. Ces complications représentent une spécificité de la drépanocytose à l'âge adulte. Elles ont certaines caractéristiques communes : leur incidence augmente avec la durée d'agression, donc avec l'âge ; elles s'installent le plus souvent de façon insidieuse, ne se traduisant par des symptômes que tardivement, à un stade où le risque de séquelles est important. De ce fait, elles doivent être recherchées de façon systématique, prévenues et traitées précocement.

A- Atteinte ostéoarticulaire chronique : [76].

La complication ostéoarticulaire chronique la plus fréquente chez l'adulte drépanocytaire est l'ostéonécrose aseptique épiphysaire. Aux États-Unis, 20 % à 40 % des adultes drépanocytaires homozygotes (tous âges confondus) auraient une ostéonécrose aseptique [28], elle serait plus fréquente encore chez les patients ayant une alpha-thalassémie associée.

Lorsqu'elle atteint les têtes fémorales, elle est à l'origine de conséquences fonctionnelles potentiellement invalidantes. Les autres localisations sont les têtes humérales, les extrémités distales des fémurs et humérus, les épiphyses tibiales proximales, l'astragale. L'ostéonécrose aseptique de la hanche se manifeste habituellement par une douleur inguinale ou fessière, survenant à la marche ou après une station assise prolongée, d'abord intermittente puis progressivement croissante devenant constante et invalidante. L'examen clinique recherche la douleur dans les mouvements de rotation interne de la cuisse. L'imagerie est essentielle pour le diagnostic, surtout aux phases précoces, et oriente le traitement en fonction du stade de gravité (**Tableau IV**). Les complications articulaires sont rares (**Tableau V**). Devant un épanchement articulaire, il faut avant tout éliminer le diagnostic d'arthrite septique. Cependant, la cause la plus fréquente est l'apparition d'un épanchement au contact d'un infarctus sous-périosté de voisinage au cours d'une crise vasoocclusive. En l'absence de fièvre et de signe inflammatoire local, il n'y a pas d'indication à une ponction articulaire à visée bactériologique d'emblée dans cette situation.

Tableau IV : Classification radiologique de l'ostéonécrose de la tête fémorale et traitements proposés chez le patient drépanocytaire [18].

Stade	Données de l'imagerie	Traitement proposé ^a
Stade I (infraclinique)	IRM en séquences pondérées T1 : liseré en hyposignal concave vers le haut dans le secteur polaire supérieur	Mise en décharge complète et prolongée de plusieurs semaines, voire plusieurs mois de la hanche atteinte et béquillage complet
Stade II	Radiographies simples : • densification ou déminéralisation localisée de la tête fémorale • géodes ou densification en îlots, ou forme « sclérogéodique » • image en « coquille d'œuf » sous-chondrale	Forage parfois associé à un apport cellulaire par de la moelle osseuse hématopoïétique (prélevée le plus souvent à la crête iliaque) ou ciment
Stade III	Perte de sphéricité de la tête fémorale sans atteinte articulaire	Injection de ciment pour rétablir la sphéricité de la tête fémorale (reprise de l'appui et effet antalgique immédiat) Ou ostéotomie visant à déplacer les points d'appui (mais suites opératoires de plusieurs mois)
Stade IV	Destruction complète de l'articulation, signes d'arthrose	Prothèse totale de hanche

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Tableau V : Complications osseuses et articulaires chez le patient drépanocytaire adulte [18].

Complications osseuses	Complications articulaires
Infarctus osseux au cours d'une crise	Arthrite septique
Ostéonécrose aseptique	Arthrite au contact d'un infarctus osseux
Ostéomyélite chronique	Arthrites goutteuses (rare malgré l'hyperproduction d'acide urique secondaire à l'hémolyse chronique et à la néphropathie)
Séquelles de nécroses diaphysaires (ou d'infarctus osseux survenant lors des crises vaso-occlusives)	Hémarthroses (genoux), secondaires aux thromboses intravasculaires de la synoviale
- « os dans l'os » : régénérations osseuses parallèles à la corticale interne	Maladie auto-immune (à évoquer devant des arthrites ou arthralgies récurrentes)
- déformations des vertèbres « en H » : effondrement de la partie centrale des plateaux vertébraux au décours de crises vaso-occlusives vertébrales	
Fractures pathologiques dans les zones d'infarctus osseux et/ou d'infections pouvant être provoquées par un microtraumatisme à distance de l'épisode aigu	

B- Atteinte rénale :

La néphropathie drépanocytaire est fréquente puisqu'on estime que 79 % des adultes drépanocytaires homozygotes ont une micro- ou macroalbuminurie et 5 % à 18 % sont au stade d'insuffisance rénale [77]. Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus, incluant à la fois des altérations glomérulaires et tubulaires. L'atteinte glomérulaire est probablement multifactorielle : effet de l'hyperfiltration, souvent majeure dès l'enfance et secondaire à l'anémie chronique, hypertrophie glomérulaire, glomérulosclérose segmentaire et focale, lésions de glomérulonéphrite avec dépôts d'immunocomplexes, hémosidérose. L'atteinte tubulaire, dont la manifestation principale est un défaut de concentration et d'acidification des urines, pourrait être secondaire à une réduction néphronique juxtamédullaire profonde par atteinte de la microvascularisation locale [78].

La néphropathie drépanocytaire évolue le plus souvent à bas bruit et doit être recherchée systématiquement. Elle 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.

La pression artérielle (PA) basale est plus basse chez les patients drépanocytaires en comparaison à la population générale noire africaine. Ces valeurs basses sont en partie liées à l'anémie et aux pertes sodées urinaires. Ainsi, l'hypertension artérielle est rare chez les patients drépanocytaires et ne survient qu'à des stades avancés d'insuffisance rénale [79].

Le traitement de la néphropathie drépanocytaire repose sur des mesures générales : prévention de tout facteur aggravant (médicaments et produits de contraste, infection, déshydratation...), correction des troubles ioniques, supplémentation vitaminocalcique. Au stade de l'insuffisance rénale terminale, la dialyse, voire une transplantation rénale sont indiquées. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion seraient efficaces pour diminuer la protéinurie, mais on ne connaît pas leur effet à long terme. Une aggravation de l'anémie devenant peu ou pas régénérative chez les patients dont la fonction rénale se dégrade constitue une indication à un traitement par l'érythropoïétine recombinante, qui doit être débuté d'emblée à des doses élevées en une ou deux injections sous-cutanées hebdomadaires.

D'autres complications rénales peuvent survenir. Une bactériurie devient plus fréquemment symptomatique chez les patients drépanocytaires. Les infections urinaires à répétition pourraient être des facteurs d'aggravation de la néphropathie [80]. 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 (contre-indication de l'injection iodée tant que l'hématurie persiste). Enfin, des cas d'amylose inflammatoire révélée par un syndrome néphrotique ont été décrits [81].

C- Atteinte cardiaque :

Les complications cardiaques chez l'adulte drépanocytaire sont mal connues et rares, dominées par l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Il y a une adaptation constante de la fonction cardiaque à l'anémie chronique, qui est compensée par une augmentation du débit cardiaque évoluant progressivement vers une dilatation ventriculaire gauche.

La complication cardiovasculaire la plus grave est l'HTAP qui serait à l'origine de la plupart des morts subites chez les patients drépanocytaires [82, 83]. Sa fréquence est estimée entre 20 % et 40 % [82]. Elle est un facteur de mauvais pronostic (mortalité de 30 %) d'autant plus s'il existe une dysfonction diastolique associée [84]. 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 tricuspidiennne est supérieure à 2,5 m/s. Le cathétérisme droit est le seul examen permettant d'affirmer le diagnostic [82,83]. Une élévation du pro-BNP serait un élément supplémentaire en faveur d'une HTAP et d'un mauvais pronostic [83]. Le traitement de l'HTAP chez les patients drépanocytaires n'est pas codifié [85], les vasodilatateurs artériels pulmonaires [86] pourraient être une alternative, mais des études complémentaires sont nécessaires pour valider cette indication dans la drépanocytose. L'efficacité de l'hydroxyurée est controversée [82,83].

Les complications ischémiques semblent être des phénomènes rares. L'angor est exceptionnel et l'électrocardiogramme est le plus souvent normal. Parfois, il montre des QRS amples traduisant l'hypertrophie ventriculaire gauche, une onde Q profonde dans les dérivation latérales liée à l'hypertrophie

du septum interventriculaire, ainsi que des modifications aspécifiques du segment ST. Quant à 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 [87].

D- Atteinte pulmonaire :

Le parenchyme pulmonaire est le siège d'une altération progressive pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire. Elle concernerait 40 % d'une série autopsique de patients drépanocytaires. Radiologiquement, il s'agit le plus souvent d'une atteinte interstitielle avec épaississements des septa interlobulaires et pleuraux, mais également d'atélectasies, de bronchiectasies, de dilatations lobulaires focales. Histologiquement, ces anomalies correspondent à des foyers de nécrose dans les parois alvéolaires, puis à l'apparition d'une fibrose. Le retentissement fonctionnel n'est pas corrélé à l'étendue des lésions radiologiques [88].

E- Atteinte oculaire :

L'atteinte oculaire de la drépanocytose concerne essentiellement la rétine. Elle reste longtemps non symptomatique et peut se révéler par une complication laissant des séquelles irréversibles (hémorragie intravitréenne ou décollement de la rétine). Elle doit donc être recherchée de façon systématique. L'atteinte rétinienne, qui débute en périphérie, est en rapport avec les phénomènes vaso-occlusifs, entraînant l'apparition de zones non perfusées. Puis les stigmates de la rétinopathie proliférative apparaissent, sous la forme de néovaisseaux, fragiles, qui se développent à la limite des zones normales et non perfusées. Les

mécanismes exacts de cette vasculopathie sont mal connus [89]. Parmi les différentes classifications de l'atteinte rétinienne, la classification de Goldberg est la plus utilisée (**Tableau VI**). Le traitement repose sur le laser argon qui permet d'éviter ou de faire régresser la néovascularisation rétinienne par le traitement des zones ischémiques [90].

Tableau VI : Classification de Goldberg des atteintes de la rétine liées à la drépanocytose [18].

Stade 1 Occlusions artériolaires périphériques
Stade 2 Anastomoses artérioveinulaires
Stade 3 Néovascularisation prérétinienne périphérique
Stade 4 Hémorragies intravitréennes
Stade 5 Décollement de rétine

F- Ulcères cutanés :

Ils touchent entre 5 % et 20 % des patients selon les séries publiées. Leurs conséquences fonctionnelles sont souvent sous-évaluées, pouvant être majeures [91]. Ils sont plus fréquents en zone tropicale, si l'anémie est plus profonde, et l'hémolyse plus intense [92]. La présence d'une alpha-thalassémie associée ou d'un taux élevé d'hémoglobine fœtale est protectrice. La plupart du temps localisés dans la région malléolaire, les ulcères sont souvent bilatéraux.

Il faut distinguer deux tableaux très différents :

- les ulcères de petite taille, qui cicatrisent en quelques semaines ou mois, mais qui peuvent récidiver,
- les ulcères géants, qui ne cicatrisent pas ou transitoirement et dont le retentissement fonctionnel est important. Ceux-ci entraînent des douleurs chroniques intenses, parfois une ankylose de la cheville, et peuvent être une porte d'entrée infectieuse. Il a été proposé de les nommer « ulcères malins de la drépanocytose » [91].

Récemment, un sous-phénotype de la drépanocytose comprenant les complications associées à l'hémolyse a été décrit [92]. Il comporte : les ulcères, le priapisme et l'HTAP.

Le traitement des ulcères est souvent décevant [93]. Il repose dans tous les cas sur les soins locaux : débridement (il est utile de bien décaper le fond de l'ulcère, qui est particulièrement fibrineux), utilisation de pansements hydrocolloïdes, de tulles. Une greffe de peau peut être proposée dans les ulcères de grande taille, mais elle est suivie d'un risque élevé de récurrence.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES DANS LE TRAIT DREPANOCYTAIRE ET LES ASSOCIATIONS GENETIQUES :

III.1. Manifestations cliniques dans le trait drépanocytaire : [18]

Les sujets ayant une drépanocytose hétérozygote sont aussi appelés porteurs sains de la drépanocytose, ou porteurs du trait drépanocytaire. Ils ont reçu le gène normal A de la beta globine d'un de leurs parents, et le gène drépanocytaire S de l'autre.

La grande majorité des patients hétérozygotes AS est asymptomatique. Il est donc important qu'il n'y ait pas de confusion entre la forme homozygote ou la maladie, et la forme hétérozygote ou situation non pathologique de porteur sain.

Cependant, certaines rares complications peuvent être attribuées à l'hétérozygotie AS : la survenue d'infarctus spléniques, dont l'apparition est favorisée par un séjour en altitude, et celle d'épisodes d'hématurie par nécrose papillaire.

