

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE	3
I-GENERALITES	4
I-1-DEFINITION.....	4
I-2-HISTORIQUE.....	5
I-3-EPIDEMIOLOGIE.....	8
I-3-1- Dans le monde.....	8
I-3-2- En Afrique.....	9
I-3-3- Au Sénégal.....	10
I-3-4-Rapport avec le paludisme.....	11
I-4-GENETIQUE.....	12
I-5-PHYSIOPATHOLOGIE.....	16
II-LES SYNDROMES DREPANOCYTAIRES MAJEURS	26
II-1-LES SIGNES CLINIQUES.....	26
II-1-1- La drépanocytose homozygote.....	26
II-1-1-1- Phase inter-critique	26
II-1-1-2- Phase critique.....	27
II-1-1-3- Complications.....	28
II-1-1-3-1-Complications Aigues.....	28
a-Les accidents vaso-occlusifs graves.....	28
b-Les complications infectieuses.....	29

c-Les complications anémiques.....	30
II-1-1-3-2-Complications chroniques.....	31
a-Insuffisance rénale.....	31
b-Lithiase vésiculaire.....	31
c-Ostéonécrose aseptique.....	31
d-Ulcère de jambe.....	31
e-La rétinopathie drépanocytaire.....	32
f-Isuffisance cardiaque.....	32
g-Trouble de la croissance.....	32
II-1-2- Autres Syndromes drépanocytaire majeurs.....	32
II-2-SIGNES BIOLOGIQUES.....	33
II-2-1- Hémogramme.....	33
II-2-2- Test d'Emmel.....	34
II-2-3- Electrophoèse de l'hémoglobine.....	35
II-2-4- LA chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur colonne échangeuse de cations.....	37
II-2-5- Isoélectro focalisation.....	37

II-3-TRAITEMENT.....	38
II-3-1-Mesures préventives générales.....	38
II-3-1-1-L'Hyperhydratation.....	38
II-3-1-2- Prévention des infections.....	38
II-3-1-3-Prévention des crises vaso-occlusives.....	39
II-3-1-4-Supplémentation en acide folique.....	39
II-3-1-5-Conseil génétique.....	39
II-3-2-Traitement des crises vaso-occlusives.....	40
II-3-3-Autres thérapeuthiques.....	40
II-3-3-1-La transfusion.....	40
II-3-3-2-Thérapie génique.....	40
III-LE TRAIT DREPANOCYTAIRE OU DREPANOCYTOSE	
HETEROZYGOTE (AS).....	41
III-1- MANIFESTATIONS CLINIQUES DECRITES CHEZ LE	
PORTEUR DU TRAIT DREPANOCYTAIRE AS.....	41
III-1- 1-Signes généraux et fonctionnels.....	43
III-1- 2-Atteintes ostéo-articulaires et musculaires et leurs	
complications	43
III-1- 3-Atteintes rénales.....	44
III-1- 4-Atteintes cardio-vasculaires et pulmonaires.....	46
III-1- 5-Atteintes oculaires.....	47

III-1- 6- Autres atteintes.....	48
III-2-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	49
III-2-1--Test d'Emmel.....	49
III-2-2-Electrophorèse de l'hémoglobine.....	50
III-3-PRINCIPES DU TRAITEMENT.....	50
DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL PERSONNEL.....	51
I-OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	52
I-1-Objectifs général:.....	52
I-2-Objectifs spécifiques:.....	52
II-CADRE D'ETUDE.....	52
III-POPULATION D'ETUDE.....	53
IV- METHODOLOGIE	54
IV-1-Types et période d'étude.....	54
IV-2-Variables étudiées.....	54
V-ETUDE STATISTIQUE.....	58
VI-RESULTATS.....	59
VI-1-ASPECTS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION D'ETUDES.....	59
VI-1-1-Répartition selon l'âge.....	59
VI-1-2-Répartition selon le sexe.....	60
VI-1-3-Répartition selon le niveau d'instruction.....	61

VI-1-4-Répartition selon la profession.....	62
VI-2-MORBIDITE.....	63
VI-2-1-Age au diagnostic.....	63
VI-2-2-Age de survenue des premiers symptômes.....	64
VI-2-3- Répartition selon la période du diagnostic par rapport aux premières manifestations cliniques.....	65
VI-2-4- Répartition selon la circonstance de découverte.....	66
VI-2-5-Répartition selon le mode de vie.....	68
VI-2-6- signes fonctionnels.....	69
VI-3-7- complications	73
VI-3-BILAN.....	73
VI-3-1-Données de l'hémogramme.....	73
VI-3-2-Bilan inflammatoire	75
VI-3-3- Bilan métabolique	76
VI-4- DONNEES ANALYTIQUES.....	78
VI-4-1- Influence d'un bilan biologique anormal.....	78
VI-4-2- Influence d'une activité physique sur les manifestations cliniques et le bilan biologique.....	80

VII- DISCUSSION	81
VII-1- ASPECTS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS.....	82
VII-2- MORBIDITE.....	83
VII-3- ANOMALIES BIOLOGIQUES.....	87
VII-4- FACTEURS INFLUENCANT LES MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ LES PTD.....	88
CONCLUSION	91
BIBLIOGRAPHIE	98

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN:	Acide Désoxyribonucléique
AMPc:	Adénosine Monophosphate cyclique
ASLO:	Anti StreptoLysine O
AVC:	accident vasculaire cérébral
CCMH:	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CNTS:	Centre National de Transfusion Sanguine
CO2:	Dioxyde de carbone
CRP:	C réactive proteine
CVO:	Crise vaso Occlusive
DTC:	Doppler Trans Cranien
fl:	femtolitre
GB:	Globule Blanc
g/dl:	gramme/ dl
GR:	Globule Rouge
Hb:	Hémoglobine
HbA:	Hémoglobine A
HbA2:	Hémoglobine A2
HbF:	Hémoglobine Fœtale
HbS:	Hémoglobine S
HLA:	Human Leucocytes Antigens
Hte:	Hématocrite
ICAM:	InterCellular Adhesion Molecule
IL:	Interleukine

IRC:	Insuffisance rénale chronique
Min:	minute
mm ³ :	millimètre cube
mm Hg:	millimètre de mercure
NFS:	Numération Formule Sanguine
NO:	Monoxyde d'Azote
NS:	Non Significatif
O ₂ :	Oxygène
P:	degré de Significativité
Pg:	picogramme
PO ₂ :	Pression en Oxygène
PTD:	Porteur du Trait Drépanocytaire
TD:	Trait Drépanocytaire
SCD:	Sickle cell trait disease
STA:	Syndrome thoracique aigu
TGMH:	Teneur Globulaire Moyenne en hémoglobine
VCAM:	Vasocular Cell Adhesion Molecule
VGM:	Volume Globulaire Moyen
%:	Pourcentage

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1:</u>	(a) les hématies d'un individu sain.....	4
	(b) les hématies d'un individu drépanocytaire.....	4
<u>Figure 2:</u>	Transformation des globules (A) en croissants allongés (B), après désoxygénation (31)	6
<u>Figure 3:</u>	les molécules HbA ou HbS oxygénées sont indépendantes et réparties au hasard, les molécules HbS désoxygénées s'organisent en cristaux parallèles à l'intérieur du globule (39)	7
<u>Figure 4:</u>	Répartition de l'hémoglobine S dans le monde.....	9
<u>Figure 5:</u>	Répartition du trait drépanocytaire en Afrique (100)	10
<u>Figure 6:</u>	Distribution de la drépanocytose et du paludisme.....	12
<u>Figure 7:</u>	les gènes de la globine se trouvent sur les chromosomes 16 et 11. Une région de contrôle (LCR) régularise l'expression du gène de la globine (66).....	11
<u>Figure 8:</u>	Schéma de la transmission.....	15
<u>Figure 9:</u>	schéma de la falciformation.....	16
<u>Figure 10:</u>	Effet protecteur de l'hémoglobine F (47)	17
<u>Figure 11:</u>	Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose (22)	18
<u>Figure 12:</u>	Conséquences de la faible biodisponibilité de l'oxyde nitrique (18)	20

<u>Figure 13:</u>	1 ^{er} modèle de vaso-occlusion chez le drépanocytaire. Les vaisseaux sanguins de diamètre inférieur à celui d'un globule rouge vont être obstrués par les globules rouges rigides (94)	21
<u>Figure 14:</u>	(A) les drépanocytes se groupent en rosettes sur une plaque autour des cellules endothéliales	22
	(B) distribution (au hasard) des rares GR normaux restant après cinq lavages (44)	22
<u>Figure 15:</u>	Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose (22)	23
<u>Figure 16 :</u>	Les vaso-occlusions sont dues à la baisse de la déformabilité des globules rouges conjuguée à une adhérence accrue des cellules qui circulent dans l'endothélium (35)	24
<u>Figure 17:</u>	Des drépanocytes sur un frottis sanguin.....	34
<u>Figure 18:</u>	Résultats du test d'Emmel.....	35
<u>Figure 19:</u>	Schéma d'une électrophorèse.....	37
<u>Figure 20:</u>	Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	59
<u>Figure 21:</u>	Répartition des patients selon le sexe.....	60
<u>Figure 22:</u>	Répartition des patients selon le niveau d'instruction.....	61
<u>Figure 23:</u>	Répartition des patients selon l'âge de survenue des premiers Symptômes.....	64

Figure 24: Répartition des patients en fonction de la période diagnostique par rapport aux premières manifestations cliniques.....65

Figure 25: Répartition des patients en fonction de la fréquence mensuelle des douleurs ostéo-articulaires.....70

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I:</u>	Répartition des patients selon la profession.....	62
<u>Tableau II:</u>	Répartition des patients selon la tranche d'âge au diagnosti.	63
<u>Tableau III:</u>	Répartition des patients selon les circonstances de découverte.....	66
<u>Tableau IV:</u>	Répartition des patients selon le type de manifestations cliniques lors de la circonstance de découverte.....	67
<u>Tableau V:</u>	Répartition des patients selon le mode de vie.....	68
<u>Tableau VI:</u>	Répartition des patients en fonction des différents signes Fonctionnels.....	69
<u>Tableau VII:</u>	Répartition des patients selon le siège des douleurs Ostéo-articulaires.....	71
<u>Tableau VIII:</u>	Répartition des patients en fonction du siège des crampes musculaires	72
<u>Tableau IX:</u>	Récapitulatif des données de l'hémogramme.....	74
<u>Tableau X:</u>	Récapitulatif des marqueurs inflammatoires.....	75
<u>Tableau XI:</u>	Récapitulatif du bilan métabolique.....	76
<u>Tableau XII:</u>	Répartition des patients en fonction des résultats du bilan Biologique.....	77
<u>Tableau XIII:</u>	Influence d'un bilan biologique anormal par rapport à diverses variables.....	79
<u>Tableau XIV:</u>	Influence d'une activité physique sur les manifestations cliniques et le bilan biologique.....	80

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine transmise selon le mode autosomique récessif, résultant d'une mutation ponctuelle du sixième codon du gène β globine, le triplet GAG étant remplacé par GTG avec comme conséquence le remplacement de l'hémoglobine A normale par une hémoglobine anormale S.

En Afrique, 10 à 40 % de la population est hétérozygote pour la drépanocytose, avec 200 000 à 300 000 nouveaux nés homozygotes/an. Au Sénégal, la prévalence du portage de l'hémoglobine S est de 8 à 10% et les formes majeures représentent 0,4% **(65)**.

Seuls les syndromes drépanocytaires majeurs (drépanocytose homozygote (SS), drépanocytose double hétérozygote composite SC, drépanocytose $S\beta^0$ thalassémie, drépanocytose $S\beta^+$ thalassémie...) sont considérés comme étant symptomatiques et caractérisés par des complications aiguës (crises vaso-occlusives douloureuses) et chroniques (altération d'organes) **(33)**.

La drépanocytose hétérozygote (AS) ou encore trait drépanocyttaire est caractérisée sur le plan génétique par la présence du gène S sur un seul allèle et sur le plan électrophorétique par la présence de l'hémoglobine A et la présence de l'hémoglobine S.

Le portage du trait drépanocyttaire est depuis longtemps considéré comme asymptomatique et sans complication. Cette affirmation est aujourd'hui remise en cause du fait que plusieurs patients porteurs du trait drépanocyttaire se plaignent de douleurs ostéo-articulaires ; et plusieurs complications organiques dégénératives en particulier osseuses **(62)**, rénales **(11, 34)** et ophtalmologiques **(73)** et des cas de mort subite **(67,89)** ont été décrits. Dans la littérature, la plupart des études portant sur le trait drépanocyttaire ont surtout évalué les paramètres biologiques comme la viscosité et les effets de l'hydratation au cours d'un effort physique **(70, 94)**, et rarement la morbidité.

Au Sénégal, toutes les études évaluant la morbidité de la drépanocytose ont porté sur les syndromes drépanocytaires majeurs et en particulier la forme homozygote SS (25,28, 29). Les seules études portant sur le trait drépanocytairé évaluait les paramètres hémorhéologiques, la déformabilité érythrocytaire et les effets de l'hydratation (68, 69).

Ainsi, une évaluation de la morbidité des patients porteurs du trait drépanocytairé s'avère nécessaire afin d'identifier les facteurs de risque associés à la survenue de manifestations cliniques chez ces patients.

C'est dans ce cadre que nous avons initié ce travail qui avait porté sur 50 patients porteurs du trait drépanocytairé venus en consultation.

L'objectif général était d'évaluer la morbidité chez les porteurs du trait drépanocytairé (PTD) et les facteurs qui l'influencent.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients PTD qui se plaignent de manifestations cliniques.
- Décrire les manifestations cliniques retrouvées chez les porteurs du trait drépanocytairé.
- Décrire les anomalies biologiques retrouvées chez les PTD qui présentent des manifestations cliniques.
- Identifier les facteurs qui peuvent influencer la survenue de manifestations cliniques chez les PTD.

Notre travail va comporter deux parties :

- La première partie correspond à une revue de la littérature portant sur la drépanocytose en général et sur la symptomatologie décrite chez le porteur du trait drépanocytairé.
- La seconde partie expose la méthodologie, les résultats ainsi que les commentaires de notre étude.

PREMIERE PARTIE
REVUE DE LA LITTERATURE

I – LES GENERALITES

1 – DEFINITION

La drépanocytose ou anémie falciforme est une affection génétique due à une anomalie de l'hémoglobine causée par la mutation du sixième codon du gène bêta (β) de l'hémoglobine (GAG \rightarrow GTG). (57)

Cette mutation conduit à la synthèse d'une hémoglobine anormale, appelée hémoglobine S, caractérisée par la substitution d'un acide glutamique par une valine au niveau de cette protéine qu'est l'hémoglobine.

Le trait drépanocytaire correspond à la forme hétérozygote de la drépanocytose (AS). Dans ce cas la mutation ne concerne qu'un seul gène de la paire. Ce trait drépanocytaire se caractérise par la présence au sein des globules rouges d'Hb anormale S (entre 35 à 45%) et d'Hb normale A entre 55 à 70%).