Quelques publications ont rapporté que le trait drépanocytaire exposerait à certains risques :

- la pratique d'exercices physiques prolongés et intenses s'accompagnerait d'un risque accru de mort subite;

- le risque de survenue d'une maladie thromboembolique veineuse est plus élevé chez les américains d'origine africaine porteurs du trait drépanocytaire, comparativement à ceux qui n'ont pas d'hémoglobinopathie;
- une augmentation du risque de mort fœtale chez les femmes enceintes hétérozygotes AS a été retrouvée par certaines équipes, mais en l'absence de confirmation par d'autres études, il ne peut y avoir de certitude concernant la réalité de ce risque ;
- la fréquence des infections urinaires serait plus élevée chez les patients hétérozygotes AS que dans la population générale.

Enfin, des cas isolés concernant certaines manifestations ont été rapportés, sans qu'il soit possible de trouver une relation cause effet de l'hémoglobinopathie dans leur survenue. Par exemple, des cas de rétinopathie et d'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Les personnes hétérozygotes AS présentent parfois des douleurs articulaires ou osseuses, dont le mécanisme n'est pas clair. Les rares individus AS symptomatiques posséderaient des gènes modificateurs (épistatiques), qui expliqueraient les complications observées.

Ces cas rapportés sont très peu nombreux comparativement au très grand nombre de cas de drépanocytose hétérozygote. De ce fait, il est important de ne pas médicaliser indûment les hétérozygotes AS, qui ne justifient pas d'un suivi médical systématique, exception faite des rares cas symptomatiques. Des précautions simples sont à conseiller à ces porteurs sains, notamment d'éviter les efforts violents et prolongés, les séjours en haute altitude, la pratique de certains sports comme la plongée sous-marine.

III.2. Les associations génétiques : [94].

A- Drépanocytose hétérozygote composite SC :

La drépanocytose composite SC représente 20 % à 30 % des syndromes drépanocytaires majeurs. Elle est particulièrement fréquente dans certains pays de l'Afrique de l'Ouest, tels le Ghana, le Burkina Faso, ou le Nigeria. Cette maladie constitue une entité autonome, très différente de la drépanocytose homozygote. Elle résulte de l'association des deux gènes de globine S et C chez un même patient. L'hémoglobine C ne copolymérise pas avec l'hémoglobine S, mais provoque une déshydratation intraérythrocytaire qui augmente la concentration de l'hémoglobine S et donc sa pathogénicité. L'espérance de vie des patients drépanocytaires SC a été estimée supérieure de 20 ans à celle des drépanocytaires homozygotes.

Les patients SC ont souvent une discrète splénomégalie. L'anémie est moins importante que dans la drépanocytose homozygote, voire n'existe pas. Les signes d'hémolyse sont plus discrets, la réticulocytose moins intense. Une discrète thrombopénie par hypersplénisme, sans conséquence, est possible. En raison du chiffre élevé de la concentration en hémoglobine et de la faible hémolyse, la physiopathologie des complications de la drépanocytose composite SC fait intervenir essentiellement l'hyperviscosité.

Toutes les complications observées dans la drépanocytose homozygote (à l'exception des ulcères cutanés) peuvent survenir, avec une fréquence généralement moindre. Ainsi, l'ostéonécrose aseptique de hanche, la rétinopathie sont des complications particulièrement fréquentes. La quasi-totalité des infarctus spléniques ou des séquestrations spléniques rencontrés chez le sujet drépanocytaire adulte surviennent chez des patients SC (ou S β +).

Une étude portant sur le suivi de 106 patients souffrant d'une drépanocytose SC, ayant un âge médian de 50 ans, a retrouvé que les principales manifestations étaient les CVO (65 %), l'ostéonécrose aseptique de hanche (23 %), la rétinopathie (35 %), les infarctus spléniques (19%) [95].

La symptomatologie étant atténuée, les anomalies hématologiques modérées, il peut arriver que le diagnostic de drépanocytose SC ne soit porté qu'à l'âge adulte. Ce retard dans la prise en charge peut entraîner une perte de chance, notamment quand surviennent des atteintes organiques symptomatiques laissant des séquelles qui auraient pu être prévenues (en particulier la baisse de l'acuité visuelle). Pour les femmes enceintes, le risque est qu'elles ne soient pas reconnues comme ayant une grossesse à risque, alors qu'elles sont exposées à des complications graves.

Le traitement des complications de la drépanocytose SC fait appel aux mêmes principes que celui de la drépanocytose homozygote, à la restriction importante qu'il faut toujours prendre en compte le taux d'hémoglobine normal ou subnormal dans cette forme de drépanocytose. En premier lieu, il faut veiller à assurer une hydratation suffisante et à ne pas augmenter le chiffre d'hémoglobine, ce qui majorerait l'hyperviscosité (si une transfusion est indiquée, il faut systématiquement discuter une saignée préalable en fonction de la concentration de l'hémoglobine). En second lieu, il existe un moyen simple et sans danger pour réduire l'hyperviscosité : la saignée. Elle peut être proposée ponctuellement, dans le traitement d'une complication aiguë, ou surtout sous forme d'un programme régulier, pour atténuer, voire faire disparaître certaines complications (CVO, priapisme, STA...). Son efficacité est souvent spectaculaire [96,97].

B- Drépanocytose hétérozygote composite S β -thalassémique :

La S β -thalassémie (S β) est le troisième syndrome drépanocytaire majeur par la fréquence. Elle est représentée par deux génotypes, qui ont une expression clinique très différente : la S β^0 et la S β^+ . Dans le premier cas, il n'y a aucune synthèse d'hémoglobine normale A, et le tableau clinique et biologique est proche de celui de la drépanocytose homozygote. Le seul moyen de différencier ces deux syndromes drépanocytaires est de réaliser une étude du génotype en biologie moléculaire. Dans le second cas, une synthèse d'hémoglobine A persiste, comprise entre 3 % et 25 % de l'hémoglobine circulante (ce qui permet de la différencier de la drépanocytose hétérozygote AS, où l'hémoglobine A est supérieure à 50 %). La sévérité de l'expression clinique et biologique (en particulier la profondeur de l'anémie) de la drépanocytose S β^+ est inversement proportionnelle à la quantité d'hémoglobine A présente [98].

La drépanocytose S β^+ est marquée par la présence fréquente d'une splénomégalie, le risque plus élevé d'atteinte rétinienne, la moins grande fréquence des CVO, des STA, des ulcères cutanés et du priapisme que dans la drépanocytose homozygote. La prise en compte de l'hyperviscosité, comme dans l'hétérozygotie composite SC, est importante chez les patients S β^+ , d'autant plus que l'hémoglobine est élevée. Les saignées, ponctuelles ou sous forme d'un programme régulier, sont le meilleur traitement curatif et surtout préventif des complications en rapport avec l'hyperviscosité. La prise en charge des patients S β^0 est la même que celle des patients homozygotes SS.

C- Autres formes génétiques :

Il existe d'autres formes, plus rares, de syndromes drépanocytaires majeurs correspondant aux formes S/D-Pundjab, S/OArab, S/D-Los Angeles, S-Antilles... Dans chacune de ces formes génétiques, on constate une hétérogénéité de l'expression clinique de la maladie drépanocytaire comme dans toutes les formes génétiques classiques des syndromes drépanocytaires majeurs.

IV. CAS PARTICULIER : GROSSESSE ET CONSEIL GENETIQUE :

La grossesse chez la femme drépanocytaire s'accompagne d'un risque accru de complications pour le fœtus et la mère. Une prise en charge spécialisée et coordonnée est indispensable pendant toute la durée de la grossesse. La survenue de tout événement clinique, même s'il apparaît banal en dehors du contexte (association drépanocytose et grossesse) peut être le signe précurseur de complications plus graves et doit faire discuter la transfusion, qui a des indications larges dans cette maladie. Les complications fœtales en rapport avec les perturbations de la circulation placentaire peuvent consister en : fausse couche spontanée (risque évalué dans une étude prospective jamaïcaine à 36 %, contre 10 % dans une population témoin) [99], retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero, petit poids de naissance, prématurité [100].

L'existence d'un syndrome drépanocytaire chez le fœtus ne paraît pas avoir d'influence sur le risque de complications à la naissance ou dans le péripartum. Les mères ayant une drépanocytose homozygote sont exposées au risque de développer certaines complications : fréquence plus élevée des CVO et des syndromes thoraciques aigus, pyélonéphrite, pré-éclampsie, menace d'accouchement prématuré, placenta prævia, rupture des membranes, maladie thromboembolique, infection du post-partum.

La surveillance de la grossesse doit être rigoureuse. D'éventuelles répercussions organiques de la drépanocytose doivent être recherchées, si possible avant la grossesse (atteinte rénale, oculaire, cardiaque...). Les complications doivent être reconnues et traitées précocement (notamment les

infections urinaires, les CVO débutantes, la déshydratation par vomissements...). La surveillance de la croissance et de la vitalité fœtales doit être rapprochée. Les médicaments tératotoxiques : anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, hydroxyurée, chélateurs du fer sont contre-indiqués.

Les indications de la transfusion prophylactique systématique demeurent discutées. Certains ont pu la recommander, alors que d'autres pensent que la transfusion doit être réservée aux patientes présentant une crise vaso-occlusive ou un syndrome thoracique aigu, une pré-éclampsie, une anémie profonde, ou ayant un antécédent de complication obstétricale (mort fœtale in utero, retard de croissance...) [101-103].

Partie II
*Drépanocytose : du diagnostic
biologique à l'attitude thérapeutique*

I. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA DREPANOCYTOSE : [104-109]

Le diagnostic de drépanocytose repose dans tous les cas sur l'identification formelle de l'HbS. Il doit être accompagné d'une enquête familiale du patient, des renseignements cliniques, d'un hémogramme récent à distance de toute transfusion.

La **figure 8** représente l'arbre de décision diagnostique et les différents examens à réaliser.

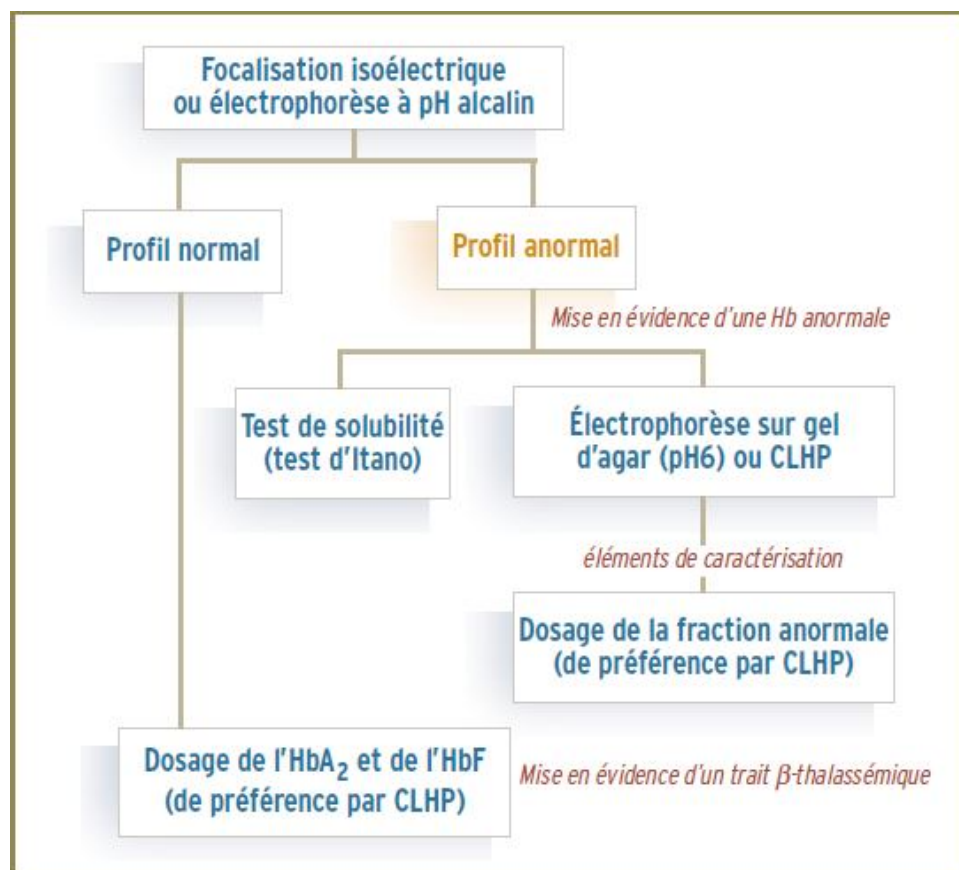


Figure 8 : Arbre de décision diagnostique et examens à réaliser [104].

Hb : hémoglobine ; CLHP : chromatographie liquide haute performance.

I.1. Étude hématimétrique et phénotypique :

A- Hémogramme :

Cet examen révèle une anémie et les taux d'Hb vont se situer entre 6 et 9 g/dl (valeurs usuelles : 13 à 17 g/dl chez l'homme, 12 à 16 g/dl chez la femme). L'origine de cette anémie est une hémolyse chronique (destruction prématurée des hématies falciformes). L'anémie est normocytaire (VGM normal 80-98 fl) et normochrome (TCMH normal >27pg). Le taux de réticulocytes est élevé, supérieur à 150G/l (anémie régénérative). Il est intéressant de connaître le taux d'hémoglobine d'un individu à l'état basal pour repérer rapidement les aggravations (le chiffre est stable à plus ou moins 1 point après l'âge de cinq ans). Lors des crises d'hémolyse aiguë ou d'infarcissement splénique, le taux d'hémoglobine peut chuter brutalement et mettre en jeu le pronostic vital. En dehors de toute complication surajoutée, la numération des leucocytes et des plaquettes est normale.

Les valeurs de l'hémogramme et l'aspect du frottis sanguin varient en fonction du type d'atteinte génétique (**Tableau VII**).

Tableau VII : Les valeurs de l'hémogramme et l'aspect du frottis sanguin en fonction du type d'atteinte génétique [105]

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

B. Etude de l'hémoglobine :

La première étape du dépistage s'effectue généralement par focalisation isoélectrique (IEF), ou encore par électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin bien que cette dernière technique soit moins précise et ne distingue pas l'HbS d'autres mutants comme l'HbD-Punjab parfois présente dans les mêmes populations. Dans l'HbS, le remplacement par une valine de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β de globine introduit dans le tétramère deux charges positives supplémentaires. Cette substitution élève le point isoélectrique de l'Hb de 6,95 à 7,25. Lors de l'électrophorèse à pH alcalin, l'HbS migre donc plus lentement que l'HbA vers l'anode.

Certains laboratoires préfèrent utiliser en première intention une chromatographie liquide haute performance (CLHP) sur colonne échangeuse de cations. Des appareils automatisés permettent d'effectuer le dosage des diverses hémoglobines (HbA₂, HbF, HbA, HbS, HbC...) identifiées par leur temps d'élution de façon parfaitement reproductible. **Les tableaux VIII et IX** donnent les valeurs obtenues respectivement chez l'adulte et le nouveau-né normal et drépanocytaire. Dans tous les cas, le résultat d'un seul test est insuffisant pour affirmer le diagnostic d'HbS. Ce diagnostic doit être confirmé, que ce soit par chromatographie liquide haute performance lorsqu'il est fait initialement par focalisation isoélectrique, ou par un test fonctionnel. Lors du dépistage néonatal, une suspicion de diagnostic positif implique toujours l'étude des parents.

Tableau VIII : Répartition des fractions de l'hémoglobine chez les adultes normaux et drépanocytaire [104].

	% HbA	% HbS	% HbF	% HbA ₂
■ Adulte normal	≈ 95	Absence totale	<1	≈ 3
■ Drépanocytaire hétérozygote	60 à 75*	25 à 40*	<1	≈ 3
■ Drépanocytaire homozygote	Absence totale	75 à 90	5 à 20 (variable avec âge, haplotype, traitement)	Normal (souvent artéfactuellement augmenté)
■ Hétérozygote composite avec une β ⁰ thalassémie	Absence totale	75 à 90	5 à 20 (variable avec âge, haplotype mutation et traitement)	Augmentée
■ Hétérozygote composite avec une β ⁺ thalassémie	25 à 30 (variable selon la mutation thalassémique)	> 50 (variable selon la mutation thalassémique)	(variable selon la mutation thalassémique)	(variable selon la mutation thalassémique)

Lors de l'association avec une α-thalassémie le taux d'HbS diminue proportionnellement au nombre de gènes α déléétés.

Tableau IX : Répartition des fractions de l'hémoglobine chez les nouveau-nés normaux et drépanocytaires [104]

	% HbA	% HbS	% HbF	% HbA ₂
■ Nouveau-né normal	10 à 20*	Absence totale	80 à 90	< 0,5
■ Nouveau-né drépanocytaire hétérozygote	5 à 10	5 à 10	80 à 90	< 0,5
■ Nouveau-né drépanocytaire homozygote ou S/β ⁰ thalassémie	Absence totale	5 à 10	80 à 90	< 0,5

Les tests fonctionnels sont destinés à mettre en évidence la solubilité diminuée de la désoxy-HbS ou sa migration caractéristique lors de l'électrophorèse sur gel d'agar. La diminution de solubilité de l'HbS désoxygénée en milieu salin concentré est très spécifique de l'HbS ; elle est donc particulièrement utile pour son identification. Ce test n'est toutefois que semi quantitatif et ne peut faire la distinction entre les diverses formes génétiques de la maladie. De même il ne saurait être utilisé chez le nouveau-né ou chez un sujet porteur d'un taux faible d'HbS chez qui il peut être faussement négatif. L'électrophorèse sur gel d'agar est utilisable pour confirmation d'un diagnostic néonatal (**Figure 9**). Dans ce système, la mobilité de la molécule d'hémoglobine ne dépend pas de la charge du résidu muté, mais des modifications de structure induites par la mutation dans certaines régions positivement chargées de la protéine, dont en particulier celle impliquée dans l'HbS.

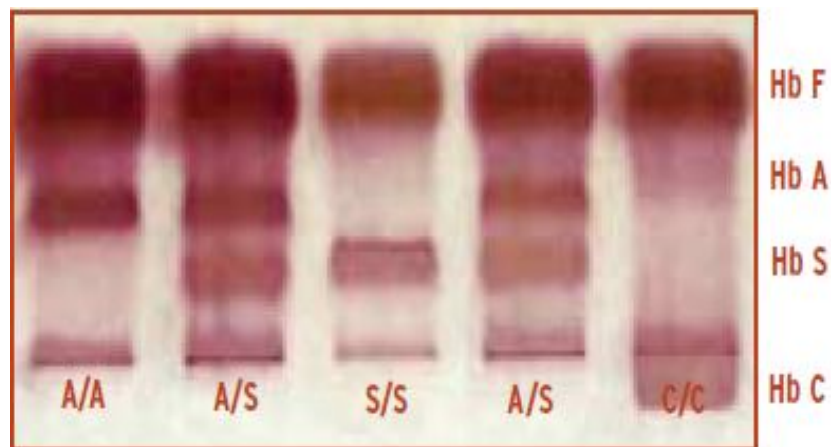


Figure 9: Profil d'une électrophorèse sur gel d'agar pour le diagnostic néonatal d'HbS [104].

Après ces examens simples de dépistage des individus drépanocytaires, le diagnostic de certitude de l'anémie SS peut être posé par trois techniques possibles :

- Les électrophorèses de l'hémoglobine, à confirmer par des tests simples de falciformation ou de solubilité ;
- L'isoélectrofocalisation ;
- La chromatographie liquide à haute pression.

1- Electrophorèses de l'hémoglobine :

C'est le temps capital de l'étude de l'hémoglobine, elle permet de différencier les homozygotes des hétérozygotes. Les hémoglobines anormales ont un comportement électrophorétique différent. Il existe deux techniques (**Figure 10**) : la technique d'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin et celle d'électrophorèse sur agar à pH acide [106] :

a- Electrophorèse à pH alcalin sur support d'acétate de cellulose

L'HbS est caractérisée par une mobilité plus lente que l'HbA. Cependant, environ 250 mutations ponctuelles de l'hémoglobine peuvent engendrer un changement de charge analogue et donc une migration identique à celle de l'HbS. Il faut donc au moins un autre critère pour pouvoir affirmer la présence d'HbS.

b- Electrophorèse en citrate agar à pH acide :

Cette technique complète l'électrophorèse à pH alcalin. La migration d'une hémoglobine anormale en agar dépend d'abord de la localisation de la mutation et secondairement du changement de charge ; cette migration résulte de l'électroendosmose, de la liaison à l'agaropectine et de l'effet de l'ion citrate.

En effet, elle permet de différencier les hémoglobines C, E, O, Arab et les hémoglobines D, G et S qui ont la même migration sur acétate de cellulose à pH alcalin, ainsi qu'une très bonne séparation des hémoglobines A et F. Cependant la mise en évidence de mutants de même mobilité que l'hémoglobine A n'est pas possible par cette seule technique. De plus, les anomalies qualitatives observées sur les tracés doivent être précisées par dosage.

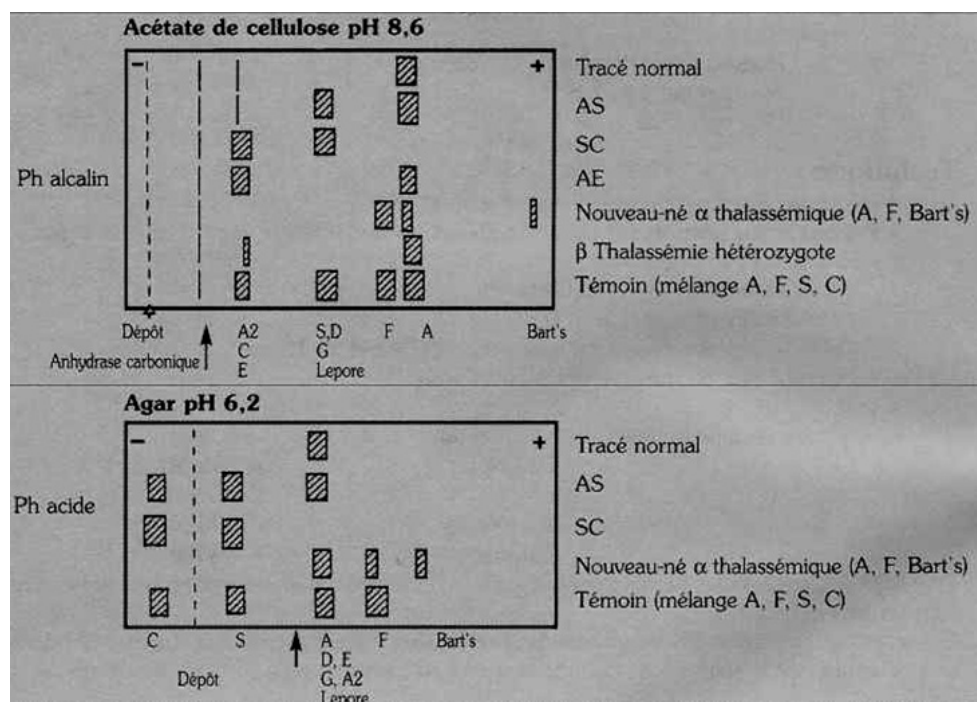


Figure 10 : migration électrophorétique des hémoglobines [14]

2- Test d'Emmel (test de falciformation) :

Il s'agit d'un test simple consistant à provoquer *in vitro* la désoxygénation puis la polymérisation de l'hémoglobine [107]. Après incubation d'une goutte de sang avec une substance réductrice comme le métabisulfite de sodium, on observe au microscope la falciformation des hématies (**Fig11**). En pratique, le test de falciformation peut être couplé à une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, pour pouvoir affirmer qu'une bande suspecte ayant migré sur acétate de cellulose correspond à l'hémoglobine S. Le test de falciformation ne peut être utilisé isolément pour diagnostiquer l'Hb S, par manque de sensibilité et de spécificité : de nombreux faux positifs et faux négatifs sont observés et la distinction entre forme hétérozygote et forme homozygote ne peut être faite de façon fiable.

Il est recommandé d'examiner plusieurs zones de la préparation car la falciformation ne s'effectue pas de façon homogène.

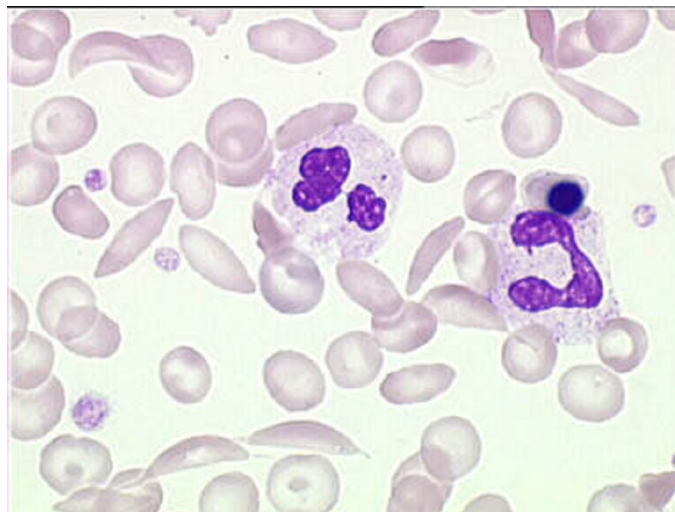


Figure 11. Nombreuses hématies falciformes. Frottis sanguin en MGG Gx1000 : [108]

3- Test d'Itano (test de solubilité) :

Ce test met en évidence in vitro la polymérisation de l'hémoglobine S et son caractère insoluble [109]. Il consiste à désoxygéner une solution diluée d'hémoglobine, dont l'activité est fortement accrue par l'utilisation d'un tampon phosphate de force ionique élevée. En présence d'HbS et à température ambiante, un trouble apparaît. La centrifugation montre qu'il s'agit d'un précipité d'hémoglobine. Le test de solubilité peut également servir de test de confirmation à une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin révélant une bande de migration suspecte.