La modification de l'Hémoglobine contenue dans les hématies est responsable en situation d'hypoxie, d'une altération de la forme des globules rouges; Ceux-ci passent d'une forme arrondie à une forme recourbée dite en faucille. (Figure 1)

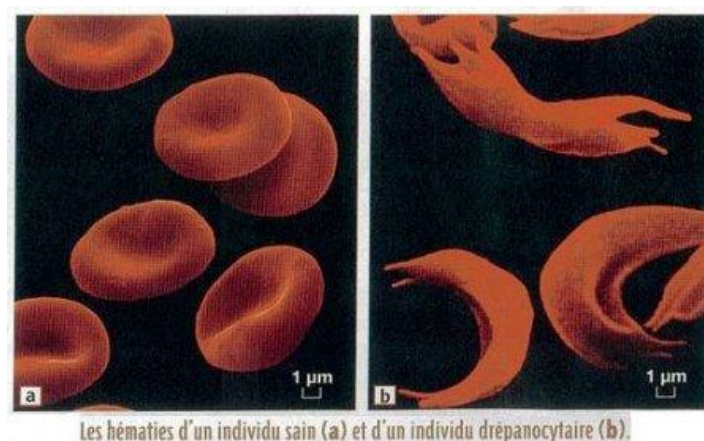


Figure 1: (a) les hématies d'un individu sain

(b) les hématies d'un individu drépanocytaire

2 –HISTORIQUE

La drépanocytose provient étymologiquement du grec « drépanon » qui signifie « faucille » et désigne une forme recourbée des hématies (figure 1); cette forme recourbée des globules rouges est observée au cours de certaines circonstances dans la drépanocytose.

La drépanocytose est une maladie bien connue depuis longtemps dans la médecine traditionnelle africaine. Les Ghanéens auraient reconnu que cette maladie était un syndrome héréditaire dangereux (54).

La littérature médicale nigériane quant à elle fait état des ‘ogbanjes’ enfants qui meurent très jeunes (49 ; 90) dès 1870. En 1874, HORTON pour sa part décrit le ‘rhumatisme chronique’ dans ses publications : il s’agit vraisemblablement de la drépanocytose, (2;3).

En 1910, le syndrome est identifié pour la première fois par James HERRICK chez un patient noir, originaire des Antilles anglaises. Il aurait présenté une anémie sévère associée à une forme particulière des érythrocytes qui rappelle celle d’une faucille. Le patient, W.C. Noel, étudiant en dentisterie, retourna à Grenade où il mourut de pneumonie à l’âge de 32 ans (83).

Le second patient est une servante noire du nom d’Ellen Anthony. Elle a été victime d’une douleur abdominale sévère traitée par l’étudiant B.E. Washburn. Celui-ci confirme que la pathologie dont souffre Ellen Anthony correspond au syndrome décrit par James HERRICK. Il publie son observation en 1911 (83; 84 ; 99).

Le troisième cas concerne également un malade de race noire (21). Le tableau clinique de cette patiente de 21 ans ressemble singulièrement à l’histoire clinique et hématologique des patients de Herrick et de Washburn. Cette patiente attire tout naturellement l’attention d’Emmel qui soupçonne une étiologie

héréditaire : trois enfants de la même famille sont décédés d'anémie ; elle-même et son père (asymptomatiques) sont sensibles au test de falciformation qu'il décrit. A la suite de ces analyses, Emmel évoque alors l'hérédité qu'il démontre à travers un test qui porte son nom de nos jours. Cette démonstration explique la réversibilité de la falciformation, in vitro, sous l'action de la pression partielle d'oxygène, si l'on ajoute du bisulfite de sodium au sang du malade ou en créant artificiellement une atmosphère pauvre en oxygène (32). En exposant sur le potentiel de falciformation (figure. 2), réversible in vitro, il souligne le rôle prépondérant de la cellule dans la maladie. En effet, il est admis que la particularité des globules aurait valeur de test diagnostique.

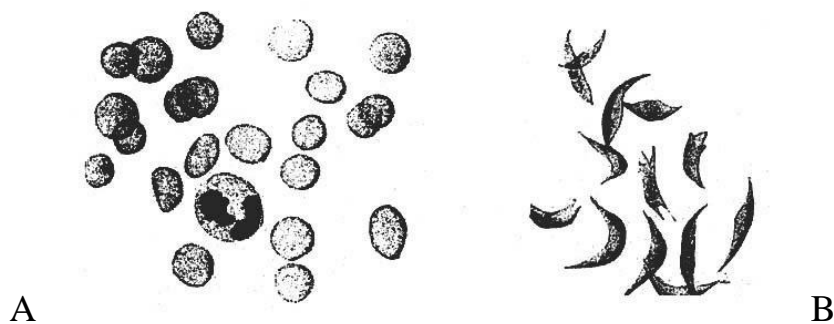


Figure 2: Transformation des globules (A) en croissants allongés (B), après désoxygénation (32).

Les premières descriptions de la crise hémolytique ont été faites en 1924 par Sydenstricker qui expose sur les aspects aigus et douloureux(91). Ce sont Hank et Guillepsie qui remarquent en 1929 que la déformation des globules rouges se produit en cas de basses pressions en oxygène dans le sang, c'est-à-dire inférieures à 50 mmhg. (41)

Sherman quant à lui distingue le trait falciforme de l'anémie falciforme et avec ses collaborateurs en 1940, ils suggèrent pour la première fois le rôle de l'hémoglobine dans cette anémie qu'ils considèrent comme héréditaire. (88)

Dans la même lancée, Neel est le premier à exprimer clairement l'existence d'une forme homozygote, héritée de deux parents hétérozygotes; c'est la transmission mendélienne de la maladie (75).

C'est ainsi que Pauling, Itano, Inger et Wells (1949) ont mis en évidence la différence électrophorétique entre l'hémoglobine normale A (HbA) et l'hémoglobine anormale S (HbS). Ce fut la première maladie génétique due à un défaut de la structure moléculaire d'une protéine spécifique (79).

Harris (1950) étudie sous microscope, en lumière polarisée, des concentrations variées d'hémoglobines drépanocytaires oxygénées ou désoxygénées et confirme l'approche de Pauling en ce qui concerne le mécanisme de falciformation; en effet, les molécules de l'hémoglobine S désoxygénées s'associent entre elles pour former un arrangement avec une formation de longues chaînes d'éléments d'hémoglobine (tactoïdes) (42) (Figure 3).

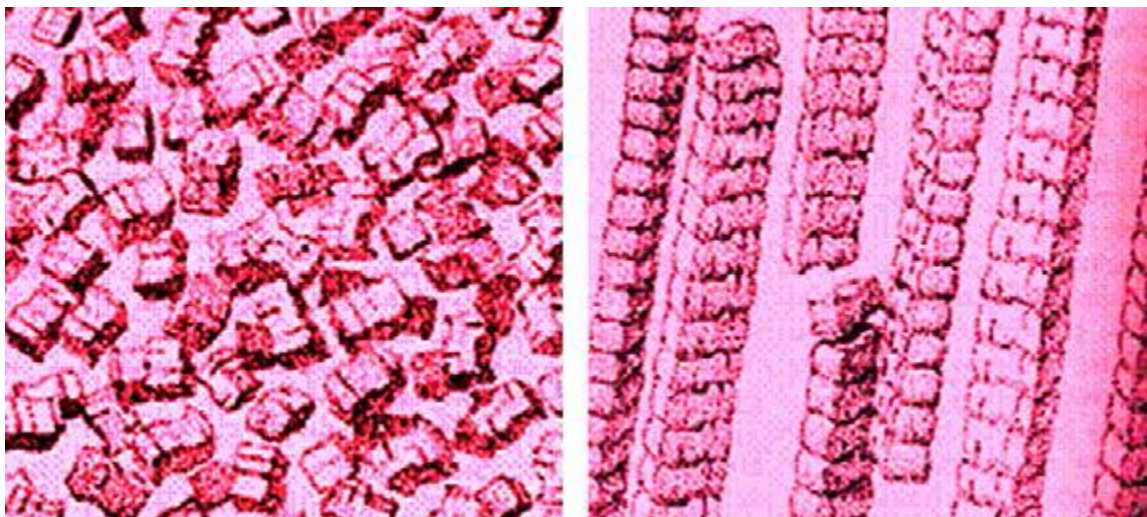


Figure 3 : les molécules HbA ou HbS oxygénées sont indépendantes et réparties au hasard, les molécules HbS désoxygénées s'organisent en cristaux parallèles à l'intérieur du globule (39)

En 1956, Ingram met en évidence l'anomalie biochimique et démontre que la différence entre HbS et HbA correspond à la substitution d'un seul acide aminé: l'acide glutamique de la chaîne bêta de la globine est remplacé par la valine.

Dans les années 60, les chercheurs découvrent que le gène qui code la production de la chaîne bêta se trouve sur le chromosome 11 ; ainsi, en ce qui concerne l'anémie falciforme, la thymine (T) va remplacer l'adénine (A) sur le codon 6 : GAG devient GTG. **(48)**

3- EPIDEMIOLOGIE

a- DANS LE MONDE :

La drépanocytose est la maladie moléculaire la plus répandue au monde. En effet, environ 300 millions de personnes sont porteurs d'une mutation du gène S **(76)** (figure 4). De même, la drépanocytose n'est plus exclusivement une maladie des populations noires d'Afrique. La présence des populations immigrées africaines et d'origine antillaise dans les capitales européennes, et sur le continent américain, sans oublier l'accroissement du métissage, étend cette maladie à l'échelle mondiale.

Ainsi, dans les pays d'immigration de la population noire la fréquence du gène S est estimée à 10 %; Il s'agit des pays comme les Etats-Unis d'Amérique, les pays d'Europe, la Grande Bretagne, les Caraïbes et certains pays d'Amérique du Sud comme le Brésil ou la Colombie. **(72 ; 85)**

Au niveau des non Africains, la drépanocytose continue de faire parler d'elle dans les pays suivants : la Sicile en Italie, la Grèce, l'Albanie, la Turquie, les pays du nord d'Israël, de même que dans tous les pays du Moyen Orient **(63)**.

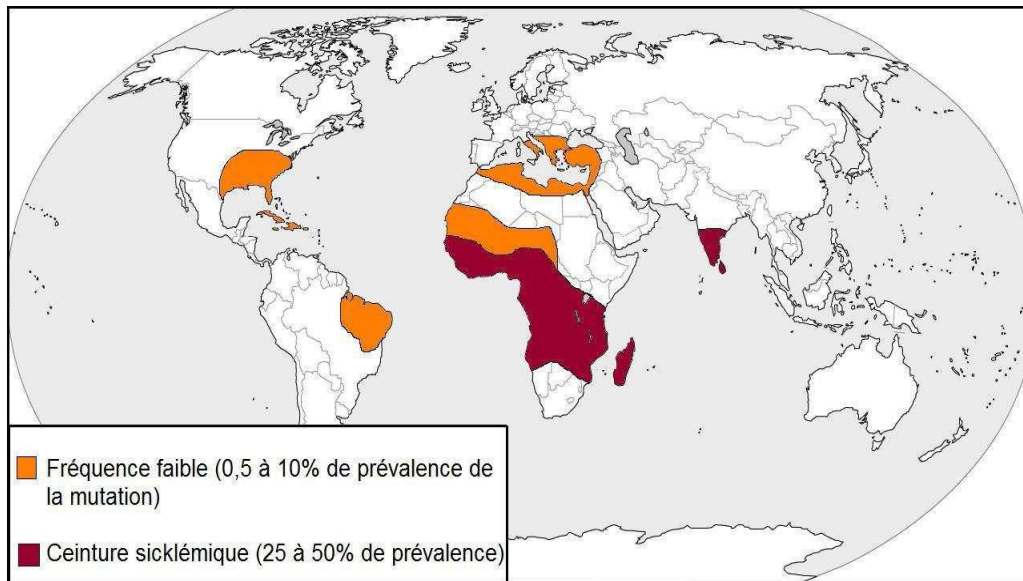


Figure 4: Répartition de l'hémoglobine S dans le monde.

b- En AFRIQUE :

En Afrique, la "ceinture drépanocytaire" commence à l'embouchure du fleuve Sénégal, couvre toute l'Afrique occidentale, équatoriale et orientale en passant par le canal du Mozambique et le sud du Soudan jusqu'au Zambèze et l'île de Madagascar (16).

Le taux de prévalence du trait drépanocytaire est compris entre 10 et 40 % en Afrique équatoriale alors qu'elle n'est que de 1 à 2 % sur la côte de l'Afrique du nord; en Afrique australe, le taux de prévalence est en dessous de 1 % (Figure 5) . (63)

Dans certains pays d'Afrique comme le Nigéria, le Ghana, le Cameroun et le Gabon, les taux de prévalence se situent entre 20 et 30 % et atteignent 45 % dans quelques régions de l'Ouganda. (63)

Il va sans dire que la fréquence du trait drépanocytaire détermine la densité de la prévalence de cette maladie à la naissance. En effet, dans les pays où la prévalence du trait drépanocytaire est supérieure à 20 %, la drépanocytose touche environ 2 % de la population (100) et est à l'origine de 5 % de décès d'enfants de moins de cinq (5) ans.

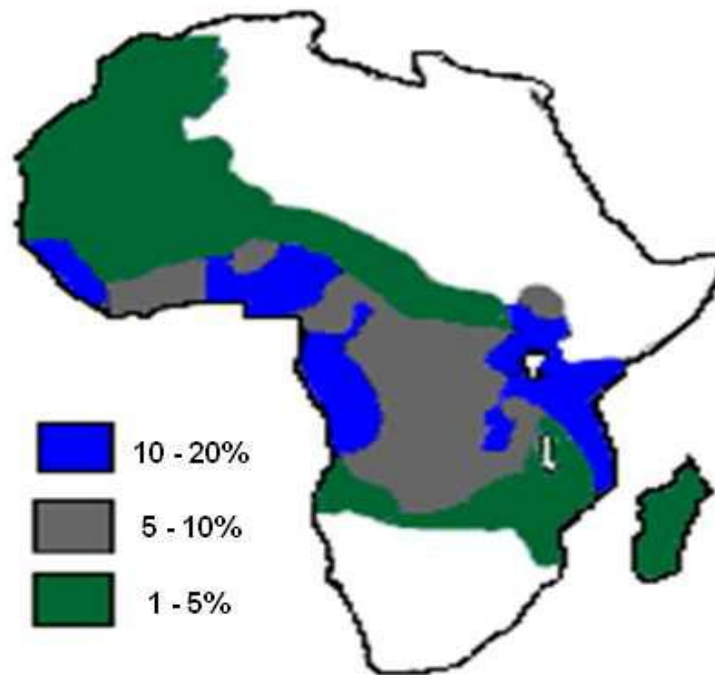


Figure 5 : Répartition du trait drépanocytaire en Afrique (100).

C – AU SENEGAL:

Au Sénégal, la prévalence du trait drépanocytaire est estimée entre 8% et 10% (65). Une étude chez les nouveaux nés qui sont du reste très exposés à l'affection du paludisme, a permis la découverte de 0,4% de formes homozygotes à Dakar. (27, 65).