Si l'on est en présence d'hémoglobine S, il se produit immédiatement un trouble net dans le tube réactionnel. Le tube témoin doit rester limpide (**Figure 12**).

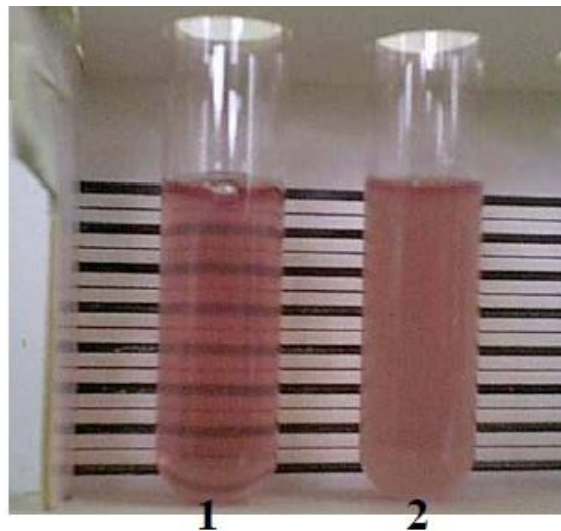


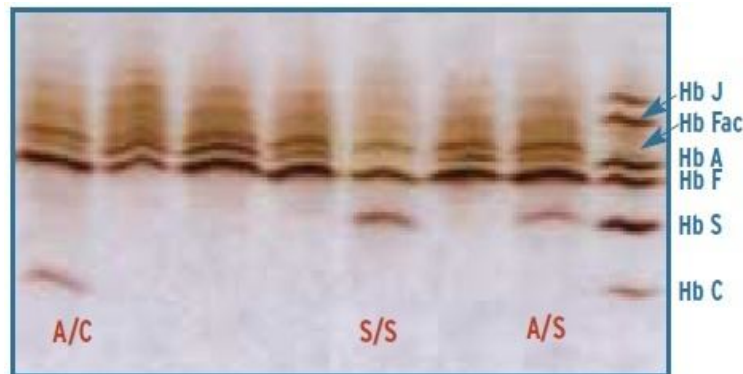
Figure 12 : Test d'Itano

1- Témoin normal

2- Présence d 'HbS

4- Isoélectrofocalisation (IEF) : [106]

Cette technique de migration en deux dimensions est plus résolutive que l'électrophorèse à pH alcalin, elle est effectuée sur un support de polyacrylamide chargé d'ampholytes et en présence d'un gradient de pH (**Figure 13**) permettant de distinguer les HbD et G de l'HbS. De même, l'IEF est une technique très sensible, révélant la présence de faibles taux d'HbS et plus spécifique mais également plus coûteuse. C'est la méthode de référence pour le diagnostic néonatal des hémoglobinopathies. Le prélèvement consiste en une simple goutte de sang prélevée au talon et absorbée sur papier buvard. Comparée à une électrophorèse simple, l'IEF permet la réalisation d'un plus grand nombre de tests en une seule série, ce qui est intéressant pour les dépistages massifs de la drépanocytose au sein d'une population.



**Figure 13 : Profil d'une IEF utilisée
pour le diagnostic néonatal de la drépanocytose [104]**

Plus de 90 échantillons sont analysés sur une même plaque.

5- Chromatographie Liquide Haute Pression (HPLC) :

C'est une étape indispensable pour préciser le diagnostic des syndromes drépanocytaires. Très sensible et très spécifique, cette technique permet la séparation d'un très grand nombre d'hémoglobines, par échange sur des résines cationiques [110]. De plus, les différentes fractions HbA, HbA2, HbF et HbS, présentent même à de faibles taux, peuvent être quantifiées.

Un patient hétérozygote A/S présente un taux d'hémoglobine S entre 35 et 45 %. Pour un taux d'hémoglobine S inférieur à 35 % (en dehors de toute transfusion sanguine), on peut évoquer l'existence d'une carence martiale ou d'une α -thalassémie associée.

Quand la concentration d'hémoglobine S dépasse celle de l'hémoglobine A, plusieurs situations sont possibles, dont l'association S β^+ thalassémie (et éventuellement l'association S hémoglobine instable).

C- Bilan de l'hémolyse :

Le bilan d'hémolyse montrera une hyperbilirubinémie indirecte, une élévation des LDH et une diminution de l'haptoglobine avec hypersidérémie.

I.2. Étude génotypique

Des tests de biologie moléculaire sont parfois indiqués faisant appel à des enzymes de restriction, comme Mst II, ils permettent de distinguer un codon 6 normal d'un codon 6 muté.

L'étude du génotype des patients drépanocytaires doit comporter l'identification de la mutation drépanocytaire et la recherche d'une alpha-thalassémie associée. L'identification de la mutation drépanocytaire 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. Quand on ne dispose pas d'une étude de l'hémoglobine phénotypique de l'ensemble de la famille, la recherche de la mutation s'impose chez tout patient drépanocytaire pour différencier les sujets homozygotes SS des sujets thalasso drépanocytaires S β^0 -thalassémiques. Cette information est nécessaire pour éclairer le conseil génétique à donner aux parents d'enfants malades et aux patients en âge de procréer. La recherche d'une alpha-thalassémie fait partie du diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. En effet, une alpha-thalassémie associée à la drépanocytose explique la microcytose. En outre, elle modifie le risque de survenue de certaines complications.

Le diagnostic est effectué par PCR (polymérase chain réaction) en utilisant des sondes nucléotidiques de synthèse reconnaissant les séquences mutées et normales. Le diagnostic est effectué après amplification génique de l'ADN de la séquence correspondant à la mutation. Cette technique est réservée aux laboratoires spécialisés [107].

II. ATTITUDE THERAPEUTIQUE :

Depuis sa caractérisation, la drépanocytose fait l'objet de nombreuses recherches visant à en développer un traitement. Plusieurs méthodes ont été mises au point et sont utilisées, mais aucune thérapeutique ne s'avère parfaitement efficace, ni parfaitement tolérée. Les principaux traitements utilisés sont la transfusion sanguine, la greffe de moelle osseuse, et les molécules pharmacologiques.

La transfusion apporte des globules rouges contenant de hémoglobine A. Elle est utilisée dans le traitement d'urgence de certaines complications graves, ou en prophylaxie sous forme de programmes transfusionnels.

L'hydroxyurée (HU) est une chimiothérapie. En effet, si certaines molécules interférant avec le processus de polymérisation de l'hémoglobine S représentent un espoir, le seul traitement actuel de ce type ayant fait la preuve de son efficacité et couramment prescrit depuis 1995 [111] est l'HU, qui améliore l'espérance de vie, diminue la fréquence des CVO.

Chez l'adulte drépanocytaire, contrairement à l'enfant, il n'y a pas d'indication clairement établie à la greffe médullaire allogénique, en raison notamment de l'augmentation du risque de mortalité toxique avec l'âge, et du risque de poursuite de l'évolutivité des atteintes organiques malgré cette procédure [112].

II.1. Principes de prise en charge :

Le suivi médical de l'adulte drépanocytaire se fixe cinq objectifs :

- La prise en charge optimale et rapide des crises vaso-occlusives, et surtout de la douleur ;
- La détection précoce et le traitement des complications aiguës ;
- La prévention, le dépistage et le traitement des complications chroniques ;
- La discussion d'un traitement de fond selon la symptomatologie ;
- L'appréciation permanente du retentissement psychologique et des conséquences sociales de la maladie.

Il est souhaitable que le patient soit porteur d'un document dans lequel sont indiquées les principales informations le concernant : les antécédents, le type de la drépanocytose, le chiffre habituel de l'hémoglobine, les consignes transfusionnelles...

Le suivi doit être organisé de telle façon que la continuité des soins soit assurée. En particulier, le passage de la pédiatrie à la médecine d'adulte est un moment délicat car une rupture du suivi peut se produire. Ce passage doit donc être anticipé et progressif. Une coordination doit être instituée avec le médecin traitant et les autres spécialistes (ophtalmologiste, dermatologue, orthopédiste, néphrologue, gynécologue obstétricien...) et éventuellement avec le service social et le psychologue.

Le conseil génétique est abordé dès la première consultation, et doit être régulièrement répété. Même si le patient n'évoque pas spontanément ce sujet, le médecin doit prendre l'initiative de le faire.

Les règles hygiéno-diététiques à respecter sont énoncées et régulièrement expliquées. Le patient doit être régulièrement vu en consultation, au minimum tous les 6 mois. Une supplémentation quotidienne par 5mg d'acide folique per os est systématique. Les antalgiques sont prescrits à chaque consultation, permettant au patient de pouvoir les utiliser rapidement en auto-administration en cas de survenue d'une CVO. Les anti-inflammatoires peuvent être un complément du traitement de la crise. Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse, de l'existence d'une infection évolutive, d'une néphropathie, d'antécédent d'ulcère gastrique.

Le calendrier vaccinal habituel doit être respecté et la vaccination antipneumococcique doit être répétée tous les 3 à 5 ans (vaccin Pneumo 23®). Enfin, le vaccin antigrippal doit être effectué à chaque automne. En cas de voyage en pays d'endémie, une prophylaxie anti-palustre adaptée doit être prescrite.

Tout acte chirurgical représente un risque de complications potentiellement graves, et doit être encadré. Dans tous les cas, la surveillance doit être rigoureuse, la collaboration étroite entre chirurgien, anesthésiste, et hématologue.

Selon les antécédents du patient, le type d'intervention, son urgence, les mesures thérapeutiques (en premier lieu l'échange transfusionnel) sont proposées.

II.2. Transfusion sanguine : [22]

En règle générale, le produit sanguin utilisé est le concentré déleucocyté. Avant toute transfusion, les malades doivent être phénotypés dans les systèmes ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd et Lewis. Les concentrés érythrocytaires transfusés doivent être compatibles dans les systèmes ABO, Rh et Kell au minimum.

Dans tous les cas, la recherche d'agglutinines irrégulières doit être faite systématiquement avant et si possible après toute transfusion.

La surveillance sérologique (VIH, Human T-cell lymphoma virus [HTLV]-1, VHC) doit être faite régulièrement. Tous les patients drépanocytaires doivent être immunisés contre le VHB.

Chez la majorité des patients drépanocytaires homozygotes, le taux d'hémoglobine en phase stationnaire est situé autour de 8 g/dl avec des extrêmes de 6 à 10 g/dl. Un tel taux d'hémoglobine permet aux patients d'avoir une activité physique normale et ne nécessite pas de transfusion sanguine au seul titre que leur taux d'hémoglobine est abaissé par rapport à la normale.

A- Modalités de la transfusion sanguine :

Il existe trois modalités différentes de la transfusion sanguine dans la drépanocytose : la transfusion sanguine simple, l'échange transfusionnel et la transfusion sanguine au long cours.

1- Transfusion sanguine simple :

Le taux d'Hb habituel des drépanocytaires homozygotes SS est compris entre 6 et 9 g/dL, celui des autres syndromes drépanocytaires étant plus élevé. L'objectif de la transfusion sanguine simple est de ramener un taux d'Hb abaissé

à sa valeur habituelle. En effet, il n'est pas souhaitable de dépasser le chiffre habituel car le pourcentage d'hématies drépanocytaires résiduelles, même faible, peut provoquer des accidents vaso-occlusifs sévères en raison de l'hyperviscosité sanguine qu'elles induisent lorsque l'hématocrite s'élève.

2- Échange transfusionnel :

L'objectif de l'échange transfusionnel est de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'HbA. Cet échange doit se faire en règle générale à hématocrite constant. Il suppose de pouvoir mesurer le pourcentage d'HbS drépanocytaire dans des délais raisonnables après les manœuvres transfusionnelles. Les techniques manuelles supposent deux voies d'abord veineuses, l'une pour la soustraction (saignée) l'autre pour les apports (transfusion). On procède en trois temps :

- saignée de 10 à 15 ml/kg associée à une perfusion concomitante de même volume de soluté isotonique par la seconde voie d'abord ;
- transfusion réglée au même débit que la saignée jusqu'à obtention du volume à dépléter ;
- poursuite de la transfusion jusqu'à obtention du volume que l'on veut apporter.

Si le taux d'HbS résiduel souhaité est de l'ordre de 40 %, on doit soustraire environ 40 ml/kg et apporter environ 30 ml/kg.

Si le taux souhaité est de l'ordre de 25 % d'HbS résiduelle, on doit soustraire environ 60 ml/kg et apporter environ 45 ml/kg.

Deux variantes de cette technique peuvent être utilisées :

- chez l'enfant, lorsqu'une seule voie d'abord est disponible, on peut faire plusieurs gestes successifs à 24 ou 48 heures d'intervalle, alternant saignées et transfusions de plus petits volumes respectivement de l'ordre de 10-15 et 20-25 ml/kg ;
- lorsque les voies d'abord le permettent, on peut utiliser des techniques d'érythraphérèse à l'aide d'un séparateur de cellules. La méthode permet d'obtenir une réduction importante et rapide des GR drépanocytaires en une seule séance.