D-LE RAPPORT AVEC LE PALUDISME : (9,71)

Curieusement la répartition du trait drépanocytaire est très similaire à celle du paludisme (figure 6). En effet, le trait drépanocytaire a un aspect protecteur partiel contre les formes graves du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Cette situation favorise ainsi la survie de l'hôte et conduit à la transmission ultérieure du gène anormal à la descendance du patient. Les mécanismes responsables de la résistance au paludisme chez les porteurs de ce trait restent encore obscurs. Cependant, quelques hypothèses ont été émises. Selon certains auteurs, l'effet de protection dérive de l'instabilité de l'hémoglobine S qui forme des agrégats avec les protéines membranaires du globule rouge (43). Cela accélère l'élimination de la cellule pour que le parasite de la malaria puisse être régulièrement détruit permettant la présence d'un nombre suffisant de cellules saines qui permettront la survie de l'individu (43). En effet, l'hématie mal oxygénée provoque des déformations supplémentaires dans le cas d'une hématie falciforme.

Heureusement, les hématies non parasitées sont majoritaires et le sujet survit dès lors que les hématies parasitées sont éliminées régulièrement.

Si un seul gène anormal (trait drépanocytaire) peut conférer une protection contre le paludisme (9,71), malheureusement, les enfants qui héritent de deux gènes anormaux présentent une drépanocytose et ne jouissent plus d'une telle protection. Le paludisme devient tout naturellement une cause majeure de morbidité et de mortalité chez eux.

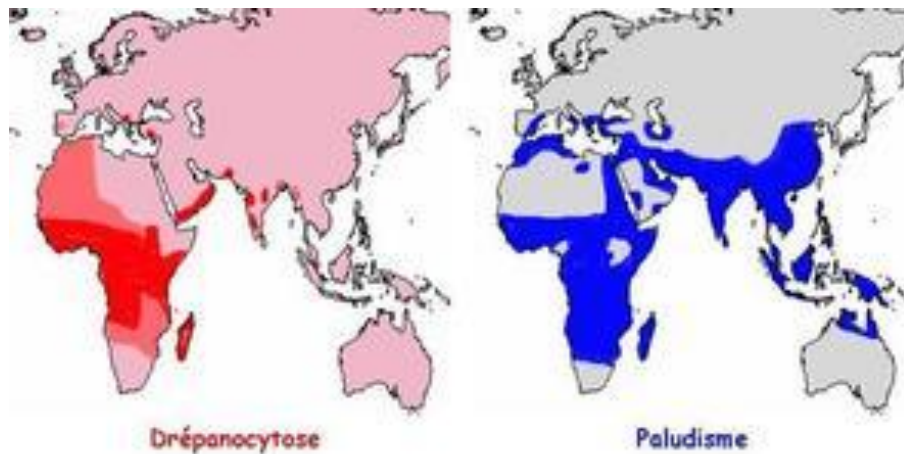


Figure 6: Distribution de la drépanocytose et du paludisme.

4- LA GENETIQUE :

Les hémoglobines humaines sont constituées de plusieurs chaînes dont les gènes sont situés dans deux chromosomes. Au niveau du chromosome 11, se trouvent les gènes qui codent pour les chaînes globines β , δ et, ϵ alors que dans le chromosome 16 se trouvent les gènes qui codent pour les chaînes globines $\alpha 1$, $\alpha 2$, et ζ (figure 7)

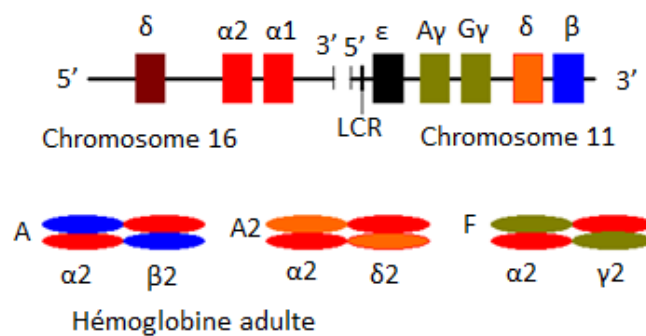


Figure 7 : les gènes de la globine se trouvent sur les chromosomes 16 et 11. Une région de contrôle (LCR) régularise l'expression du gène de la globine (66)

Le locus d'un chromosome peut être occupé par diverses formes d'un même gène appelées allèles. Des gènes allèles gouvernent une même fonction. La différence entre les allèles d'un même gène résulte d'une mutation. Quand deux allèles d'un couple sont différents (hétérozygote), et conjuguent leurs effets pour exprimer un caractère "mixte" intermédiaire, on parle de codominance ou de sujet codominant. Si les deux allèles situés sur les locus de deux chromosomes sont identiques, il s'agit d'un sujet homozygote. Dans ce cas précis, lorsque les deux chromosomes sont différents, le sujet est hétérozygote (AS). Il en découle que la transmission du gène β^S muté obéit aux lois de Mendel; cette transmission se fait sous le mode récessif et autosomique.

La transmission de ce gène β^S par les deux géniteurs détermine le génotype SS chez l'enfant. Les gènes qui codent pour la synthèse des chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine (α , β , γ et λ) sont autosomiques.

La transmission de l'anomalie est indépendante du sexe (64, 75).

Les transmetteurs possèdent deux gènes β globine codominants :

- ✓ Le gène normal β^A
- ✓ Le gène muté β^S .

Chacun des gènes codera pour la synthèse d'hémoglobine, c'est-à-dire une hémoglobine normale et une hémoglobine mutée. Dès lors, les hétérozygotes pour une hémoglobine anormale ont deux hémoglobines différentes (64, 75).

On distingue ainsi 3 génotypes majeurs :

- AA homozygote normal,
- 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 (figure 8).

Pour tous les enfants issus de mêmes parents, le risque sera toujours le même. Par exemple, si l'un des parents est hétérozygote et l'autre parent homozygote (AS/SS) et si le premier enfant est SS, le deuxième enfant a toujours le même risque de 50 % d'être aussi SS.

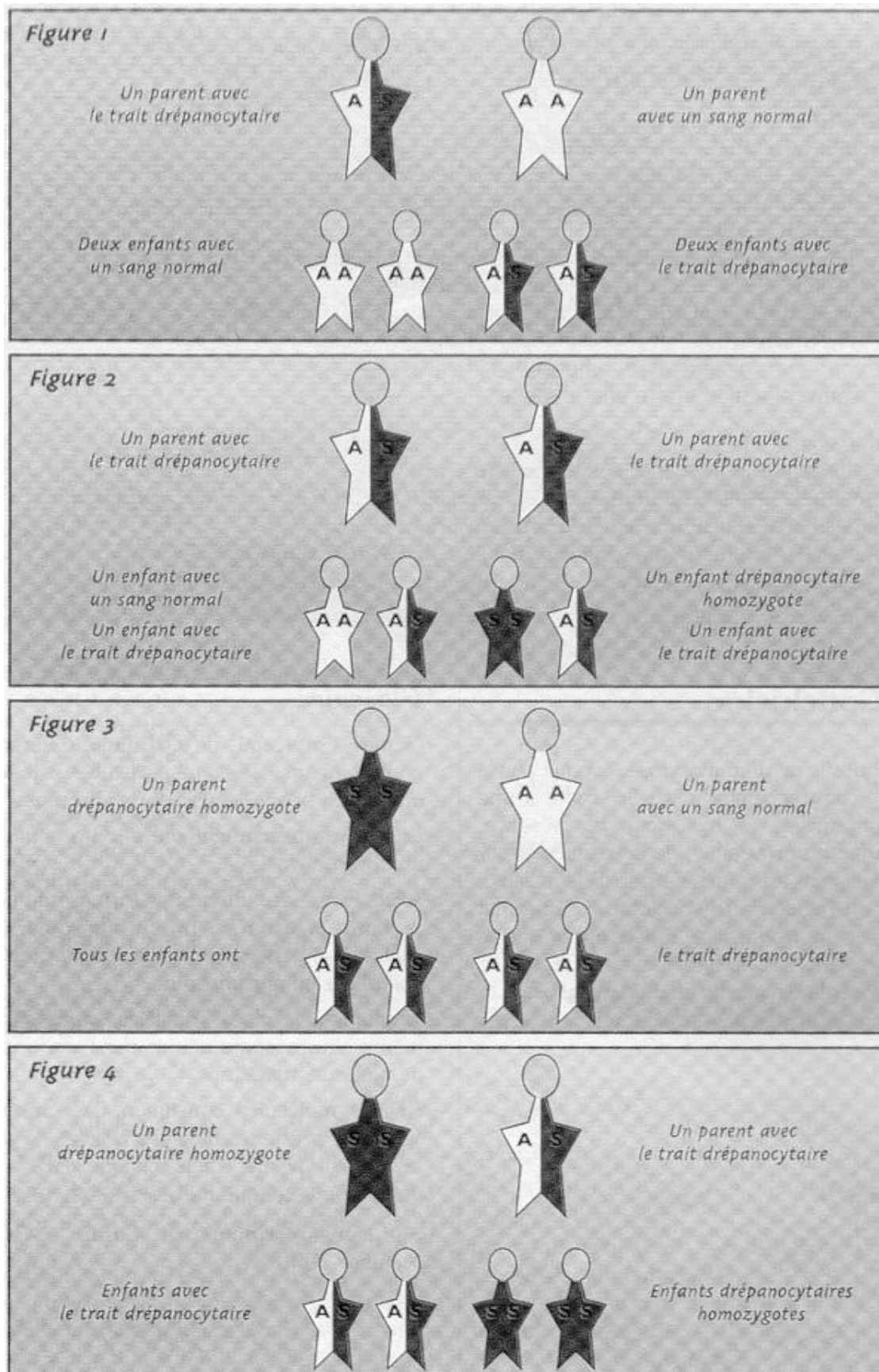


Figure 8: Schéma de la transmission

5 – LA PHYSIOPATHOLOGIE :

Dans l'hémoglobine S, la présence d'un résidu de valine, en position $\beta 6$ à la place d'un glutamate crée de minimes modifications conformationnelles, portant sur la surface de la molécule. Cette hémoglobine anormale (hémoglobine S), polymérise pendant la désoxygénation, en longues fibres sous forme de "gel" qui entraîne la rigidification et la déformation érythrocytaire: c'est la falciformation (figure 9).

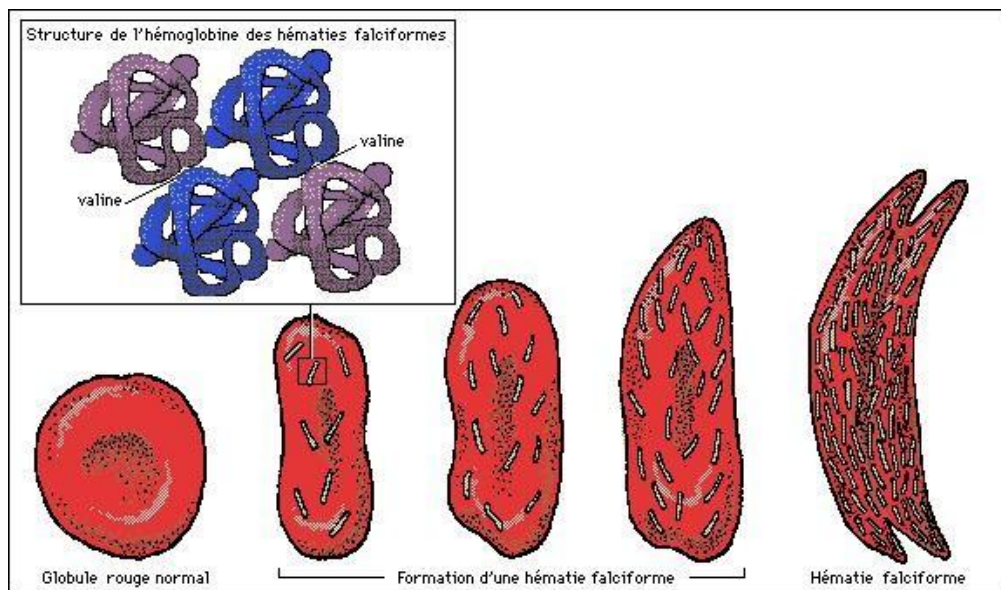


Figure 9: schéma de la falciformation.

De nombreux travaux ont permis de préciser les conditions physico-chimiques favorables à la gélification et donc à la falciformation. Ce sont :

- la concentration minimum de gélification à partir de laquelle se déclenche le processus (24 g/dl à 20° pour la déoxyHbS), variable suivant le mélange de HbS et d'une autre Hb (63).
- le niveau de désaturation en oxygène est également un facteur déterminant puisque la forme oxygénée de l'hémoglobine S reste parfaitement soluble ;
- l'acidité du milieu intérieur ;

- la concentration élevée de 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG) ;
- l'élévation de la température entre 10 et 25° ;
- la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine élevée. (15)
- la présence ou non d'hémoglobine fœtale (HbF), puisque celle-ci inhibe la polymérisation (figure 10). En effet, la concentration en HbF dans les hématies est hétérogène, parce que celles qui en contiennent très peu ont une durée de vie plus courte. En outre, elles sont sujettes à des modifications biochimiques irréversibles, telles que la falciformation érythrocytaire. (47)

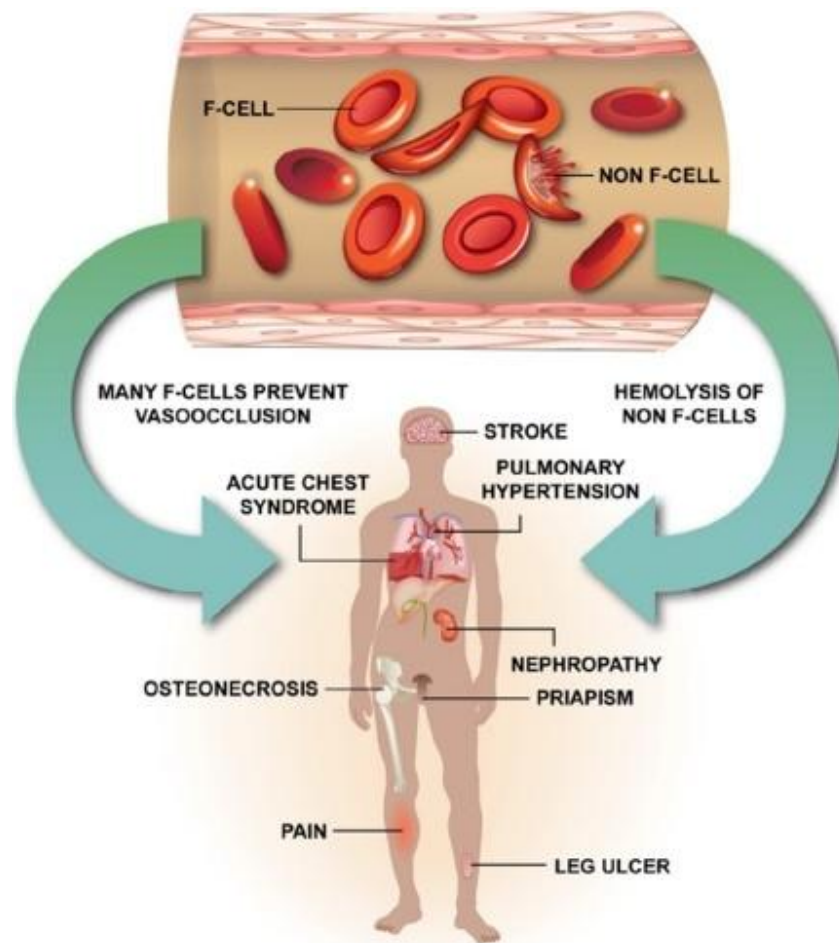


Figure 10: Effet protecteur de l'hémoglobine F (47)

Cette falciformation érythrocytaire est à l'origine des deux principales manifestations de la maladie : l'hémolyse chronique et l'accident vaso-occlusif chez les patients homozygotes ou hétérozygotes composites : SC, S β ; thalassémiques, SD Punjab (**figure 11**) (22).