3- Programmes de transfusion sanguine au long cours :

Ces programmes ont pour objectif de maintenir en permanence le taux d'HbS au-dessous de 20, 30 ou 40 % selon l'indication clinique.

Plusieurs modalités sont proposées. La première consiste à faire des transfusions simples régulières toutes les 3-4 semaines, éventuellement précédées d'une saignée de 10 à 15 ml/kg de poids pour ralentir la progression de la surcharge en fer. La seconde modalité consiste à faire des érythraphérèses sur machine qui permettent d'espacer les séances de transfusion toutes les 6 à 8 semaines et de réduire l'évolution de l'hémochromatose post transfusionnelle puisque la méthode permet un échange de GR de volume à volume.

B- Indications de la transfusion sanguine : [113]

Les indications de la transfusion sanguine simple, unique ou répétée sont les épisodes d'érythroblastopénie due au parvovirus B19, les aggravations mal tolérées de l'anémie, les situations cliniques graves (septicémie, insuffisance

respiratoire aiguë, décompensation cardiaque, etc.), les autres causes d'anémie hémolytique acquise et les situations d'anémie chronique résistant à l'érythropoïétine (formes anémiques de la drépanocytose, anémie de l'insuffisance rénale, etc.). Le **tableau X** résume les principales indications des échanges transfusionnels uniques et des échanges transfusionnels itératifs de courte ou de moyenne durée (< 1 an) et de longue durée (> 1 an).

Le pourcentage d'hémoglobine S recherché par les échanges transfusionnels est variable selon les indications. Par exemple, on cherche à être en permanence au-dessous de 30 % pour protéger la rechute d'un accident vasculaire cérébral. En revanche, un taux d'hémoglobine S inférieur à 40 % est suffisant pour protéger contre les rechutes de crises vaso-occlusives douloureuses.

Tableau X : Indications des échanges transfusionnels [18].

Indications de l'échange transfusionnel unique ^a
Syndrome thoracique aigu
Crise douloureuse hyperalgique résistant aux morphiniques
Priapisme résistant à l'étiléfrine
Préparation préopératoire (chirurgie viscérale et orthopédique)
Vertige ou surdité aigu
Indications des échanges transfusionnels itératifs de courte ou de moyenne durée (< 1 an)
Crises douloureuses itératives (en cas d'échec ou de contre-indications à l'hydroxyurée)
Syndromes thoraciques aigus sévères
Grossesse
Ulcères drépanocytaires
Indications des échanges transfusionnels itératifs de longue durée (> 1 an)
Vasculopathie cérébrale
Syndromes thoraciques aigus
Hypertension artérielle pulmonaire
Autres atteintes viscérales (cœur, etc.)

II.3. Traitements pharmacologiques :

Les traitements pharmacologiques sont les plus fréquemment appliqués en premier lieu. Choisis selon le patient (âge, en particulier) et son profil phénotypique et clinique, ils se subdivisent en trois catégories principales, selon leur objectif et/ou la cible thérapeutique, comme suit :

A- Induction d'HbF (hémoglobine non-polymérisante) :

*** *Hydroxyurée (HU)* :**

Les mécanismes d'actions de l'HU sont incomplètement connus. Le mécanisme principal repose sur l'augmentation de l'hémoglobine F, qui s'intercale entre les molécules d'hémoglobine S et ainsi réduit leur polymérisation dans les globules rouges drépanocytaires. En effet, l'HU augmente le nombre de globules rouges contenant de l'hémoglobine F, la concentration d'HbF dans les hématies drépanocytaires, et la quantité d'hémoglobine F circulante [114]. L'action de l'HU est aussi en rapport avec la diminution de la leucocytose, la réduction de l'hyperadhésivité des globules rouges à l'endothélium, l'amélioration de la déformabilité des globules rouges, l'amélioration de la biodisponibilité du NO [115].

L'augmentation de l'hémoglobine F provoquée par l'HU entraîne une diminution de l'intensité de l'hémolyse (comme en témoigne une baisse des LDH) et une augmentation de la concentration en hémoglobine pouvant atteindre, et parfois dépasser 1,5 g/dl [116], ainsi qu'une augmentation du volume globulaire moyen.

La tolérance de l'HU est généralement bonne. Cependant, ce traitement pose certains problèmes : les risques mutagène et carcinogène, les questions en rapport avec la fertilité et la tératogénicité, la myélotoxicité, et les autres effets secondaires qui sont surtout dermatologiques.

Avec le recul d'une quinzaine d'années pendant lesquelles l'utilisation de l'HU a été large, le risque carcinogène ne paraît pas se traduire dans les faits : moins de dix cas de maladies malignes survenues sous un traitement par HU ont été rapportés sans que la responsabilité de ce traitement puisse être prouvée [116]. En outre, si une étude a retrouvé une augmentation du taux des mutations VDJ (anomalie qui n'est pas directement associée au risque leucémogène) chez les enfants ayant reçu un traitement prolongé par HU, ce n'était pas le cas chez les adultes [117]. Le risque mutagène de l'HU paraît donc faible actuellement, mais il faut cependant rester vigilant.

Par ailleurs, l'HU n'a aucune conséquence sur la fertilité féminine. Pour les hommes, un risque existe, l'HU pouvant provoquer une oligo- ou une azoospermie le plus souvent réversible. Chez la femme, il est recommandé d'associer une méthode contraceptive au traitement par HU. Il est aussi recommandé, en cas de grossesse programmée, d'arrêter l'HU 3 à 6 mois avant la conception. Cependant, jusqu'à maintenant, aucun enfant né d'une mère traitée par HU pendant la conception ou le début de la grossesse n'a présenté une anomalie congénitale pouvant être rapportée à ce médicament. Ainsi, la survenue d'une grossesse chez une femme traitée par HU n'est pas une indication à une interruption thérapeutique de la grossesse. Cependant, la prise d'HU contre-indique l'allaitement.

La myélotoxicité est dose-dépendante. Elle ne représente pas, dans la pratique, un problème difficile, à la condition qu'une surveillance régulière de l'hémogramme permettant d'adapter la posologie. Quand une pancytopénie survient, elle est habituellement transitoire et réversible à l'arrêt du traitement, mais elle peut exceptionnellement être prolongée pendant plusieurs semaines [115]. Le traitement par HU n'est pas associé à une augmentation du risque infectieux. Les effets secondaires cutanés sont représentés par un risque d'hyperpigmentation des ongles et de la peau, surtout des paumes et des plantes, et un risque faible d'alopécie mineure. La survenue d'ulcères cutanés est possible, dont l'imputabilité à l'HU n'est pas toujours facile, puisque la drépanocytose est elle-même pourvoyeuse d'ulcères [118]. Cette survenue impose l'arrêt ou la diminution de posologie de l'HU, dont la reprise après cicatrisation des ulcères est possible, à une dose plus faible.

L'HU est indiqué dans les formes sévères de la drépanocytose homozygote ou hétérozygote composite $S\beta^0$ -thalassémie à retentissement fonctionnel important, en tenant compte des incertitudes concernant la toxicité de ce traitement à long terme, en accord avec un patient préalablement bien informé.

La dose initiale est de 15 mg/kg par jour, adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance, jusqu'à une posologie d'entretien qui se situe habituellement autour de 20-25 mg/kg par jour, sans dépasser 35 mg/kg par jour [119]. L'observance est un problème majeur, elle est d'autant mieux respectée que le traitement a été clairement expliqué et qu'en particulier les questions liées à la fertilité ont été bien comprises.

B- Modulation de la densité des érythrocytes et inhibition de la déshydratation : [120]

La prévention de la déshydratation des globules rouges drépanocytaires représente une intéressante approche thérapeutique. Les études sur la perméabilité membranaire ont montré des anomalies dans différents transports membranaires qui permettent le transfert des cations, des anions et de l'eau à travers la membrane érythrocytaires. Au cours des deux dernières décades, des études caractérisant la nature et les propriétés des voies responsables de la perte de potassium des globules rouges drépanocytaires ont permis de développer de nouvelles thérapeutiques inhibant la perte de potassium et la déshydratation cellulaire. Les voies principales de la perte de potassium durant la déshydratation des globules rouges drépanocytaires sont le canal potassium K^+ activé par le calcium, connu sous le nom de canal Gardos, agissant en parallèle avec le co-transport $K^- Cl^-$ et le canal Cl^- (**Figure 14**).

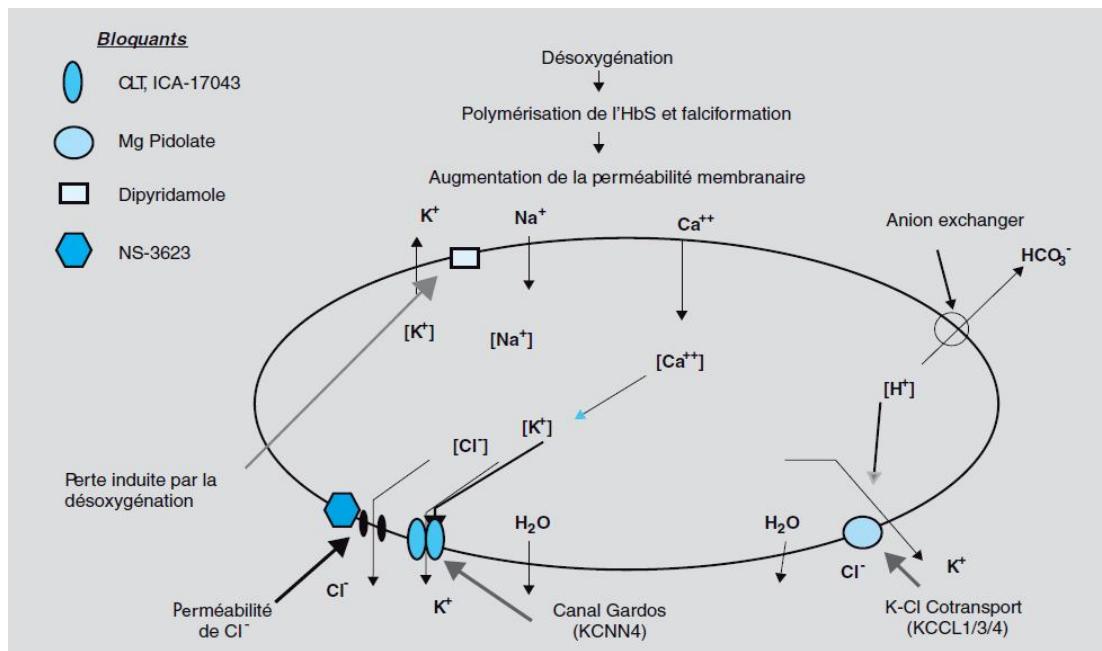


Figure 14 : Schéma des transports ioniques impliqués dans la déshydratation des globules rouges drépanocytaires et sites d'actions de thérapeutiques bloquants [120].

La désoxygénation induit la polymérisation de l'hémoglobine S et la falciformation, augmentant la perméabilité membranaire et des anomalies fonctionnelles du canal Gardos ($KCCN4$) et co-transport K-Cl ($KCC1/2/3$), ainsi que la perméabilité de l'ion chlorure Cl^- , induisant la perte de potassium, de chlorure et d'eau et la déshydratation des globules rouges.

1- Canal Gardos ($KCNN4$):

Les globules rouges drépanocytaires sont caractérisés par une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium, qui reste à faible concentration dans un état basal. Les cycles de désoxygénation/réoxygénation et de polymérisation/dépolymérisation de l'hémoglobine S induisent une augmentation transitoire du calcium intracellulaire à l'état libre, responsable d'une forte perte de potassium K^+ qui est associée à une sortie de l'ion chlorure (Cl^-) et de la perte d'eau.

Cet effet, dû à l'augmentation spécifique d'un canal potassium dépendant du calcium, a été décrit par Gardos [121]. Le clotrimazole (CLT) est un inhibiteur spécifique du canal Gardos et prévient la déshydratation des globules drépanocytaires, *in vitro* et dans un modèle transgénique murin de la drépanocytose. Ce composé a été ensuite testé *in vivo* chez des sujets normaux et des patients volontaires. Ces études ont montré un effet important de CLT sur le canal Gardos et la déshydratation des globules rouges des patients. L'un des dérivés métabolite du CLT (ICA-17043) a une capacité 10 fois plus élevée d'inhiber le canal Gardos que le CLT, à la fois *in vitro* et *in vivo*, inhibant la perte de potassium et restaurant l'hydratation cellulaire [121,122]. Un autre agent efficace pour moduler l'activité du canal Gardos est la L-arginine, précurseur du NO. Les patients drépanocytaires ont un déficit relatif en arginine qui est le substrat de la NO-synthase. Le supplément alimentaire en L-arginine de souris transgéniques drépanocytaires induit une inhibition du canal Gardos et réduit la déshydratation cellulaire [123].