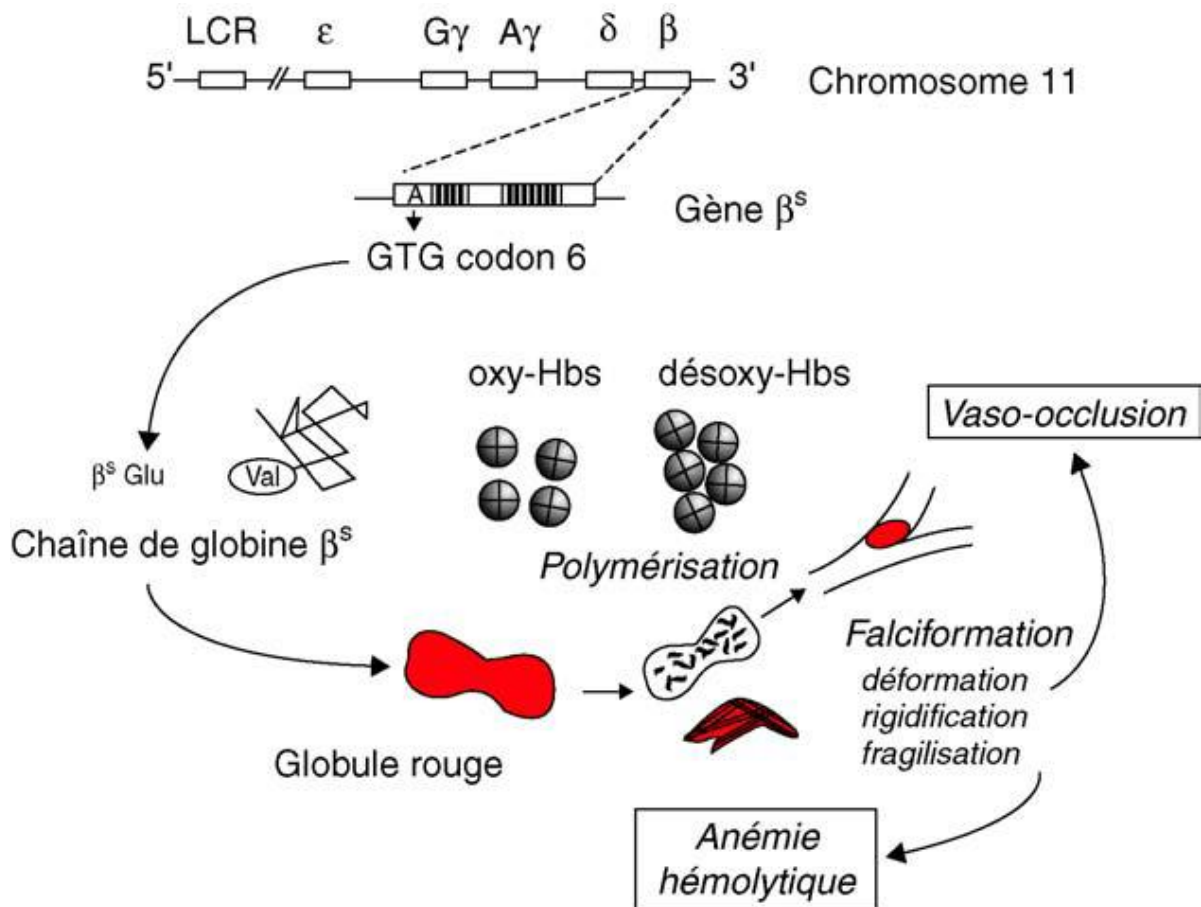


Figure 11: Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose (22)

La libération d'hémoglobine libre induite par l'hémolyse réduit l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote (NO) qui est un vasodilatateur endogène synthétisé par les cellules endothéliales de son substrat obligatoire, l'arginine qui se convertit en citrulline par une famille d'enzymes, les NO synthases (17,18).

En fait, le processus d'hémolyse perturbe la voie de l'arginine-NO à tout point de vue. Dans des conditions normales, l'hémoglobine est emballée en toute sécurité à l'intérieur de la membrane plasmique des érythrocytes. Mais au cours de l'hémolyse, l'hémoglobine est décroissonnée et libérée dans le plasma où elle réagit rapidement et détruit le NO **(81)**. Nous assistons de ce fait à une consommation anormalement élevée de NO et à la formation d'espèces réactives de l'oxygène, qui finalement inhibent la vasodilatation.

Les conséquences de la diminution de la biodisponibilité du NO sont :

- l'activation des cellules endothéliales ;
- la régulation de la vasoconstricteur endothéline-1;
- la vasoconstriction et l'activation des plaquettes ;
- le facteur tissulaire accru et l'activation de la coagulation.

Toutes ces formations se retrouveraient en définitive dans les manifestations cliniques de la drépanocytose **(18)** (figure 12).

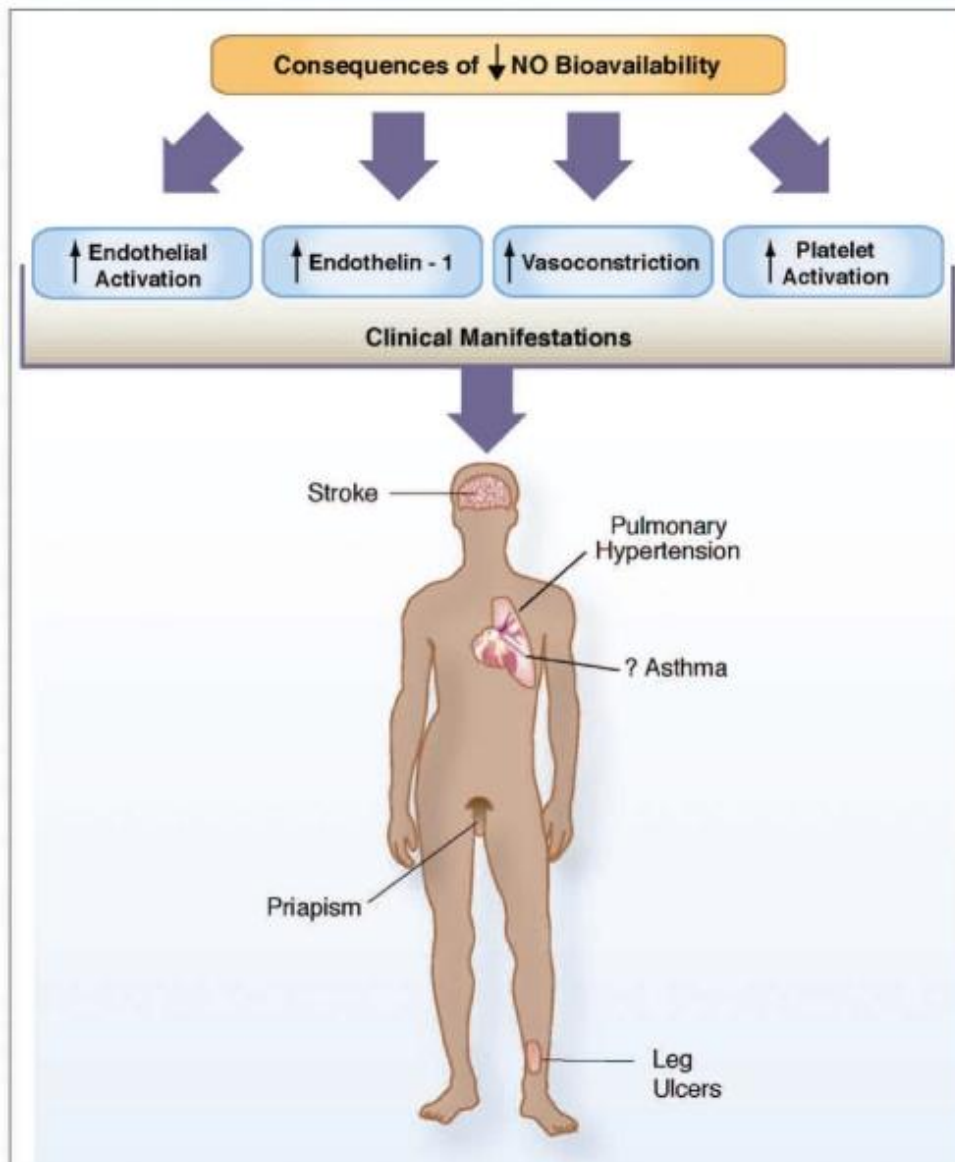


Figure 12 : Conséquences de la faible biodisponibilité de l'oxyde nitrique (18).

Le globule rouge falciformé, encore appelé drépanocyte, devient rigide sous l'effet de la polymérisation de l'hémoglobine S en situation désoxygénée.

Aussi, suite à l'enchaînement des cycles de falciformation/défalciformation, les propriétés de déformabilité des globules rouges sont altérées.

Ces globules rouges deviennent plus rigides même lorsqu'ils ne sont pas en forme de drépanocyte (94).

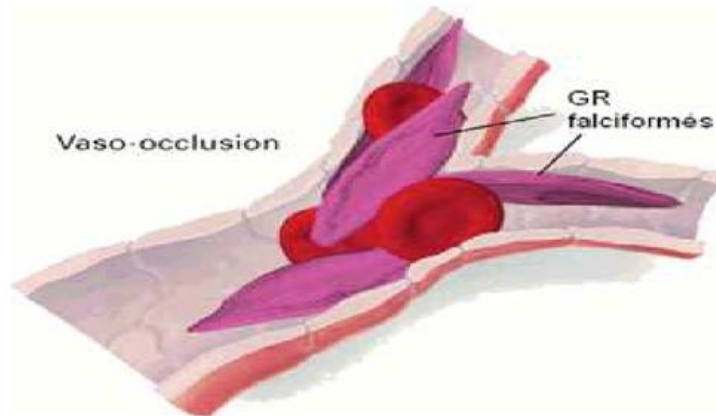
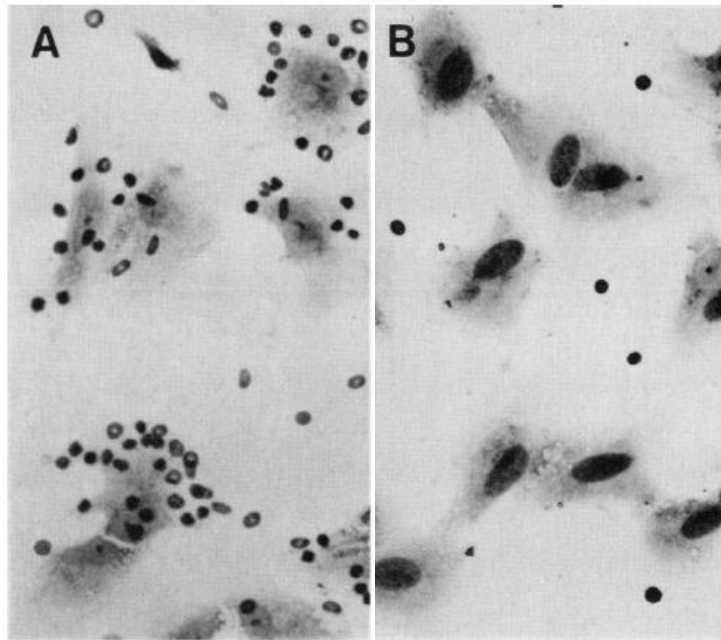


Figure 13: 1^{er} modèle de vaso-occlusion chez le drépanocytaire. Les vaisseaux sanguins de diamètre inférieur à celui d'un globule rouge vont être obstrués par les globules rouges rigides (94).

Ainsi les cycles successifs de falciformation/défalciformation auxquels sont soumis les globules rouges modifient leur déformabilité, tout en accroissant également leur potentiel adhésif (15). En effet, ces phénomènes cycliques engendrent des modifications au niveau de la membrane qui exprimera dès lors un certain nombre de récepteurs d'adhésion. De plus, les populations de globules rouges immatures présents chez le sujet drépanocytaire nommées réticulocytes de stress, traduisent des récepteurs d'adhérence capables de se lier aux récepteurs présents sur la surface des cellules endothéliales.

Dans la micro-circulation, l'adhésion des drépanocytes à l'endothélium peut prolonger le temps de passage des globules. Elle favorise également l'hypoxie et amorce le "sickling" (53). L'augmentation de la cAMP intracellulaire accroît l'adhésion des globules rouges SS, sans affecter les globules normaux (figure 14).



**Figure 14: (A) les drépanocytes se groupent en rosettes sur une plaque
autour des cellules endothéliales**

**(B) distribution (au hasard) des rares GR normaux restant après
cinq lavages (44)**

Il existe plusieurs familles de molécules d'adhésion dont les trois principales sont:

-les sélectines qui sont des glycoprotéines monomériques transmembranaires, calcium dépendant sont au nombre de 3: la sélectine-E, la sélectine-L et la sélectine-P.

-les immunoglobulines (ou CAM = cell adhesion molecules): deux d'entre elles sont mieux connues et semblent avoir un rôle central; ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1 ou CD54) exprimé par les leucocytes et cellules endothéliales et VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) surtout présent sur l'endothélium.

-et les intégrines: la mieux connue est l'intégrine $\alpha4\beta1$ (ou VLA-4) exprimée sur les leucocytes et les globules rouges immatures (les réticulocytes).

Parmi la famille ICAM de protéines adhésives, ICAM-4 est unique dans son expression sur les cellules rouges. ICAM-4 s'attache également à un réseau d'intégrines, dont plusieurs αV intégrines, $\beta2$ intégrines et $\alpha4\beta1$ intégrines(ou VLA-4), suggérant de multiples fonctions pour cette molécule d'adhésion (63).

Ainsi, il existe des liaisons moléculaires complexes entre (figure 15):

-l'intégrine $\alpha4\beta1$ (ou VLA-4) des réticulocytes qui se lie directement à la protéine VCAM-1 des cellules endothéliales.