2- Co-transport K-Cl (KCC1/3/4):

Différentes formes de co-transport K-Cl ont été décrites dans différents tissus humains et de la souris. KCC2 est limité aux cellules du cerveau alors que les globules rouges de souris ou humains possèdent en différentes proportions, encore mal définies, les transporteurs isoformes KCC1, KCC3 et KCC4.

Le co-transport K-Cl induit la déshydratation des globules rouges drépanocytaires. Des études sur ce co-transport K-Cl ont identifié différents activateurs tels que le gonflement cellulaire, l'acidification intracellulaire, la diminution de la concentration du magnésium et les oxydations qui altèrent la membrane, ainsi que l'urée. Franco et collaborateurs ont montré également que le co-transport K-Cl contribue de manière importante à la déshydratation des

réticulocytes drépanocytaires et que la désoxygénation des globules rouges drépanocytaires -stimule également le co-transport K-Cl dans des solutions isotoniques à pH 7,4 (Figure 14).

Les contributions relatives du canal Gardos et du co-transport K-Cl, pour induire la déshydratation et la formation des globules rouges drépanocytaires denses sont un sujet encore débattu.

L'activité co-transport K-Cl est modulée par la concentration du magnésium dans le globule rouge drépanocytaire. La baisse de la concentration du magnésium est associée à une activité anormalement élevée du co-transport K-Cl. Quelques études ont rapporté la réduction de la concentration du magnésium intracellulaire chez les patients drépanocytaires.

Ainsi, le supplément oral en magnésium, dans l'espoir d'augmenter le magnésium intra-érythrocytaire et d'inhiber le co-transport K-Cl, peut représenter une stratégie thérapeutique potentielle pour améliorer l'hydratation des globules rouges drépanocytaires [123].

3- Perméabilité de l'ion chlorure Cl :

Des études du transport de l'ion Cl⁻ indiquent que lors de la déshydratation des globules rouges, le mouvement du potassium doit être accompagné par celui de l'ion chlorure Cl⁻ (ou d'autres anions monovalents) pour maintenir l'électroneutralité (figure 14). Ces études ont démontré que le mouvement du K⁺ et la déshydratation via le canal Gardos peuvent être bloqués si la conductance de l'anion Cl⁻ est inhibée. Un inhibiteur spécifique de la conductance du Cl⁻ a été récemment développé (NS3623). Testé chez la souris transgénique drépanocytaire, il était capable de réduire in vivo la déshydratation des globules rouges drépanocytaires, induisant cependant une échinocytose à une dose élevée. Cependant, NS3623 n'a pas été développé plus avant, en raison d'effets indésirables observés chez l'être humain [123,124].

C- Traitements visant la circulation et la microcirculation :

1- Thérapie anti-adhérence :

Les vaso-occlusions sont des événements essentiels dans la physiopathologie de la maladie drépanocytaire, dans ses manifestations aiguës ou chroniques induisant des lésions d'organes. Les interactions anormales entre les globules rouges, les réticulocytes, les cellules endothéliales, les plaquettes ou des médiateurs solubles représentent de nouvelles cibles thérapeutiques. L'objectif d'une thérapeutique anti-adhésion est d'interférer avec l'initiation et ou avec l'amplification d'événements d'adhérence. Ces approches thérapeutiques ont été essentiellement étudiées pendant les accidents douloureux aigus et les mécanismes d'action ne sont que partiellement connus.

Rheoth Rx (copolymère Poloxamère 188) est un surfactant non ionique qui améliore le flux sanguin dans la microcirculation, en abaissant la viscosité et les forces de friction. Il inhibe les interactions hydrophobes de l'adhésion (interactions intercellulaires, entre cellules et protéines d'adhésion ou protéine/protéine) dans le sang, ayant pour résultat de réduire l'agrégation des globules rouges et l'adhérence des globules à la paroi vasculaire. Cependant, une étude en phase 2 a montré des effets favorables très limités dans le traitement de la crise aiguë drépanocytaire, quand le RheothRx est associé à l'hydroxyurée (HU) chez des enfants drépanocytaires [125].

Des études récentes sur les mécanismes d'adhésion des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium ont identifié 3 différentes interactions qui peuvent avoir un intérêt thérapeutique :

- l'intégrine $\alpha 4\beta 1$, récepteur de la fibronéctine et de la molécule d'adhésion vasculaire VCAM1,
- la thrombospondine et/ou le collagène et le récepteur CD36 présent à la surface de la cellule endothéliale, des plaquettes et de la sous populations des cellules drépanocytaires riche en réticulocytes,
- les glycolipides sulfatés, qui lient la thrombospondine, le facteur von Willbrand sous forme multimérique et la laminine.

Ces études expérimentales ont montré que la thrombospondine et le facteur von Willebrand induisaient l'interaction entre les globules rouges drépanocytaires et l'endothélium par l'intermédiaire de l'intégrine $\alpha V\beta 3$, cette interaction pouvant être bloquée par des anticorps antirécepteur de l'intégrine $\alpha V\beta 3$.

La liaison entre la thrombospondine, le facteur von Willebrand et la laminine pourrait être bloquée par un anion polysaccharidique comme le sulfate de dextran de haut poids moléculaire ou la chondroïtine sulfate. Les cellules endothéliales représentent une autre cible thérapeutique potentielle. La sulfasalazine inhibe la transcription du facteur nucléaire NF- κ B et peut interférer avec l'activation de la cellule endothéliale. Les souris transgéniques drépanocytaires traitées avec de la sulfasalazine ont une réduction des cellules endothéliales activées circulantes, et une diminution de l'expression, au niveau de la cellule endothéliale de la paroi vasculaire, de VCAM-1, ICAM et E-sélectine. Dans une étude pilote, l'administration de sulfasalazine aux patients drépanocytaires induit la réduction de l'activation anormale des cellules endothéliales [126].

Une autre stratégie serait de réduire l'adhérence des cellules drépanocytaires à l'endothélium vasculaire en inhibant les interactions entre les leucocytes déjà adhérents à l'endothélium et les globules rouges drépanocytaires durant les crises vaso-occlusives [127]. Cette approche thérapeutique est basée sur la démonstration *in vitro* que les immunoglobulines (IgG) réduisent d'une manière significative la liaison des globules rouges drépanocytaires aux neutrophiles, dans les souris transgéniques drépanocytaires. L'infusion intraveineuse d'immunoglobulines *in vivo* montrant l'inhibition des interactions entre les globules rouges drépanocytaires et les leucocytes dans les veinules du crémaster, suggèrent que les immunoglobulines peuvent interagir soit en inhibant les interactions entre les globules rouges drépanocytaires et les leucocytes et/ou par la réduction du nombre des leucocytes adhérent [127].

Chez l'homme, trois patients drépanocytaires sur quatre traités avec une perfusion d'immunoglobulines ont montré quelques bénéfices [127]. Comme la perfusion d'immunoglobuline pourrait induire des effets secondaires sévères comme la toxicité rénale et les thromboses, une éventuelle utilisation d'immunoglobuline (IgG) ne pourrait être testée qu'avec précaution. La possibilité de délivrer de l'oxygène directement aux globules rouges drépanocytaires piégés dans la microcirculation a été aussi explorée.

Les émulsions de fluorocarbone (PFE) diminuent la résistance périphérique dans un modèle de microcirculation dans le mésosécum, chez le rat, en raison de sa grande capacité à dissoudre de l'oxygène et non de modifier le tonus vasculaire.

2- L'oxyde nitrique (NO : monoxyde d'azote) :

Le NO est un vasodilatateur puissant et un inhibiteur du remodelage vasculaire. Il a aussi des effets en cascade dans la prévention de l'activation des leucocytes, des plaquettes et des cellules endothéliales.

Le NO est produit à partir de la L-arginine par les cellules endothéliales via des nitric-oxyde-synthases, constitutives ou inducibles. Des études récentes ont montré que le NO inhalé réduisait les dommages tissulaires dans différents syndromes ischémiques, incluant les maladies cardiovasculaires, l'hypertension pulmonaire et le syndrome thoracique aigu. Le rôle thérapeutique potentiel du NO inhalé a été étudié dans différents modèles de lésions aiguës du poumon induites par l'ischémie/reperfusion. Le NO inhalé prévient la migration des leucocytes et réduit la perméabilité de la microcirculation. En association avec un surfactant, le NO inhalé prévient l'œdème alvéolaire et réduit l'infiltration leucocytaire et des neutrophiles dans les alvéoles pulmonaires chez l'animal soumis à une ischémie pulmonaire.

Le bénéfice du NO inhalé dans la drépanocytose a été rapporté récemment dans le traitement des crises vaso-occlusives dans un essai clinique randomisé contre placebo, bien que le mécanisme de l'action du NO dans la drépanocytose reste mal défini. Les métabolites plasmatiques du NO sont diminués chez les patients drépanocytaires pendant la crise vaso-occlusive associée à une douleur sévère et le syndrome thoracique aigu [128]. Une diminution du NO exhalé a été rapportée chez les patients drépanocytaires, suggérant un rôle du NO dans la physiopathologie des complications pulmonaires [129]. Dans un modèle transgénique drépanocytaire, il a été montré que le NO inhalé assure une

protection pendant l'ischémie-reperfusion, pendant laquelle la production de NO par les cellules endothéliales est diminuée [130,131]. Une autre possibilité thérapeutique pour augmenter la production du NO chez les patients drépanocytaires est représentée par le supplément oral en L-arginine.

Morris et collaborateurs ont montré que la L-arginine induisait de manière inattendue la production de métabolites du NO. Dans une étude pilote, une augmentation des métabolites du NO a été observée quand la L-arginine était co-administrée avec l'hydroxyurée, suggérant que la combinaison avait un effet synergique sur la production du NO. Les études sont actuellement envisagées pour tester l'effet du NO inhalé ou d'un donneur de NO et du supplément en Arginine dans la drépanocytose [132]. Le NO est cependant, un radical piégé par l'hémoglobine et pouvant être oxydé en peroxynitrite, toxique.

II.4. Transplantation médullaire : [22]

La transplantation médullaire (allogreffe HLA identique) a un intérêt curatif dans la drépanocytose. Elle est indiquée chez des enfants (< 16 ans) qui présentent des complications graves : essentiellement les AVC avec séquelles motrices et les STA répétés et/ou associés à une détérioration chronique de la fonction respiratoire.

La guérison de la drépanocytose est obtenue dans 75 à 85 % des cas et presque tous les patients ont au moins une stabilisation de leur vasculopathie cérébrale. Les traitements utilisés pour la préparation à la greffe, immunosuppresseurs et antiméiotiques, posent cependant le problème de l'infertilité et de l'oncogénicité qu'ils induisent. Ces risques incitent à la prudence concernant les indications de la greffe.



Conclusion



La drépanocytose demeure la maladie génétique la plus grave dans le monde. Pendant longtemps, la falciformation des globules rouges et l'hémolyse accrue ont été considérées comme étant les seules bases de la physiopathologie drépanocytaire. Actuellement, il est admis que les interactions entre les globules rouges SS et les cellules endothéliales vasculaires sont également impliquées.

La mise en place d'une prise en charge pluridisciplinaire se basant sur des nouvelles thérapeutiques apporte beaucoup d'espoirs pour les drépanocytaires. Toutefois ces stratégies doivent être couplées aux méthodes préventives afin d'éviter les complications récurrentes à la drépanocytose.



Résumé



Résumé

Titre : La Drépanocytose : de la physiopathologie à l'attitude thérapeutique

Auteur : AINOUCHE Nabil

Mots clés : Hémoglobine S - Falciformation - Diagnostic

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine qui se transmet sur le mode autosomique récessif et résulte d'une mutation ponctuelle du sixième codon du gène β globine. Cette mutation provoque la synthèse d'une hémoglobine anormale, hémoglobine S.

Dans ce travail nous nous intéressons aux aspects physiopathologiques moléculaires et cellulaires de la drépanocytose en soulignant la place du laboratoire dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de la maladie.

En effet, la polymérisation de l'hémoglobine S à l'état désoxygéné entraîne une falciformation du globule rouge qui perd ses propriétés de déformabilité et d'élasticité nécessaires pour passer à travers les petits vaisseaux ce qui rend compte de l'anémie hémolytique expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie. Par ailleurs, l'augmentation de la viscosité sanguine et l'acquisition de propriété d'adhésion à l'endothélium vasculaire. Trois symptômes essentiels caractérisent cette maladie (la douleur, l'anémie et les infections) conduisent le plus souvent au diagnostic biologique basé sur la recherche et la quantification de l'hémoglobine S. Actuellement, il existe plusieurs attitudes thérapeutiques qui permettent d'améliorer la prise en charge thérapeutiques des patients. Toutefois, cette prise en charge doit être multidisciplinaire et consiste en la prévention des complications de cette maladie.