-le récepteur CD36 à la surface des réticulocytes qui interagit avec une autre molécule de CD36 (exprimé sur l'endothélium) par l'intermédiaire de la thrombospondine (TSP).

-l'antigène BCAM/Lu à la surface des globules rouges interagit avec la laminine sous endothéliale (22).

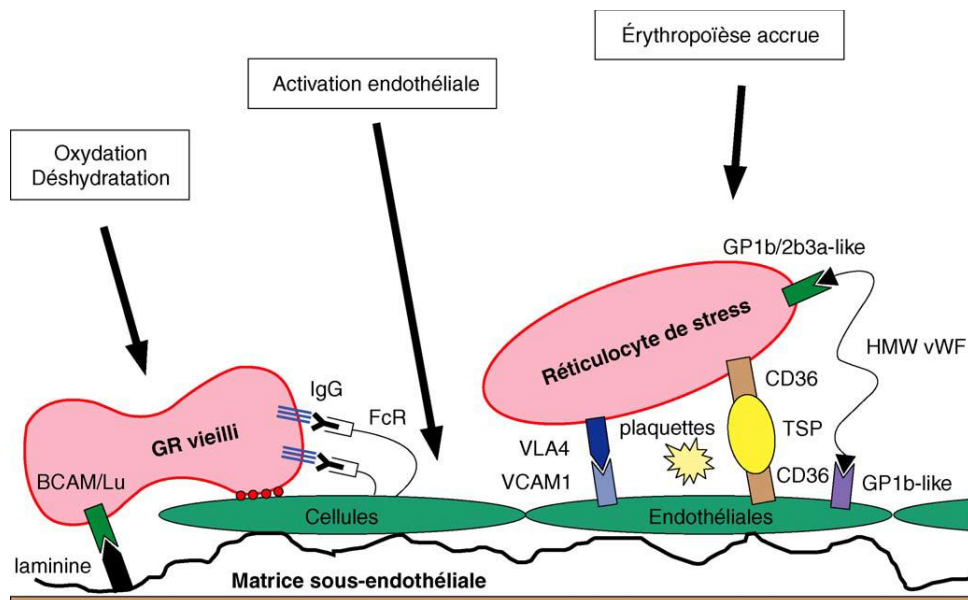


Figure 15 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose. (22)

L'environnement vasculaire pro-inflammatoire propice à l'adhérence accrue des globules rouges et des leucocytes à l'endothélium perturbe ainsi le flux sanguin. Il augmente dans la même dynamique la durée du transit cellulaire dans les capillaires et favorise de toute évidence la polymérisation de l'hémoglobine S c'est à dire la falciformation du globule rouge (figure 9) (15); les conditions sont réunies pour le déclenchement d'un cercle vicieux:

1°) Les phénomènes d'adhésion ralentissent le flux sanguin et permettent la falciformation des globules rouges ;

2°) Ces globules rouges participent avec les cellules adhérentes à l'obstruction des vaisseaux (figure 16).

3°) Ces obstructions créent une hypoxémie locale et un contexte de plus en plus propice à la polymérisation de l'hémoglobine S.

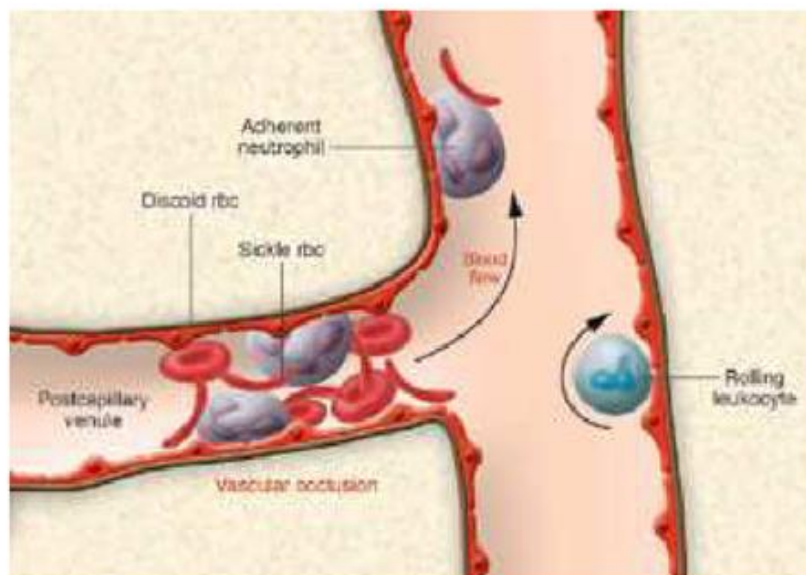


Figure 16 : Les vaso-occlusions sont dues à la baisse de la déformabilité des globules rouges conjuguée à une adhérence accrue des cellules qui circulent dans l'endothélium (35).

Dès lors, il est possible de comprendre pourquoi l'exposition au froid, les infections, la fatigue et l'effort physique sont autant de facteurs déclenchant de crises vaso-occlusives chez le patient drépanocytaire. Ces facteurs ont effectivement pour effet de renforcer le contexte inflammatoire via notamment la libération des cytokines et l'expression de molécules d'adhésion qui font partie intégrante de la réponse immunitaire (31), mais qui augmentent aussi le potentiel adhésif des cellules circulantes et endothéliales, mettant ainsi en place un cadre favorable à l'augmentation du temps de transit des globules rouges drépanocytaires dans les territoires désoxygénés.

II-LES SYNDROMES DREPANOCYTAIRES MAJEURS

Les syndromes drépanocytaires majeurs sont représentés par :

- La drépanocytose homozygote SS ;
- Les doubles hétérozygotes SC, SD punjab, S β -thalassémique, SO Arab.

II-1-SIGNES CLINIQUES

II-1-1-LA DREPANOCYTOSE HOMOZYGOTE SS

La drépanocytose homozygote associe trois grandes catégories de manifestations cliniques liées :

- A l'anémie hémolytique chronique ;
- Aux phénomènes vaso-occlusifs ;
- A la susceptibilité extrême aux infections.

Il existe une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints.

Les manifestations cliniques de la maladie drépanocytaire apparaissent après le premier trimestre de la vie, lorsque l'hémoglobine foetale F est progressivement remplacée par l'hémoglobine S. Ces manifestations sont variables d'un patient à un autre, selon l'évolution de la maladie. Ainsi le diagnostic de la drépanocytose peut se faire pendant la phase critique ou inter critique, mais rarement au stade de complications. (36, 37, 58).

II-1-1-1- LA PHASE INTERCRITIQUE (86)

Elle est caractérisée par la triade de chauffard qui associe l'anémie, l'ictère et la splénomégalie.

La pâleur cutanéomuqueuse, expression de l'anémie hémolytique chronique, est une manifestation constante et précoce de la drépanocytose.

L'ictère cutanéomuqueux de type hémolytique est caractérisé par des urines foncées non mousseuses et des selles de couleur normale.

La splénomégalie est fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant. Son volume va diminuer progressivement au cours des années pour disparaître dans la plupart du temps au-delà de l'âge de 5 ans.

L'aspect général de l'enfant mal suivi est dysmorphique. Le corps est longiligne, les extrémités sont effilées avec une tête volumineuse auxquels sont associés volontiers un retard staturo-pondéral et pubertaire.

II-1-1-2- LA PHASE CRITIQUE (86)

Cette phase se caractérise par la survenue de crise vaso-occlusive. C'est la manifestation la plus fréquente et essentiellement la plus douloureuse. Les premières douleurs débutent autour de 6 mois dans l'enfance. La douleur traitée ou non, est présente pendant une heure à 6 jours avec une durée moyenne de 3 à 4 jours. La période de relative accalmie sera interrompue au bout de quelque temps à périodicité variable, par une nouvelle crise.

Cette répétition de la douleur est caractéristique de la drépanocytose et le siège de cette douleur est également variable selon l'âge du patient.

- Chez le nourrisson, la douleur réalise le syndrome "pied main" (hand foot syndrome). Elle se manifeste par une nécrose ischémique des petits os des mains et des pieds accompagnée d'une tuméfaction aiguë des parties molles du dos des mains et des pieds, dans un contexte fébrile.

- Chez les enfants et les adolescents, la douleur est abdominale ou ostéo-articulaire. Ces douleurs sont provoquées par des infarctus viscéraux (mésentère, rate, foie) et sont souvent accompagnées de fièvre. Elles peuvent simuler un tableau d'abdomen chirurgical sévère.

- Chez l'adulte, la douleur est ostéo-articulaire et siège au niveau des os longs, de ceux du thorax et du bassin.

II-1-1-3- LES COMPLICATIONS

Les complications sont dominées par des thromboses vasculaires et des infections. En fait, il existe une intrication constante entre les accidents vaso-occlusifs, l'anémie et les complications proprement dites. Bien souvent, des difficultés de diagnostic en résultent et peuvent retarder le traitement approprié.

Certaines de ces complications évoluent sur un mode aigu et motivent l'hospitalisation d'urgence. Les plus chroniques, voire latentes, doivent être régulièrement recherchées lorsque l'on examine un patient.

II-1-1 3-1- LES COMPLICATIONS AIGUES

a- LES ACCIDENTS VASO-OCCLUSIFS GRAVES

1. LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX (40)

Ce sont des accidents très graves, souvent mortels qui laissent des séquelles considérables. En effet, il s'agit de thromboses au niveau des artères cérébrales, parfois récidivantes et bilatérales qui se traduisent cliniquement par des céphalées, des crises convulsives accompagnées parfois de troubles du comportement et qui peuvent entraîner une hémiplégie, et éventuellement une aphasie, c'est à dire un syndrome pyramidal

2. LE SYNDROME THORACIQUE AIGU (78)

Le syndrome thoracique aigu est une pathologie potentiellement grave, caractérisée par la survenue d'une douleur thoracique associée à une symptomatologie pulmonaire à type de dyspnées, accompagnée d'expectoration et de fièvre. A ce stade de la maladie il s'agit d'un foyer pulmonaire clinique ou radiologique, associé dans 50 % des cas à un épanchement pleural.

L'insuffisance respiratoire chronique et l'hypertension artérielle pulmonaire peuvent se développer à la suite d'épisodes de syndromes thoraciques.

3. LE PRIAPISME

Il désigne un état d'érection prolongé. Il s'agit d'une complication fréquente de la drépanocytose homozygote.

Le priapisme est une complication grave, sur le plan fonctionnel, de la drépanocytose qui touche 6% des enfants et 42 % des adultes **(40)**.

Il se manifeste selon 2 modes :

- Les priapismes intermittents, spontanément résolutifs en moins de 3 heures ;
- Les priapismes aigus qui évoluent, en l'absence de traitement, vers une impuissance définitive par sclérose des corps caverneux.

Les épisodes de priapisme grave aigu sont très souvent précédés par des priapismes intermittents qui sont toujours recherchés pendant l'interrogatoire du patient.

b- LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Les complications infectieuses constituent la principale cause de morbidité et de mortalité des drépanocytaires homozygotes d'une manière générale, et en particulier chez l'enfant entre 6 mois et 5 ans. Cette pathologie infantile a tendance à régresser à l'âge adulte.

Les infections qui résultent de ces complications peuvent être :

1°) Bactériennes: c'est-à-dire responsable de méningites et de septicémie, d'ostéomyélite aiguë **(93)**, d'infections pulmonaires, digestives, oculaires et cutanées.

2°) Parasitaires: c'est-à-dire essentiellement représentées par un paludisme d'une gravité particulière.

3°) Virales : Dans ce cas, l'infection à parvovirus B19 occasionne chez le drépanocytaire une anémie par érythroblastopénie aigue lors de la virémie.

c- LES COMPLICATIONS ANEMIQUES

Les globules rouges des drépanocytaires vivent moins longtemps par rapport à ceux des sujets non drépanocytaires, ils sont plus fragiles, donc plus rapidement détruits par l'organisme.

La destruction accélérée des globules rouges provoquent l'anémie qui reste un des signes majeurs de la drépanocytose.

➤ LA CRISE DE SEQUESTRATION SPLENIQUE AIGUE

La crise de séquestration splénique aigue est une complication redoutée de la drépanocytose. Les sujets les plus exposés ont entre 6 mois et 5 ans d'âge. Il s'agit dans ce cas de l'urgence anémique la plus fréquente et la plus grave chez le nourrisson. Elle est souvent précédée d'une infection, et débute brutalement par une anémie aigue, un ictère intense et un collapsus hypovolémique menaçant. A ce tableau s'ajoute une hypertrophie soudaine du foie et de la rate dans lesquels est séquestrée la plus grande partie des hématies.

➤ LA CRISE ERYTHROBLASTOPENIQUE

Cette crise peut survenir à tout âge. Elle se manifeste par une aplasie médullaire aigue due à une infection. Cette infection est causée par le parvovirus B 19. Le tropisme pour la lignée érythroïde, de ce parvovirus B 19 provoque une anémie arégénérative.

➤ LA CRISE DE DEGLOBULISATION

Il s'agit d'une crise hyperhémolytique déclenchée bien souvent soit par un paludisme, une infection bactérienne, ou par un accident transfusionnel.

Elle se manifeste par une aggravation de l'anémie associée à un ictère et parfois à une splénomégalie.

II-1-1-3-2 LES COMPLICATIONS CHRONIQUES

a- L'INSUFFISANCE RENALE (74)

Le tableau clinique de cette pathologie ne présente pas de particularité par rapport à la forme classique. Il associe des manifestations digestives (anorexie non sélective, vomissement incoercibles, odeur urémique de l'haleine), cardiovasculaires (hypertension artérielle, péricardite sèche), cutanés (givre, d'urée, prurit), neurologiques (troubles de l'attention et de la mémoire) et osseuses (douleurs mécaniques).

Les signes prédictifs de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique chez le drépanocytaire sont : la protéinurie, l'anémie sévère et l'hématurie.

b- LA LITHIASE VESICULAIRE (26)

La prévalence de cette maladie augmente avec le temps. Environ 30 % des patients ont une lithiase vésiculaire à l'âge de 18 ans.

Ces lithiases sont le plus souvent asymptomatiques et peuvent souvent conduire à des accidents répétés de coliques hépatiques, avec ou sans cholestase et cholécystites aiguës.

c- L'OSTEONECROSE ASEPTIQUE (12)

L'ostéonécrose aseptique est une destruction de l'os par microfracture, causée par une occlusion prolongée ou répétée des vaisseaux qui irriguent l'os. Cette complication intéresse surtout des têtes fémorales ou humérales.

d-L'ULCERE DE JAMBE (82)

10 à 20 % des patients drépanocytaires homozygotes peuvent contracter cette pathologie au cours de leur vie. Cette complication apparaît généralement dès l'âge de 10 ans et est fréquent chez les sujets du sexe masculin.

e- LA RETINOPATHIE DREPANOCYTAIRE (50, 80)

Cette pathologie se présente sous deux formes :

1°) La rétinopathie non proliférante est la forme standard ou simple de cette complication.

2°) La rétinopathie proliférante quant à elle correspond aux cas les plus graves de l'atteinte oculaire. Elle est classée en 5 stades lésionels grâce à une angiographie rétinienne (classification de Goldberg).