Abstract

Title : Sick cell Disease: Pathophysiology of a therapeutic attitude

Author : AINOUCHE Nabil

Keywords : Hemoglobin S - sickling – Diagnosis

Quantification of hemoglobin S. Currently; there are several therapeutic approaches that improve the therapeutic care of patients. However, this support must be multidisciplinary and involves the prevention of complications of this disease. Sick cell anemia is a genetic disorder of hemoglobin that is transmitted as an autosomal recessive trait and results from a mutation of the sixth codon of the β globin gene. This mutation causes the synthesis of abnormal hemoglobin, hemoglobin S.

In this work we are interested on in the pathophysiology of sickle cell disease emphasizing the place of the laboratory in the diagnosis and therapeutic monitoring of disease.

Indeed, polymerization of hemoglobin S in deoxygenated state results in a sickling of red blood cells that lose the properties of deformability and elasticity needed to pass through the small vessels that reports of hemolytic anemia explain vaso-occlusive complications of the disease. In addition, increased blood viscosity and the acquisition of property for accession to the vascular endothelium. Three key symptoms characterizing the disease (pain, anemia and infection) usually lead to the diagnosis based on biological research and

ملخص

عنوان: فقر الدم المنجلي: من الفيزيولوجيا المرضية إلى النهج العلاجي

من طرف: نبيل عينوش

الكلمات الأساسية: الهيموجلوبين إس - - التمنجل - - تشخيص

فقر الدم المنجلي هو اعتلال هيموغلوبيني الناجمة عن طفرة جينية على مستوى سلسلة " ب " للغلوبين. في هذا العمل نركز على الفيزيولوجيا المرضية الجزيئية والخلوية من مرض فقر الدم المنجلي مع التشديد على مكان المختبر في تشخيص ورصد العلاج للمرض.

في الواقع، بلمرة الهيموغلوبين - إس - عندما يكون هناك نقص في الأوكسجين يؤدي إلى تمنجل الكريات الحمراء التي تفقد خصائص قابلية تغيير الشكل ومرونة اللازمة لتمر عبر العروق الصغيرة، هذا ما يفسر مضاعفات انسداد الوعاء.

بالإضافة إلى ذلك، زيادة اللزوجة في الدم و حيازة الممتلكات من أجل الانضمام إلى البطانة الوعائية. الأعراض الثلاثة الرئيسية التي تميز هذا المرض هي : (ألم، وفقر الدم والتهابات) تؤدي عادة إلى التشخيص استنادا إلى البحث البيولوجي والكمي للهيموغلوبين - إس -

حاليا ، هناك العديد من الأساليب العلاجية التي من شأنها تحسين الرعاية العلاجية للمرضى. ومع ذلك ، يجب أن يكون هذا الدعم متعدد التخصصات وينطوي على الوقاية من مضاعفات هذا المرض.



Bibliographie



[1] A. HABIBI, B. GODEAU, F. GALACTEROS.

Unité des maladies génétiques du globule rouge médecine interne, hôpital Henri-Mondor, APHP, 94000 Créteil, France 15 juin 2007.

[2] JAMES NEEL.

The inheritance of sickle cell anemia, Science vol.110, 1949, Page 543-548.

[3] INGRAM, V.M.

A Specific Chemical Difference between Globins of Normal and Sickle-cell Anemia Hemoglobins. Nature 178: 792-794. (1956).

[4] 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.

[5] OMS 2006 [ARCHIVE].

[6] www.drepaction.org [archive].

[7] Rapport de l'OMS sur la Drépanocytose [archive], 24 avril 2006.

[8] LENA-RUSSO, D ; NORTH, M.L. ET GIROT, R.

Épidémiologie des maladies génétiques de l'hémoglobine en France Métropolitaine. Rev Prat 1992 ; 42: 1867-72. Bardakdjian, Josiane et Wajcman, Henri Épidémiologie de la drépanocytose [archive], La Revue du Praticien, 2004.

[9] MONTALEMBERT M.

Échanges érythrocytaires chez les patients drépanocytaires. *Hématologie* 2007, 13(4) : 243-9.

[10] JOSIANE BARDAKDJIAN-MICHAU

Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France [archive], *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. Volume 11, Numéro 1, 5-8, janvier-février 2008, Dossier.

[11] BARDAKDJIAN-MICHAU, M BAHUAU, D HURTREL, ET AL.

Neonatal screening for sickle cell disease in France [archive], *J Clin Pathol* 2009 62: 31-33, doi:10.1136/jcp.2008.058867.

[12] ISSA ABDI BOGOREH

Atteintes rétiniennes au cours de la drépanocytose à l'institut d'ophtalmologie tropicale de l'Afrique (IOTA), Bamako, Mali : A propos de 38 cas. Thèse 2004

[13] ENCYCLOPEDIE ORPHANET

Grand Public : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf | Mars 2011.

[14] FRANÇOISE BALEDET

Centre Hospitalier, 93205 Saint-Denis France. *Développement et Santé*, n°182, 2006.

- [15] MARKUS SCHMUGGEA, OLIVER SPEERA, AYSE HULYA OZSAHINB, GABRIELE MARTIN**

La drépanocytose en Suisse: Physiopathologie, clinique 2008;8(33): 582–586.

- [16] FRENETTE PS, ATWEH GF.**

Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. J Clin Invest 2007;117:850–8.

- [17] PLATT OS, BRAMBILLA DJ, ROSSE WF, MILNER PF, CASTRO O, STEINBERG MH, ET AL.**

Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994;330:1639–44.

- [18] LIONNET F., STANKOVIC K., GIROT R.**

Drépanocytose de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-006-D-16, 2009.

- [19] TERKIA MEDKOUR**

Modélisation Mathématique et Simulation Numérique de la Polymérisation de l'Hémoglobine Drépanocytaire. Thèse 2008.

- [20] JULES-VALENTIN KPALE-PELYME**

La maladie drépanocytaire chez l'enfant: Épidémiologie présentations cliniques et perspectives thérapeutiques. Thèse 1995

[21] BETTINA BESSIERES

Pathologie du placenta. Cas n° 8. Drépanocytose hétérozygote. Juillet 2010

[22] C ARNAL ;R GIROT

Drépanocytose chez l'adulte. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris,), Hématologie, 13-006-D-16.

[23] CARTRON JP, ELION J.

Erythroid adhesion molecules in sickle cell disease: effect of hydroxyurea. Transfus Clin Biol 2008;15:39-50.

[24] ELION J, BRUN M, ODIEVRE MH, LAPOUMEROULIE CL, KRISHNAMOORTHY R.

Vaso-occlusion in sickle cell anemia: role of interactions between blood cells and endothelium. Hematol J 2004;5(suppl3):S195–8.

[25] D. LABIE, J. ELION

Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine.

EMC-Hématologie 2 (2005) 220–239

[26] LAPOUMEROULIE C, BENKERROU M, ODIEVRE MH, DUCROCQ R, BRUN M, ELION J.

Decreased plasma endothelin-1 levels in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea. Haematologica 2005;90:401–3.

- [27] **COSBY K, PARTOVI KS, CRAWFORD JH, PATEL RP, REITER CD, LARTYR S, ET AL.**

Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003;9:1498–505.

- [28] **POWARS DR, CHAN LS, HITI A, RAMICONE E, JOHNSON C.**

Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine* 2005;84:363-76.

- [29] **MCKERRELL TD, COHENHW, BILLETT HH.**

The **OLDER** sickle cell patient. *Am J Hematol* 2004;76:101-6.

- [30] **SERJEANT GR, HIGGS DR, HAMBLETON IR.**

Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *N Engl J Med* 2007;356:642-3.

- [31] **SERJEANT GR.**

Mortality from sickle cell disease in Africa. *BMJ* 2005; 330:432-3.

- [32] **WIERENGA KJ, HAMBLETON IR, LEWIS NA.**

Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet* 2001;357:680-3.

- [33] **DARBARI DS, KPLE-FAGET P, KWAGYAN J, RANA S, GORDEUK VR, CASTRO O.**

Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2006;81:858-63.

- [34] JACOB E, BEYER JE, MIASKOWSKI C, SAVEDRA M, TREADWELL M, STYLES L.**

Are there phases to the vaso-occlusive painful episode in sickle cell disease? *J Pain Symptom Manage* 2005;29:392-400.

- [35] ANIE KA.**

Psychological complications in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005;129:723-9.

- [36] ELANDER J, LUSHER J, BEVAN D, TELFER P, BURTON B.**

Understanding the causes of problematic pain management in sickle cell disease: evidence that pseudoaddiction plays a more important role than genuine analgesic dependence. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:156-69.

- [37] VAN BEERS EJ, VAN TUIJN CF, NIEUWKERK PT, FRIEDERICH PW, VRANKEN JH, BIEMOND BJ.**

Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. *Am J Hematol* 2007;82: 955-60.

- [38] PERRONNE V, ROBERTS-HAREWOOD M, BACHIR D, ROUDOT-THORAVAL F, DELORD JM, THURET I, ET AL.**

Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Haematol J* 2002;3:56–60.

- [39] **VICHINSKY EP, NEUMAYR LD, EARLES AN, WILLIAMS R, LENNETTE ET, DEAN D, ET AL.**

Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med 2000;342:1855-65.

- [40] **B. MAÎTREA, A.MEKONTSO-DESSAPB, A.HABIBIC, D. BACHIRC, F.PARENTD, B.GODEAUE, F.GALACTEROSC**

Complications pulmonaires des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adulte Revue des Maladies Respiratoires(2011) 28, 129—137.

- [41] **BELLET PS, KALINYAK KA, SHUKLA R, GELFAND MJ, RUCKNAGEL DL.**

Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. N Engl J Med 1995;333:699-703.

- [42] **GBADOE AD, DOGBA A, SEGBENA AY, NYADANU M, ATAKOUMA Y, KUSIAKU K, ET AL.**

Priapism in sickle cell anemia in Togo: prevalence and knowledge of this complication. Hemoglobin 2001;25:355-61.

- [43] **FOWLER JJ, KOSHY M, STRUB M, CHIN SK.**

Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. J Urol 1991;145:65-8.

- [44] **RAMOS CE, PARK JS, RITCHEY ML, BENSON GS.**

High flow priapism associated with sickle cell disease. J Urol 1995;153:1619-21.

- [45] **MELMAN A, SERELS S. PRIAPISM. INT J IMPOT RES 2000;12:S133-S139.**
- [46] **OKPALA I, WESTERDALE N, JEGEDE T, CHEUNG B.**
Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. Br J Haematol 2002; 118:918-21.
- [47] **VIRAG R, BACHIR D, LEE K, GALACTEROS F.**
Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self-administered intracavernous injection of etilefrine. Urology 1996;47:777-81.
- [48] **MANTADAKIS E, EWALT DH, CAVENDER JD, ROGERS ZR, BUCHANAN GR.**
Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. Blood 2000; 95:78-82.
- [49] **POWARS DR, JOHNSON CS.**
Priapism. Hematol Oncol Clin North Am 1996;10:1363-72.
- [50] **OVERTURE GD.**
Infections and immunizations of children with sickle cell disease. Adv Pediatr Infect Dis 1999;14:191-218.
- [51] **SLOMA I, ZILBER MT, CHARRON D, GIROT R, TAMOUZA R, GELIN C.**
Upregulation and atypical expression of the CD1 molecules on monocytes in sickle cell disease. Hum Immunol 2004;65:1370-6.

- [52] ZARROUK V, HABIBI A, ZAHAR JR, ROUDOT-THORAVALE F, BACHIR D, BRUN- BUISSON C, ET AL.**

Bloodstream infection in adults with sickle cell disease: association with venous catheters, *Staphylococcus aureus*, and bone-joint infections. *Medicine* 2006;85:43-8.

- [53] 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.

- [54] LIONNET F, ARLET JB, HABIBI A, BARTOLUCI P, RIBEIL JA, STANKOVIC K.**

Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose adulte. *Rev Med Interne* 2009;30:S161–224.

- [55] KODURI PR.**

Acute splenic sequestration crisis in adults with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2007;82:174-5.

- [56] 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.

- [57] **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.

- [58] **QUILLEN K, LANE C, HU E, PELTON S, BATEMAN S.**

Prevalence of ceftriaxone-induced red blood cell antibodies in pediatric patients with sickle cell disease and human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:357–8.

- [59] **COUILLARD S, BENKERROU M, GIROT R, BROUSSE V, FERSTER A, BADER-MEUNIER B.**

Steroid treatment in children with sickle-cell disease. *Haematologica* 2007;92:425–6.

- [60] **J.-B. ARLET , P. BARTOLUCCI , A. HABIBI , J.-A. RIBEIL , K. STANKOVIC , F. LIONNET , GREDA.**

L'anémie chez le patient drépanocytaire adulte. *La Revue de médecine interne* 30S (2009) S319–S322.

- [61] **ARLET JB, CHALLINE D, HABIBI A, BACHIR D, GALACTEROS F, Bartolucci P, et al.** Caractéristiques de la primo-infection à Parvovirus B19 chez les patients adultes atteints d'hémoglobinopathie. *Rev Med Int* 2006;27(Suppl. 3):S300.