1. Stade I : occlusion minime des artéριοles périphériques
2. Stade II : anastomose artério-veineuse
3. Stade III : prolifération de néo-vaisseaux
4. Stade IV : hémorragies intra vitréennes
5. Stade V : décollement de la rétine.

f- L'INSUFFISANCE CARDIAQUE (1)

Les phénomènes d'adaptation de l'appareil circulatoire à l'anémie chronique se manifestent généralement par des souffles systoliques éjectionnels ou par insuffisance mitrale fonctionnelle et une hyperpulsatilité artérielle.

g-LES TROUBLES DE LA CROISSANCE (25)

Les troubles de la croissance se manifestent par un retard de maturation osseuse qui débute durant l'enfance avant 6 ans et s'accroît avec l'âge.

II-1-2- LES AUTRES SYNDROMES MAJEURS

➤ LE DOUBLE HETEROZYGOTE SC

C'est le second syndrome drépanocytaire majeur de par sa fréquence. Les signes sont un peu moins sévères que chez les SS et apparaissent vers l'âge de 5 ans.

➤ **L'HETEROZYGOTE S β OTHLASSEMIQUES**

Elle est caractérisée par l'absence de synthèse de chaîne β de la globine. Ces signes cliniques sont identiques à ceux de la drépanocytose homozygote.

➤ **L'HETEROZYGOTE S β + THLASSEMIQUES**

Cette forme qui est la moins grave des formes majeures, se manifeste par la présence de chaîne β . Les signes cliniques sont identiques à ceux de la double hétérozygotie SC.

II-2- LES SIGNES BIOLOGIQUES

II-2-1 L' HEMOGRAMME

NFS elle précise l'importance de l'anémie dont la gravité est variable. Le taux de l'hémoglobine se situe dans cette situation en moyenne de 6 à 10 g/dl pour les homozygotes SS, et de 10 et 12 g/dl pour les SC. On dit que l'anémie est normochrome normocytaire.

Il est important de connaître le taux d'hémoglobine basal pour évaluer les différentes variations par rapport au taux normal de l'hémoglobine du patient.

LE FROTTIS SANGUIN : révèle la présence d'hématies en forme de "faucille" ou de drépanocytes (figure 17) dans le sang du drépanocytaire. C'est une des caractéristiques de cette complication. Les hématies épousent une forme allongée aux deux extrémités pointues.

La présence de corps de Jolly accompagne une atrophie splénique, on peut également retrouver une érythroblastose, une polychromatophilie, des ponctuations.

Dans la forme SC nous retrouvons de nombreuses cellules cibles et quelques drépanocytes sur le frottis sanguin.



Figure 17: Des drépanocytes sur un frottis sanguin.

LE TAUX DE RETICULOCYTES : très élevé en cas d'érythroblastopénie.

II-2-2- LE TEST D'EMMEL

L'examen du frottis sanguin peut être négatif, il est alors possible de déclencher au laboratoire la falciformation, soit en rajoutant du métabisulfite au sang du malade soit en créant artificiellement une atmosphère pauvre en oxygène.

On observe alors à l'état frais, entre lame et lamelle, les hématies qui prennent progressivement la forme typique pathologique en "faucille". On dit alors que le test est positif (figure 18)

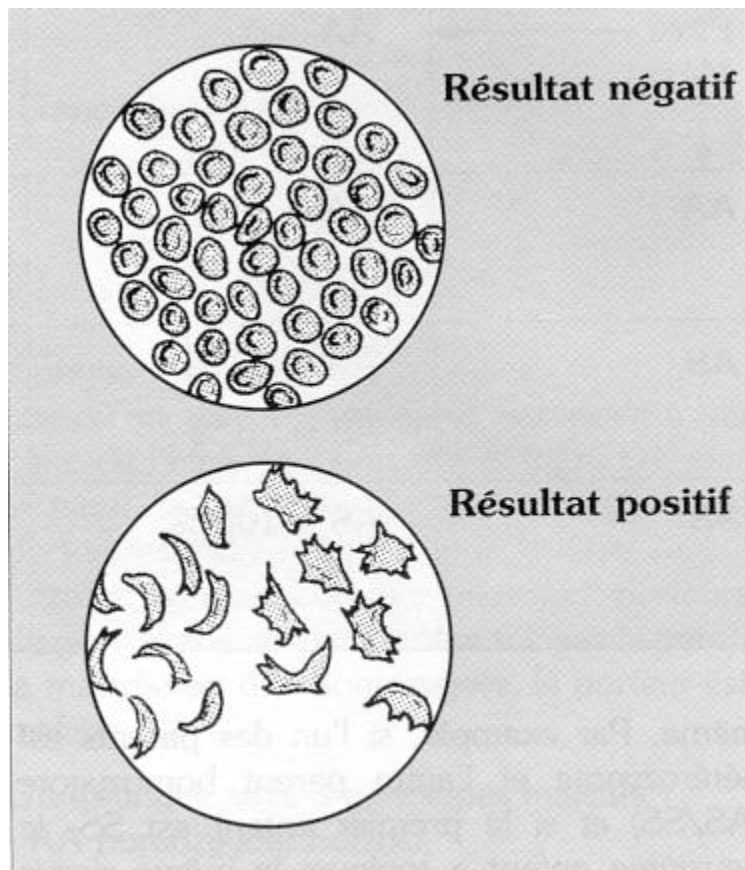


Figure 18: Résultats du test d'Emmel

II-2-3 L'ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE

L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de poser le diagnostic en mettant en évidence la présence d'une fraction de l'hémoglobine de migration. Cette hémoglobine de migration est différente de l'hémoglobine normale. Elle permet également de distinguer les formes homozygotes des formes hétérozygotes, et de découvrir la présence éventuelle d'une autre anomalie de l'hémoglobine associée (autre mutation ou thalassémie).

En effet, l'électrophorèse de l'hémoglobine permet d'obtenir une séparation des différentes hémoglobines selon leur charge électrique et leur poids moléculaire.

Cette séparation peut être pratiquée :

- sur acétate de cellulose en milieu alcalin, pH 8,6 = technique la plus utilisée ;
- sur agarose en milieu acide, pH 6,2 et permet de confirmer certaines hémoglobines anormales, en particulier lorsqu'on sépare les HbS, HbD, HbC et HbE.

Le diagnostic de la drépanocytose est confirmé par la présence majoritaire d'hémoglobine S. Chez le sujet hétérozygote le taux de S est inférieur à 30 %.

L'hémoglobine normale adulte est composée d'hémoglobine A en grande majorité avec un taux d'hémoglobine A2 inférieur à 3,5 %.

Le sujet drépanocytaire ne possède pas d'hémoglobine A. Mais il existe un taux variable d'hémoglobine F. En revanche, (chez le sujet normal, l'hémoglobine F ou hémoglobine fœtale, est présente en grande quantité à la naissance et le taux diminue progressivement pour disparaître vers l'âge d'un an).

Chez certains malades, lorsque deux mutations sont associées il s'agit d'un double hétérozygote (exemple SC où l'électrophorèse de l'hémoglobine montre deux bandes d'intensité égale migrant au niveau des hémoglobines S et C).

	Normal Nouveau né	Normal adulte	Hétérozygote	Drépanocytose homozygote	Double hétérozygote
Hémoglobine	A F > 80% A2	A A2 < 3,50%	A S = 35 à 45 % A2 < 3,50%	S > 90% F = 2 à 20 % A2 < 3,50%	S C

Figure 3 : Schéma d'une électrophorèse

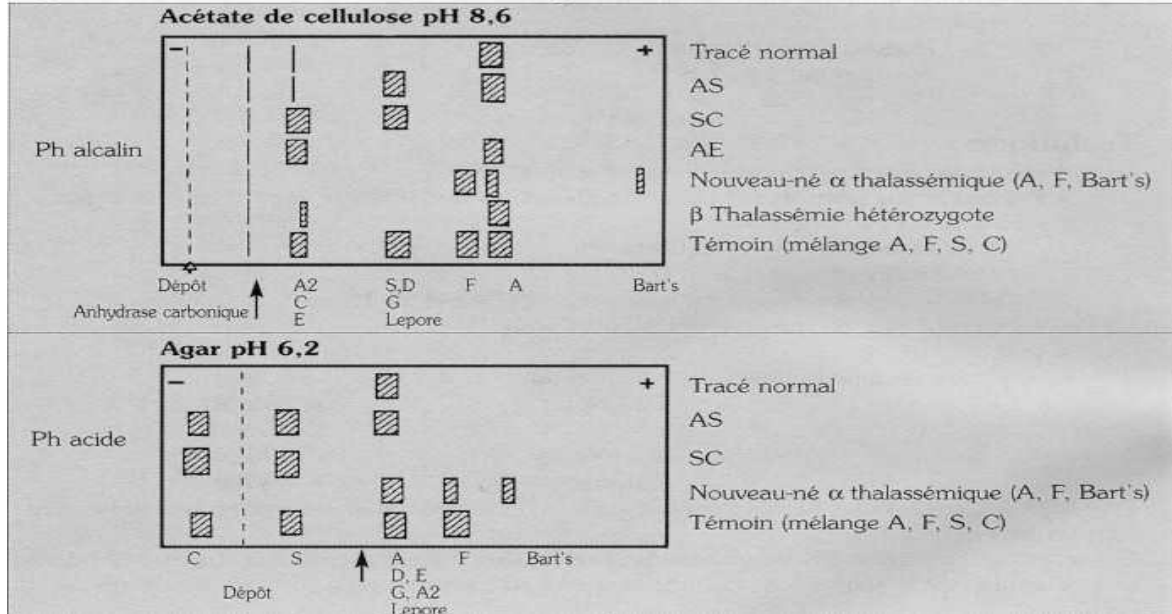


Figure 19: Schéma d'une électrophorèse.

II-2-4- LA CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (HPLC) SUR COLONNE ECHANGEUSE DE CATIONS.

Cette technique utilise des appareils automatisés qui permettent d'effectuer en quelques minutes l'analyse et le dosage des diverses hémoglobines.

II-2-5- L'ISOELECTROFOCALISATION

Ce procédé est effectué sur un support de polyacrylamide chargé d'ampholytes et en présence d'un gradient de pH.

Cette technique est plus sensible et plus spécifique, mais également plus onéreuse. C'est la méthode de choix pour les nouveaux nés. Le prélèvement peut être réalisé sur du papier buvard et transmis dans le laboratoire de référence qui utilise cette technique.

II-3- LE TRAITEMENT

II-3-1- LES MESURES PREVENTIVES GENERALES (24)

II-3-1-1 L'HYPERHYDRATATION

C'est une consigne simple d'hygiène de vie qui doit être expliquée dans les premiers mois de vie. Elle est applicable à tout âge.

Elle se traduit par une consommation de boisson régulière, de l'ordre de 100 à 150 ml/kg chez le nourrisson, de 2 à 3 litres par 24 heures chez l'enfant et chez l'adolescent.

Ces quantités sont majorées en cas d'effort intense ou pendant la saison chaude.

II-3-1-2- LA PREVENTION DES INFECTIONS (8)

La prédisposition des drépanocytaires aux infections et les risques d'aggravation qu'elles engendrent nous imposent la nécessité de rechercher systématiquement un foyer infectieux.

Dans le même ordre d'idée, il est recommandé d'administrer au malade les vaccins contre le méningocoque, l'haemophilus influenzae b, les salmonelles, et l'hépatite B, sans oublier naturellement les vaccins courants.

La vaccination par vaccin conjugué (prévenar) au deuxième, troisième et quatrième mois. Le rappel du prevenar intervient vers 16 à 18 mois d'âge, tandis que le rappel du vaccin anti pneumocoque 23 est renouvelé tous les 3 à 5 ans au cours de la vie.

La pénicilline est systématiquement prescrite dès l'âge de 3 mois, et comporte une administration quotidienne orale en 3 prises chez le nourrisson et 2 chez l'enfant. La posologie est de 50 000 à 100 000 UI/kg/24heures.

La prophylaxie anti palustre est nécessaire, de même que le respect d'une bonne hygiène corporelle, dentaire et alimentaire.

II-3-1-3- LA PREVENTION DES CRISES VASO-OCCLUSIVES

Il s'agit d'éviter toutes les circonstances susceptibles de déclencher ou d'aggraver les crises c'est-à-dire l'hypoxie, l'acidose, la déshydratation, la stase sanguine et le refroidissement.

A cet effet, le malade doit éviter les efforts physiques violents ou prolongés ainsi que les séjours en altitude.

II-3-1-4- LA SUPPLEMENTATION EN ACIDE FOLIQUE

La prescription de l'acide folique doit être continue. C'est une prévention à besoins secondaires de l'activité régénératrice intense de la moelle osseuse. La posologie dans ces cas est de 1 comprimé de 5mg tous les 2 jours chez l'enfant et 1 à 2 comprimés tous les jours chez l'adulte.

II-3-1-5- LE CONSEIL GENETIQUE

Les médecins suggèrent vivement le dépistage des porteurs en milieu scolaire ou avant le mariage. Les informations recueillies sur le risque potentiel de contracter la maladie sont des moyens de prévenir la naissance de syndromes drépanocytaires majeurs.

Pour ce faire, le diagnostic prénatal peut être proposé aux sujets à risque qui ne souhaitent pas avoir d'enfants atteints de drépanocytose homozygote.

De même la pratique de la biologie moléculaire permet de faire le diagnostic de la drépanocytose homozygote sans ambiguïté entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée à l'aide d'une biopsie de trophoblastes ou par amniocentèse précoce, entre 15 et 20 semaines d'aménorrhée.

II-3-2- LE TRAITEMENT DES CRISES VASO-OCCLUSIVES

Les crises vaso-occlusives d'intensité modérée, non accompagnées de fièvre ou de signes de gravité (signes respiratoires, fièvre supérieure à 38,5°C) peuvent être traitées à domicile sous le contrôle du médecin traitant qui préconise les mesures suivantes : repos au chaud, boissons abondantes, traitement antalgique (association de paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdiens, codéines.)

Lorsque la crise vaso-occlusive est sévère malgré l'observation des thérapeutiques simples précitées, l'hospitalisation devient nécessaire.

Dans les principes du traitement sont également le repos et l'hyperhydratation (apportés par voie veineuse et ou buccale de 2 à 3l/m²/24h), les antalgiques sont surtout administrés par voie veineuse.

II-3-3- LES AUTRES THERAPEUTIQUES

II-3-3-1- LA TRANSFUSION

La transfusion est le traitement le plus efficace des crises vaso-occlusives graves. Elle permet d'augmenter le taux d'hémoglobine normale A, supprime le mécanisme physiopathologique et corrige les troubles de la maladie. Elle est réservée à des indications très strictes du fait des risques d'allo-immunisation et de la surcharge en fer responsable d'hémochromatose.

II-3-3-2-LA THERAPIE GENIQUE

La thérapie génique consiste à insérer le gène β globine anti-drépanocytaire dans les cellules souches. Plusieurs animaux modèles ont déjà été réalisés mais à ce jour, aucune application à l'homme n'a été rapportée.

III- LA DREPANOCYTOSE HETEROZYGOTE (AS)

III-1-MANIFESTATIONS CLINIQUES DECRITES CHEZ LE PORTEUR DU TRAIT DREPANOCYTAIRE AS

Longtemps considéré comme un état de porteur bénin avec une relative protection contre le paludisme (71), le trait drépanocytaire peut être parfois associé à une morbidité.

De nombreuses publications depuis plus de 30 ans (59) y associaient une grande variété de complications médicales au trait drépanocytaire. Cependant la majorité de ces études concernaient bien souvent de petites séries; dans certains cas les contrôles d'observation en ce qui concerne la qualité restaient insuffisants. D'autres études s'avéraient alors nécessaire pour avoir une confirmation. C'est ainsi qu'une revue plus récente (76) statuant sur les connaissances actuelles relatives aux complications associées au trait drépanocytaire, les énumèrent de la manière suivante :

- Les complications certaines : ce sont, le carcinome médullaire rénal, hématurie, nécrose papillaire rénal, l'hyposthénurie, l'infarctus splénique, la rhabdomyolyse d'effort, la mort subite à la suite d'un effort physique intense.

Complications probables : quant à elles se traduisent par un hyphéma compliqué, thromboembolie veineuse, une mort fœtale, un faible poids de naissance.

Les complications possibles concernent : le syndrome thoracique aigu, la bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte, la rétinopathie proliférative. (76)

Les complications improbables : correspondent à l'accident cérébrale, la lithiase biliaire, le priapisme, l'ulcère de jambe, la nécrose avasculaire de la tête fémorale.

Toutefois, il convient de noter que le classement des complications dans ces différentes catégories n'est pas fondé sur une revue systématique de la littérature. Il en découle que l'importance de certaines des conditions a peut-être été surestimé tandis que d'autres ont pu être sous-estimées (76).

Ainsi les porteurs du trait drépanocytaire peuvent présenter des manifestations morbides habituellement constantes chez les sujets homozygotes. Il s'agit essentiellement de signes liés à des crises de type vaso-occlusif ou, plus exceptionnellement hémolytiques (61). Il n'est pas toujours possible de mettre en évidence les circonstances dans lesquelles toutes ces complications se déclenchent. En effet, certaines sont évidentes et particulièrement démonstratives : séjour en haute altitude (98), effort physique soutenu sans entraînement (68, 69, 52), exposition au froid, affection pulmonaire aiguë, abus anti-inflammatoire, hémococoncentration par hypersudation. Le post-partum et le post-abortum semblent jouer un rôle important dans la mesure où une nette prédominance de l'hétérozygotisme mal supporté s'observe chez les jeunes femmes qui présentent des complications douloureuses anémiques ou fébriles à la suite d'un séjour en milieu obstétrical.

La symptomatologie des "crises" est variable et peut être schématisée de la manière suivante : les crises douloureuses et les manifestations générales sont souvent les mêmes pour un même malade. Elles durent un à trois jours et sont séparés par des intervalles variables de plusieurs mois ou années(61).

III- 1-1-LES SIGNES GENERAUX ET FONCTIONNELS

Les céphalées fréquentes dans la drépanocytose homozygote, sont également retrouvées dans l'hétérozygotisme. Elles sont souvent fronto-pariétales et accompagnées d'obnubilation et de photophobie. (61)

Les douleurs abdominales, de siège variable relatif à cette pathologie sont souvent épigastriques ou localisées au niveau des hypocondres. L'intensité et la brutalité de la douleur, de même que la défense pariétale peuvent orienter le praticien vers un abdomen chirurgical. (61)

La fièvre, quelqu'en soit le type, parfois intermittente et élevée mais souvent permanente et modérée, accompagne souvent les phénomènes critiques.

Une anémie hémolytique peut être observée. Cependant cette anémie est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (56). Elle est assez rarement associée à un ictère.

Une étude plus récente statut à propos d'une anémie microcytaire inexplicée chez une patiente hétérozygote AS et ayant la maladie de gaucher (45).

Tous ces phénomènes ci-dessus indiqués peuvent être isolés ou associés. Ils peuvent éventuellement, se succéder dans le temps.

III-1-2-LES ATTEINTES OSTEO-ARTICULAIRE ET MUSCULAIRES ET LEURS COMPLICATIONS

Les douleurs ostéo-articulaires sont fréquentes chez le drépanocytaire hétérozygote. Elles sont très sensibles au niveau des extrémités et peuvent intéresser la colonne vertébrale, dorsale et lombo-sacrée principalement, ainsi que les côtes et l'épaule. Précisons que ces douleurs surviennent généralement dans des territoires identiques pour un même malade.

Elles peuvent alors durer quelques jours et sont espacées par des intervalles variables (61).

Une revue vieille de plus de 30 ans évoque la nécrose avasculaire de l'os comme étant une complication possible chez le porteur du trait drépanocytaire. (59). Cependant dans une des revues de 2009, l'ostéo-nécrose de la tête fémorale est évoquée comme une complication improbable du trait drépanocytaire (76). M. Mukaza Marin quant à lui cite 4 patients atteints de nécrose avasculaire de l'os qu'il rattache au trait drépanocytaire (63) dans sa thèse doctorale et dans un article publié en 2009 (62).

En revanche, les myalgies et crampes se rencontrent chez le porteur du trait drépanocytaire notamment au cours des efforts physiques.

Plusieurs cas de rhabdomyolyse d'effort ont été rapportés (10) et se manifestent cliniquement par de fortes myalgies. Citons le cas rapporté par BRIAN D en 2012 qui décrit le cas d'un athlète noir américain admis dans un contexte de détresse respiratoire aiguë et de myalgies sévères. Le diagnostic de rhabdomyolyse avait été confirmé biologiquement (10).

III-1-3 LES ATTEINTES RENALES

Les anomalies rénales sont parmi les complications les plus largement reconnues chez les porteurs du trait drépanocytaire. L'hématurie a été la première à être décrite il y a plus de 50 ans. Elle est considérée comme la manifestation la plus courante chez le porteur du trait drépanocytaire, bien que son incidence réelle reste incertaine. (95, 54).

La médulla rénale se développe dans un environnement acide caractérisé par une faible pression en oxygène et une haute osmolarité interstitielle. Comme le sang traverse lentement les vasa recta médullaires, le milieu hyperosmolaire peut favoriser la déshydratation des globules rouges. Cela entraîne une

falciformation puis une vaso-occlusion et des probables miro-infarctus médullaires (54). Les saignements, généralement indolores qui sont sous forme de saignements microscopiques ou macroscopiques (11, 34) peuvent être associés à une nécrose papillaire rénale. La participation du rein gauche est plus fréquente en raison de sa taille légèrement plus grande et de la pression veineuse élevée qui résulte de la compression de la veine rénale gauche par l'aorte et la veine mésentérique supérieure (54).

Les mêmes anomalies vasculaires qui entraînent l'hématurie dans les micro-infarctus et l'ischémie, peuvent également conduire à une diminution de valeur du pouvoir de concentration urinaire et même à une isosthénurie. L'isosthénurie est l'émission d'urine dont la densité ou la concentration est voisine de celle du plasma. Il est témoin de la perte de la fonction normale du rein et consiste à concentrer ou diluer les urines selon les besoins de l'organisme. Cette perte du pouvoir de concentration urinaire associée à la déshydratation peut être des facteurs qui contribuent à la survenue de rhabdomyolyse et de mort subite au cours d'un exercice physique chez le porteur du trait drépanocytaire (95, 20, 68).

Le carcinome médullaire rénal est une complication grave de la drépanocytose hétérozygote. La description originale de cette tumeur qui est assez rare, a été rapporté dans une série de 34 patients, dont 33 étaient PTD (23, 76). Cette pathologie maligne agressive se retrouve deux fois plus souvent chez les hommes, qui ont un âge moyen de 21 ans au moment du diagnostic. L'ischémie chronique a également été impliquée dans la pathogenèse du carcinome médullaire rénal. De l'avis de certains praticiens, la régénération constante de l'épithélium du tube collecteur distal donne lieu à une transformation maligne (54).

De même la micro-albuminurie, marqueur précoce de lésions rénales plus fréquentes chez les patients PTD, en particulier chez les hommes diabétiques (4,87). Malheureusement une autre étude chez les diabétiques n'a pas réussi à

démontrer cette association (77). Nous n'avons donc pas retrouvé des études qui établissent un lien entre la protéinurie et le porteur du trait drépanocytaire.

En considération des aberrations architecturales et fonctionnelles rénales, il est biologiquement plausible que la drépanocytose hétérozygote soit un facteur de risque en ce qui concerne la maladie rénale chronique. En particulier, la drépanocytose hétérozygote pourrait en association avec une condition primaire comme l'hypertension ou le diabète, augmenter le risque de la maladie rénale chronique dans la communauté afro-américaine. En effet, parmi une cohorte de patients afro-américains en phase terminale de la maladie rénale (IRT) en raison d'une polykystose autosomique dominante des reins, le trait drépanocytaire a été retrouvé chez 6 des 12 (50 %), comparativement à seulement 7,5 % des Afro-Américains en situation d'insuffisance rénale terminale due à d'autres causes. (101)

III-1-4-LES ATTEINTES CARDIO-VASCULAIRES ET PULMONAIRES

L'observation rare mais indiscutable d'infarctus du myocarde chez les PTD était significative il y a plus de 30 ans (61) et devait faire déjà à l'époque, l'objet d'étude pour confirmation.

Dans une étude plus récente (2008), CONNES et collaborateurs (19) ont placé des holters sur des sujets hétérozygotes AS et des sujets à hémoglobine normale afin d'enregistrer leur activité cardiaque nocturne. Les résultats ont montré une activité parasympathique diminuée chez les porteurs du trait drépanocytaire.

Sachant qu'un déséquilibre du système nerveux autonome est un prédicteur de morts subites d'origine cardiovasculaire, les auteurs pensent qu'un tel déséquilibre pourrait contribuer à augmenter le risque de complications cardiovasculaires dans cette population. L'altération de la balance sympatho-vagale seraient due aux altérations hémorhéologiques notée chez les PTD.

De même, des anomalies de la fonction respiratoire ont été mises en évidence.

En effet, l'exploration d'un groupe de drépanocytaires, en très grande majorité porteurs du trait (55 sur 61) indique l'existence de perturbations de la fonction respiratoire : hypoventilation alvéolaire, shunt artério-veineux, inégalité ventilation-perfusion, moindre affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et, enfin, trouble de la diffusion alvéolo-capillaire (97).

Bien qu'il soit reconnu depuis longtemps que le sang des patients PTD présente en laboratoire une hyperactivation de la coagulation et des plaquettes (6) et bien qu'on puisse s'attendre à ce que ces patients développent une thrombo-embolie veineuse (TEV), les preuves épidémiologiques à l'appui de cette hypothèse étaient rares jusqu'à récemment.

Une étude cas-témoins de TEV chez des Afro-Américains basée à Atlanta (étude GATE) (30), a été réalisée afin de déterminer la possibilité du trait drépanocytaire d'être un facteur de risque de TEV. L'étude GATE incluait plus de 500 patients noirs hospitalisés pour un premier épisode de TEV, diagnostiqués il n'y a pas longtemps ou récurrents entre Mars 1998 et Septembre 2005, et un nombre équivalent de témoins recrutés dans les cliniques médicales locales. La prévalence du trait drépanocytaire (6,2 %) dans le groupe témoin était semblable à d'autres populations afro-américaines dans le sud des USA. Le risque de maladie thromboembolique veineuse était environ 2 fois plus élevé chez les sujets avec HbAS par rapport à ceux ayant HBAA(76).

III-1-5-LES ATTEINTES OCULAIRES

Les atteintes oculaires sont fréquentes dans la drépanocytose homozygote. En ce qui concerne le trait drépanocytaire, nous retrouvons peu de publications qui font allusion aux états de complications oculaires ; néanmoins certaines revues (59, 76) évoquent des hyphémas aigus comme complication probable chez le PTD. Il en est de même pour ce qui est de la rétinopathie proliférative. En effet

des rétinopathies prolifératives de stade 1 et 2 de Goldberg nt été retrouvées chez des PTD (73).

Un article de 2011 (7) décrit la leucocorie et l'hémorragie du vitré comme étant les premières manifestations cliniques d'une rétinopathie drépanocytaire chez des enfants porteurs du trait drépanocytaire. La leucocorie soulève généralement des avertissements pour le rétinoblastome, mais peut aussi refléter une hémorragie chronique du vitré.

III-1-6- LES AUTRES ATTEINTES

Des complications neurologiques telles que des signes cérébraux en foyer, ou plus exceptionnellement, des syndromes médullaires ou radiculaires ont été observés chez les porteurs du trait drépanocytaires. On peut noter également l'existence de crises convulsives généralisées décrites il y a plus de 30 ans. Celles qui apparaissent primitives ont une fréquence particulièrement nette chez les porteurs du trait (60).

Le syndrome thoracique aigu (STA) est défini par l'association d'un nouvel infiltrât radiologique et d'un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique et anomalies auscultatoires crépitant ou souffle tubaire. C'est une complication grave et fréquente des syndromes drépanocytaires majeurs pouvant mettre en péril le pronostic vital ; certaines revues (59, 76) l'évoquent pour dire qu'elle est une complication possible chez le porteur du trait drépanocytaire.

L'infarctus splénique cependant, représente une complication certaine associée à la drépanocytose hétérozygote (76). A ce sujet, nous évoquons un article publié en 2010 (46) qui rapporte le cas d'un homme de 38 ans. Il s'agit d'un métis reçu aux urgences pour l'apparition soudaine d'une douleur abdominale supérieure

gauche ressentie pendant l'escalade de la plus haute montagne du Japon, le Mont Fuji.

Le priapisme quant à lui désigne un état d'érection prolongé. Il s'agit d'une complication fréquente de la drépanocytose homozygote. Plusieurs écrits la dépeignent comme une complication improbable de la forme hétérozygote (59, 76) ; il nous faut cependant remarquer que des cas isolés sont publiés à cet effet. Ainsi, un cas de priapisme a été décrit chez un nourrisson de sexe masculin de 6 mois, d'origine africaine qui avait reçu par voie intraveineuse du Sildenafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase; Une transplantation cardiaque orthotopique avait été effectuée à l'âge de 6 mois, 2 mois après avoir reçu un cœur de Berlin. Les soins pré-péri et postopératoires nécessitaient des transfusions multiples et l'hypertension pulmonaire postopératoire nécessitait un traitement avec le Sildenafil par voie intraveineuse. Donc il a développé une série de longues érections semitumescentes (30-180 minutes) qui se sont résolues spontanément, sans la nécessité d'une intervention urologique. Les enquêtes ultérieures ont révélé qu'il était porteur d'un gène drépanocytaire. Bien que l'étiologie exacte de l'érection prolongée du pénis ne soit claire, il est probablement secondaire à l'utilisation du Sildenafil et du trait drépanocytaire (14).