- [62] BALLAS SK, MARCOLINA J, DOVER GJ, BARTON FB.**

Erythropoietic activity in patients with sickle cell anaemia before and after treatment with hydroxyurea. Br J Haematol 1999;105:491–6.

- [63] SERJEANT GR, HIGGS DR, HAMBLETON IR.**

Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. N Engl J Med 2007;356:642–3.

- [64] FRANÇOISE BERNAUDIN, SUZANNE VERLHAC**

Accidents vasculaires cérébraux des drépanocytaires : apport du Doppler transcrânien et de l'imagerie en résonance magnétique.

- [65] 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.

- [66] 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 ; (Abstract 53).

- [67] 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.

[68] DRISCOLL M, HURLET A, STYLES L, ET AL.

Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* 2003 ; 101 : 2401-4.

[69] HOPPE C, KLITZ W, CHENG S, ET AL.

Gene interactions and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Blood* 2004; 103:2391-6.

[70] BERNAUDIN F, VERLHAC S, COÏC L, 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 en néonatal. *Hématologie* 2007 ; 13(Suppl. 2) : 29 ; (abstract 03-27).

[71] VERLHAC S, BERNAUDIN F, BRUGIERES P.

Doppler transcrânien couleur chez les enfants drépanocytaires. *J Radiol* 2003 ; 84 : 131-8

[72] SUELL MN, HORTON TM, DISHOP MK, MAHONEY DH, OLUTOYE OO, MUELLER BU.

Outcomes for children with gallbladder abnormalities and sickle cell disease. *J Pediatr* 2004;145:617-21.

[73] CURRO G, MEO A, IPPOLITO D, PUSIOL A, CUCINOTTA E.

Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or delayed cholecystectomy? *Ann Surg* 2007;245:126-9.

[74] BURCH-SIMS GP, MATLOCK VR.

Hearing loss and auditory function in sickle cell disease. J Commun Disord 2005;38:321-9.

[75] 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.

[76] HERNIGOU P, POIGNARDA, NOGIERA.

Hip prosthesis in sickle cell anemia: a delicate affair. Rev Prat 2004;54:1570.

[77] 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.

[78] ATAGA KI, ORRINGER EP.

Renal abnormalities in sickle cell disease. Am J Hematol 2000;63: 205-11.

[79] GORDEUK VR, SACHDEV V, TAYLOR JG, GLADWIN MT, KATO G, CASTRO OL.

Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. Am J Hematol 2007;83:15-8.

- [80] 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.

- [81] SIMS,EK B, BAYAZIT AK, ERGIN M, SORAN M, DURSUN H, KILINC Y.**

Renal amyloidosis in a child with sickle cell anemia. Pediatr Nephrol 2006; 21:877-9.

- [82] GLADWIN MT, SACHDEV V, JISON ML, SHIZUKUDA Y, PLEHN JF, MINTER K, ET AL.**

Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med 2004;350:886-95.

- [83] 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.

- [84] SACHDEV V, MACHADO RF, SHIZUKUDA Y, RAO YN, SIDENKO S, ERNST I, ET AL.**

Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. J Am Coll Cardiol 2007;49:472-9.

- [85] MACHADO RF, MARTYR S, KATO GJ, BARST RJ, ANTHI A, ROBINSON MR, ET AL.**

Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. Br J Haematol 2005;130:445-53.

[86] BENEDICT N, SEYBERT A, MATHIER MA.

Evidence-based pharmacologic management of pulmonary arterial hypertension. Clin Ther 2007;29: 2134-53.

[87] WOOD JC, TYSZKA JM, CARSON S, NELSON MD, COATES TD.

Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. Blood 2004;103:1934-6.

[88] BOYD JH, MACKLIN EA, STRUNK RC, DEBAUN MR.

Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia.

Blood 2006;108:2923-7.

[89] DOWNESSM, HAMBLETON IR, CHUANG EL, LOIS N, SERJEANT GR, BIRDAC.

Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. Ophthalmology 2005;112:1869-75.

[90] PELOSSE B.

Manifestations ophtalmologiques au cours de la drépanocytose. In: Girot R, Bégue P, Galactéros F, editors. La drépanocytose. Paris: John Libbey; 2003. p. 205-10.

[91] HALABI-TAWIL M, LIONNET F, GIROT R, BACHMEYER C, LEVY PP,

Aractingi S. Sickle cell leg ulcers: a frequently disabling complication and a marker of severity. Br J Dermatol 2008;158:339-44.

- [92] **KATO GJ, MCGOWAN V, MACHADO RF, LITTLE JA, TAYLOR J. 6TH, MORRIS CR, ET AL.**

Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 2006; 107:2279-85.

- [93] **MERY L, ARACTINGI S.**

Les ulcères au cours de la drépanocytose. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, editors. *La drépanocytose*. Paris: John Libbey; 2003. p. 211-9.

- [94] **NAGEL RL, FABRY ME, STEINBERG MH.**

The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev* 2003;17:167-78.

- [95] **KODURI PR, AGBEMADZO B, NATHAN S.**

Hemoglobin S-C disease revisited: clinical study of 106 adults. *Am J Hematol* 2001;68:298-300.

- [96] **MARKHAM MJ, LOTTENBERG R, ZUMBERG M.**

Role of phlebotomy in the management of hemoglobin SC disease: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2003;73:121-5.

- [97] **BOUCHAÏR N, MANIGNE P, KANFER A, RAPHALEN P, DE MONTALEMBERT M, HAGEGE I, ET AL.**

Prevention of sickle cell crises with multiple phlebotomies. *Arch Pediatr* 2000;7:249-55.

- [98] **CHRISTAKIS J, VAVATSI N, HASSAPOPOULOU H, ANGELOUDI M,**
Papadopoulou M, Loukopoulos D, et al. A comparison of sickle cell syndromes in northern Greece. *Br J Haematol* 1991;77:386-91.
- [99] **SERJEANT GR, LOY LL, CROWTHER M, HAMBLETON IR, THAME M.**
Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1278-85.
- [100] **THAME M, LEWIS J, TROTMAN H, HAMBLETON I, SERJEANT G**
The mechanism of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease. *Pediatrics* 2007;120:e686-e693.
- [101] **SUN PM, WILBURN W, RAYNOR BD, JAMIESON D.**
Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1127-30.
- [102] **ACOG COMMITTEE ON OBSTETRICS. ACOG PRACTICE BULLETIN NO. 78**
: Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:229-38.
- [103] **BENKERROU M, DENAMUR E, ELION J.**
Information génétique et diagnostic prénatal dans la drépanocytose. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, editors. *La drépanocytose*. Paris: John Libbey; 2003. p. 293-301.

[104] HENRI WAJCMAN

Diagnostic et dépistage de la drépanocytose, Service de biochimie, Inserm U468, hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex ; 2004 : 54.

[105] NICOLE COUPRIE

Les Hémoglobinopathies.Laboratoire Marcel Mérieux – Hématologie Spécialisée.2000

[106] ALIOUNE BADARA DIANDY

Etat Parodontal et forme homozygote de la drépanocytose : Etude cas-temoins sur 82 sujets âgés de 15 à 34 ans. Thèse 2006 N°30.

[107] EMMEL VE.

A study of the erythrocytes in case of severe anemia with elongated and sickle shaped red blood corpuscles. Arch Inter Med, 1933; 7:769-789.

[108] THOMAS SERSTE, DOMINIQUE CAZAL-HATEM, CLAIRE FRANCOZ, DOMINIQUE-CHARLES VALLA

Les hépatopathies drépanocytaires. Hépatogastro, vol. 14, n°5, septembre-octobre 2007.

[109] ITANO HA.

Solubilities of naturally occurring mixture of human Hemoglobin. Arch. Biochem. Biophys. 1953;47:148-149.

[110] KETE CV.

Dépistage néonatal de la drépanocytose par la Méthode isoélectrofocalisation de l'hémoglobine : « Cas de 518 nouveaux nés à Abass Ndao » Thèse Pharm : Dakar 1998.

[111] CHARACHE S, TERRIN ML, MOORE RD, DOVER GJ, BARTON FB, ECKERT SV, ET AL.

Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995;332:1317-22.

[112] HAGAR W, VICHINSKY E.

Advances in clinical research in sickle celln disease. Br J Haematol 2008;141:346-56.

[113] OHENE-FREMPONG K.

Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. Semin Hematol 2001;38:5-13.

[114] STEINBERG MH, BARTON F, CASTRO O, PEGELOW CH, BALLAS SK, KUTLAR A, ET AL.

Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. JAMA 2003; 289:1645-51.

[115] HALSEY C, ROBERTS IA.

The role of hydroxyurea in sickle cell disease. Br J Haematol 2003;120:177-86.

- [116] FERSTER A, SARIBAN E, MEULEMAN N.**

Belgian Registry of Sick Cell Disease patients treated with Hydroxyurea. Malignancies in sickle cell disease patients treated with hydroxyurea. Br J Haematol 2003;123:368-9.

- [117] HANFT VH, FRUCHTMAN SR, PICKENS CV, ROSSE WF, HOWARD TA, WARE RE.**

Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. Blood 2000;95:3589-93.

- [118] 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.

- [119] PLATT OS.**

Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med 2008;358:1362-9.

- [120] CARLO BRUGNARA , LUCIA DE FRANCESCHI**

Essais cliniques de nouvelles thérapeutiques pharmacologiques de la drépanocytose Hématologie, vol. 12, n° 4, juillet-août 2006

- [121] STOCKER JW, DE FRANCESCHI L, MCNAUGHTON-SMITH GA, CORROCHER R, BEUZARD Y, BRUGNARA C.**

ICA-17043, a novel Gardos channel blocker, prevents sickled red blood cell dehydration in vitro and in vivo in SAD mice. Blood 2003 ; 101 : 2412-8.

- [122] ATAGA KI, DECASTRO LM, SWERDLOW P, SAUNTHARARAJAY Y, SMITH W.**

Efficacy and safety of the Gardos channel inhibitor, ICA-17043, in patients with sickle cell anemia. *Blood* 2004 ; 104 : 33a.

- [123] DE FRANCESCHI L, CORROCHE R.**

Established and experimental treatments for sickle cell disease. *Haematologica* 2004 ; 89 : 348-56.

- [124] BENNEKOU P, DE FRANCESCHI L, PEDERSEN O, ET AL.**

Treatment with NS3623, a novel Cl-conductance blocker, ameliorates erythrocyte dehydration in transgenic SAD mice : a possible new therapeutic approach for sickle cell disease. *Blood* 2001 ; 97 : 1451-7.

- [125] ORRINGER EP, CASELLA JF, ATAGA KI, ET AL.**

Purified poloxamer 188 for treatment of acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease : A randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 286 : 2099-106.

- [126] SOLOVEY AA, SOLOVEY AN, HARKNESS J, HEBBEL RP.**

Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease : a pilot study. *Blood* 2001 ; 97: 1937-41.

- [127] TURHAN A, JENAB P, BRUHNS P, RAVETCH JV, COLLIER BS, FRENETTE PS.**

Intravenous immune globulin prevents venular vaso-occlusion in sickle cell mice by inhibiting leukocyte adhesion and the interactions between sickle erythrocytes and adherent leukocytes. *Blood* 2004 ; 103 : 2397-400.

- [128] LOPEZ BL, KRESHAK AA, MORRIS CR, DAVIS-MOON L, BALLAS SK, MA XL.**

L-arginine levels are diminished in adult acute vaso-occlusive sickle cell crisis in the emergency department. *Br J Haematol* 2003 ; 120 : 532-4.

- [129] GIRGIS RE, QURESHI MA, ABRAMS J, SWERDLOW P.**

Decreased exhaled nitric oxide in sickle cell disease : relationship with chronic lung involvement. *Am J Hematol* 2003 ; 72 : 177-84.

- [130] WEINER DL, HIBBERD PL, BETIT P, COOPER AB, BOTELHO CA, BRUGNARA C.**

Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA* 2003 ; 289 : 1136-42.

- [131] DE FRANCESCHI L, BARON A, SCARPA A, ET AL.**

Inhaled nitric oxide protects transgenic SAD mice from sickle cell disease specific

Lung injury induced by hypoxia/reoxygenation. *Blood* 2003; 102: 1087-96.

- [132] MORRIS CR, KATO GJ, POLJAKOVIC M, ET AL.**

Dysregulated argininemetabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 2005; 294: 81-90.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**نقر الدم المنجلي :
من الفيزيولوجيا المرضية إلى النهج العلاجي..**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: نبيل عبنوش
الولد في : 11 ماي 1987 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: هيموغلوبين إس - التمنجل - تشخيص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد القادر بلماكي
	أستاذ في علم الدم
مشرف	السيد: عز العرب مسرار
	أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي
	السيدة: مضي تزيه
أعضاء	أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي
	السيد: عبد الله دامي
	أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية والكيمياء