III-2- LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

III-2-1- LE TEST D'EMMEL

Le test d'Emmel permet de déclencher au laboratoire la falciformation des globules rouges d'un échantillon de sang, soit en rajoutant du méta bisulfite au sang du malade, soit en créant artificiellement une atmosphère pauvre en oxygène.

Un test positif traduit la présence de l'hémoglobine S.

III-1-2-L'ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre un taux d'hémoglobine S entre 30% et 45% avec l'hémoglobine A majoritaire. Les hémoglobines A2 et F sont normales.

III-3-PRINCIPES DU TRAITEMENT

➤ Mesures hygiéno-diététiques

- Eviter les atmosphères pauvres en oxygène (voyage en altitude, pollution, confinement, etc)
- Boisson abondantes
- Eviter l'effort physique prolongé ou intense

➤ Prescription d'antalgiques en cas de douleur

- Paracétamol 15 mg/kg toutes les 6 heures
- Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
 - ✓ Ibuprofène 200 à 400 mg toutes les 6 heures sans dépasser 1200 mg/jour
 - ✓ kétoprofène 200 mg/ jour repart en 2 prises
- Anti Inflammatoire Non Stéroïdien en application: 1 application fois 2/ jour

DEUXIEME PARTIE:
TRAVAIL PERSONNEL

I-OBJECTIFS DE L'ETUDE

I-1-Objectifs général:

L'objectif général de notre étude était d'évaluer la morbidité chez les porteurs du trait drépanocytaire(PTD) et les facteurs qui l'influencent.

I-2-Objectifs spécifiques:

- Décrire les caractères socio-démographiques chez les PTD qui se plaignent de manifestations cliniques.
- Décrire les manifestations cliniques retrouvées chez les PTD.
- Décrire les anomalies biologiques retrouvées chez les PTD qui présentent des manifestations cliniques
- Identifier les facteurs qui pourraient influencer la survenue de manifestations cliniques chez les PTD.

II- CADRE D'ETUDE

Cette étude a été menée au service d'hématologie clinique de Dakar qui est une structure hospitalo-universitaire située au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Dakar.

Ce service est constitué d'un personnel hospitalo-universitaire composé d'un professeur titulaire d'hématologie clinique, de deux assistants chefs de Clinique, d'un médecin spécialiste en médecine transfusionnelle, d'un médecin spécialiste en hémostase clinique, des étudiants en année de thèse de médecine ou de pharmacie, deux infirmiers d'état et des aides soignants.

Les principales activités du service sont les suivantes : consultation externe, hospitalisations de nuit et hospitalisations du jour. L'hospitalisation de nuit comporte 9 cabines dont 5 cabines individuelles et 4 cabines doubles, et l'hospitalisation de jour est constituée de 7 lits.

Toutes les maladies hématologiques sont suivies dans ce service avec une prédominance des drépanocytaires dont il constitue le centre de référence surtout pour les adultes.

Il est développé aussi au sein de ce service des activités scientifiques d'enseignement et de recherche.

III. POPULATION D'ETUDE

Notre étude avait porté sur 50 patients porteurs du trait drépanocytaire. Ont été inclus dans cette étude les PTD qui étaient venus consulter au CNTS pour des manifestations liées au portage du trait drépanocytaire.

Le portage du trait drépanocytaire a toujours été confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin. Tous les patients étaient suivis dans le service soit de façon régulière (tous les 6 mois) ou de façon irrégulière.

Étaient exclus les sujets atteints d'une autre hémoglobinopathie associée.

IV-METHODOLOGIE

IV-1-Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective d'une durée de 16 mois, réalisée entre Avril 2010 et Septembre 2011.

IV-2- Variables étudiées

Après avoir obtenu un consentement éclairé verbal du patient, l'examen médical complet comportait un interrogatoire puis un examen physique. Par la suite, des prélèvements ont été effectués chez chaque patient pour les données biologiques.

Pour certains patients, d'autres examens ont pu être réalisés pour confirmer une complication précise, cela a été le cas pour l'ostéonécrose de la tête fémorale.

Ainsi, les données collectées concernaient :

→ Données sociodémographiques :

- Age
- Sexe
- Origine géographique
- Ethnie
- Niveau d'instruction
- Profession des patients.

→ Données diagnostiques:

- l'âge au diagnostic
- l'âge de survenue des premières manifestations cliniques

-la période entre le diagnostic et l'apparition des premières manifestations cliniques. Il était question aussi de voir si les signes cliniques étaient antérieurs, concomitants ou postérieurs au diagnostic.

-Les circonstances de découverte de la drépanocytose : fortuite, devant des signes cliniques ou de complications.

-Le mode de vie : dans cette rubrique, nous avons évalué l'activité sportive (par la fréquence par semaine), la consommation de tabac, d'alcool, la prise régulière de médicaments particulièrement les antalgiques.

-Les signes fonctionnels: nous avons recherché

- la présence de céphalées

- de douleurs ostéo-articulaires et leur localisation et fréquence mensuelle

- de crampes musculaires et leur siège

- de douleurs abdominales

- autres : vertiges, acouphènes, palpitations, essoufflement à l'effort.

-Les signes physiques: nous avons évalué les constantes (poids, pouls, tension artérielle), la coloration des muqueuses (pâleur, ictère, sub ictère) et la présence d'une splénomégalie.

-Les complications: nous avons recherché une hématurie macroscopique, des complications anémiques, des accidents ischémiques (ostéo-nécrose de la tête fémorale, syndrome thoracique aigu, priapisme) et des infections (pneumopathie, ostéomyélite, méningite, septicémie).

→ **Données biologiques :**

Des prélèvements étaient effectués chez chaque patient avec un tube EDTA pour faire l'hémogramme.

Puisque les douleurs ostéo-articulaires et/ou musculaires pouvaient être dues à la coexistence de certaines maladies inflammatoires, ou de troubles métaboliques, nous avons réalisé un prélèvement sur tube sec pour faire un bilan inflammatoire (CRP, dosage des ASLO, latex Waaler Rose) et un bilan métabolique (calcémie, magnésémie et uricémie).

- L'hémogramme a été réalisé avec l'automate Sysmex XS-1000i.

Nous avons apprécié le taux d'hémoglobine (l'anémie était définie quand ce taux d'hémoglobine < 12 g/dl chez l'adulte, <11g/dl l'enfant); le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), les taux de globules blancs et de plaquettes.

- ASLO (Anti Streptolysine O) : Leur augmentation se voit dans toutes les affections dont le streptocoque est le germe en cause. Les valeurs normales se situent en dessous de 200 UI/l. Ce paramètre a été dosé afin de rechercher une élévation (> 200 UI/l), pouvant être évocatrice de rhumatisme articulaire aiguë qui se manifeste par des douleurs articulaires.

- CRP : c'est une protéine qui reflète l'inflammation aiguë ; elle s'élève très rapidement au cours de processus inflammatoires et infectieux. Les valeurs normales sont en dessous de 6 mg/l. Le taux de CRP a été dosé afin de rechercher un processus inflammatoire en cours.

- Latex Waaler Rose : Il s'agit d'un test d'hémoagglutination. Cet examen est destiné à mettre en évidence et doser le facteur rhumatoïde dans le sang et permet de rechercher une polyarthrite rhumatoïde responsable de douleurs articulaires et de déformations ostéo-articulaires.

- Le Bilan métabolique: Nous avons étudié la calcémie, la magnésémie et l'uricémie par spectrophotométrie. La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique

d'une substance chimique, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe de la lumière. La densité optique des échantillons est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de la substance à étudier. Le spectrophotomètre que nous avons utilisé dans notre étude était AMS Photo-analyser FT-2 d'Analyse médicale system (Roma-Italy).

Nous avons apprécié la calcémie, la magnésémie et l'uricémie:

- ✓ Calcémie (correspond au taux sanguin de calcium) : elle a été dosée dans le but d'apprécier une hypocalcémie (taux < 86 mg/l) responsable de crampes musculaires, de crises de tétanie, de douleurs osseuses, ou une hypercalcémie (taux > 104 mg/l) responsable essentiellement de douleurs osseuses.
- ✓ Magnésémie (correspond au taux sanguin de magnésium) : elle a été dosée dans le but de rechercher une hypomagnésémie (taux < 17 g/l) responsable de douleurs osseuses ou une hypermagnésémie (taux > 24 g/l) également responsables d'algies osseuses.
- ✓ Uricémie (correspond au taux d'acide urique dans le sang) : Elle a été dosée dans le but de rechercher une hyperuricémie (taux > 61 mg/l).

→ **Corrélations clinico-biologiques :**

Au terme des analyses biologiques réalisées, les patients ont été regroupés en deux groupes afin de pouvoir étudier les relations entre la morbidité et la présence concomitante ou non d'un bilan biologique anormal:

- Groupe A : patients ayant au moins l'un des résultats suivants: CRP positive, ASLO positifs et latex Waaler Rose positif, hypocalcémie, hypercalcémie, hypomagnésémie, hypermagnésémie, hyperuricémie. Ils étaient au nombre de 17 patients (34%)

- Groupe B : les autres patients ne présentant aucune des anomalies biologiques précitées (du groupe A). Ils étaient au nombre de 33 patients (66%).

Ces groupes A et B obtenues à partir du bilan biologique ont été comparés selon quelques données sociodémographiques et de morbidité.

Par ailleurs, nous avons évalué l'impact d'une activité physique régulière sur la morbidité et la présence d'un bilan biologique anormal.

V-ETUDE STATISTIQUE

Les données étaient saisies sur le logiciel « Le Sphinx version 5.1.0.2 ». Les fichiers ont été analysés grâce au programme Analyser du Logiciel en corrigeant toutes les données aberrantes et erreurs de saisie. La base de données est épurée pour l'analyse et l'interprétation des résultats qui s'est faite également sur le Sphinx.

L'étude descriptive est réalisée par le calcul des fréquences pour les variables qualitatives et par le calcul de moyennes pour les données quantitatives avec un intervalle de confiance à 95%.

Le test de chi 2 a été utilisé pour la corrélation des variables quantitatives, le test de Student pour la corrélation entre variables qualitatives et quantitatives.

Les tests étaient considérés significatifs pour une valeur de p (probabilité d'erreurs) $\leq 0,05$

VI-RESULTATS

VI-1-ASPECTS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

VI-1-1-Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen des patients était de 32 ans avec des extrêmes de 12 et 59 ans. Les patients âgés entre 20 et 30 ans étaient prédominants (38%) suivis de ceux âgés de plus de 40 ans (Figure 20)

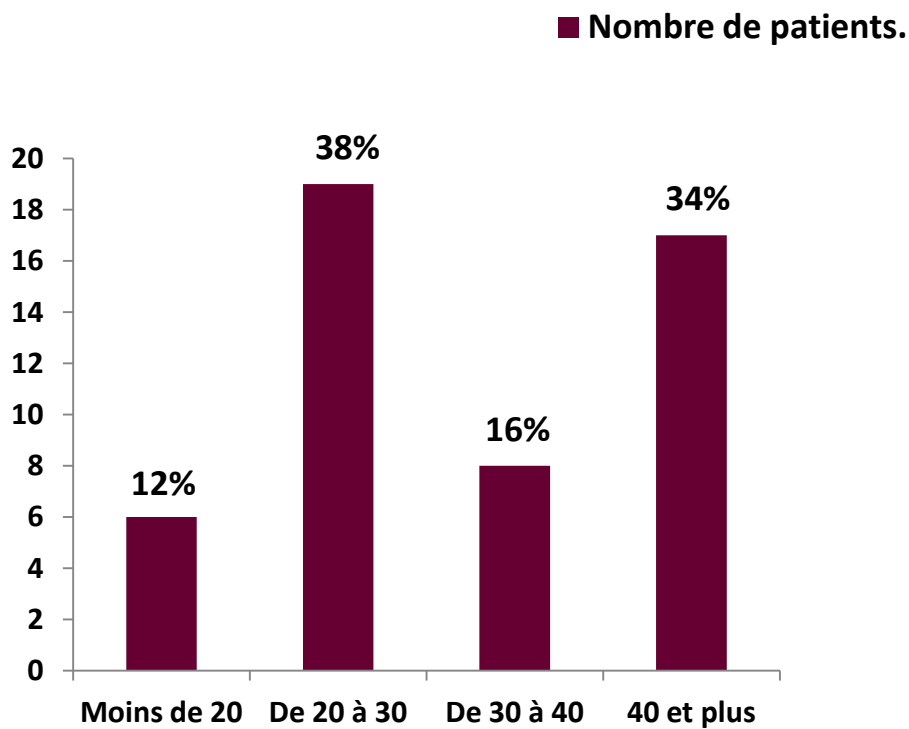


Figure 20: Répartition des patients selon la tranche d'âge

VI-1-2-Répartition des patients selon le sexe

Notre population d'étude était à majorité de femmes (43 femmes soit 94%) avec un sex ratio qui était de 0,16 (Figure 21).

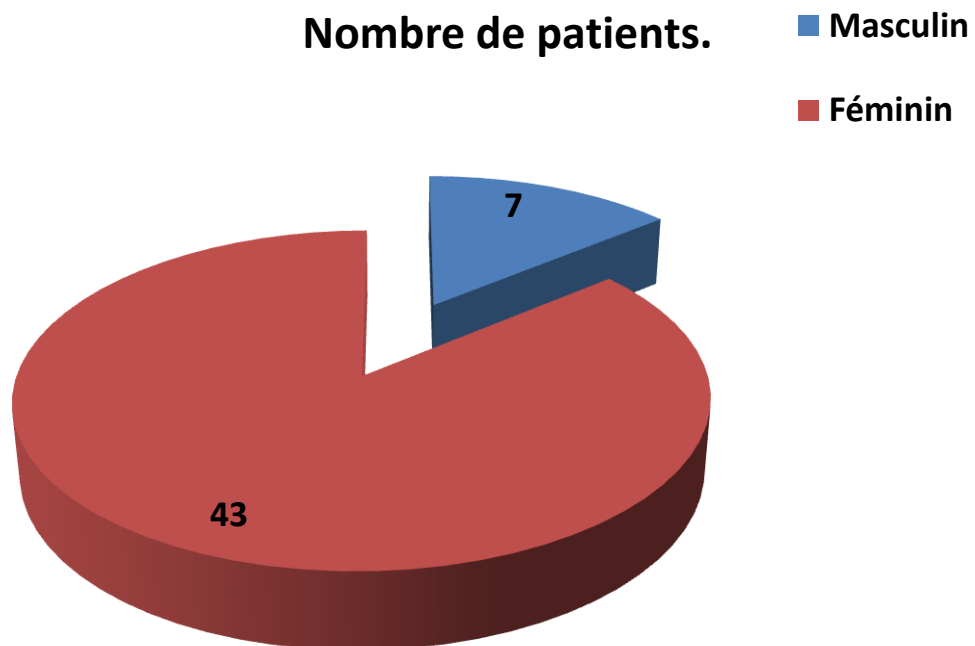


Figure 21: Répartition des patients selon le sexe

VI-1-3-Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Seuls 7 sur 50 patients (14%) n'étaient pas scolarisés.

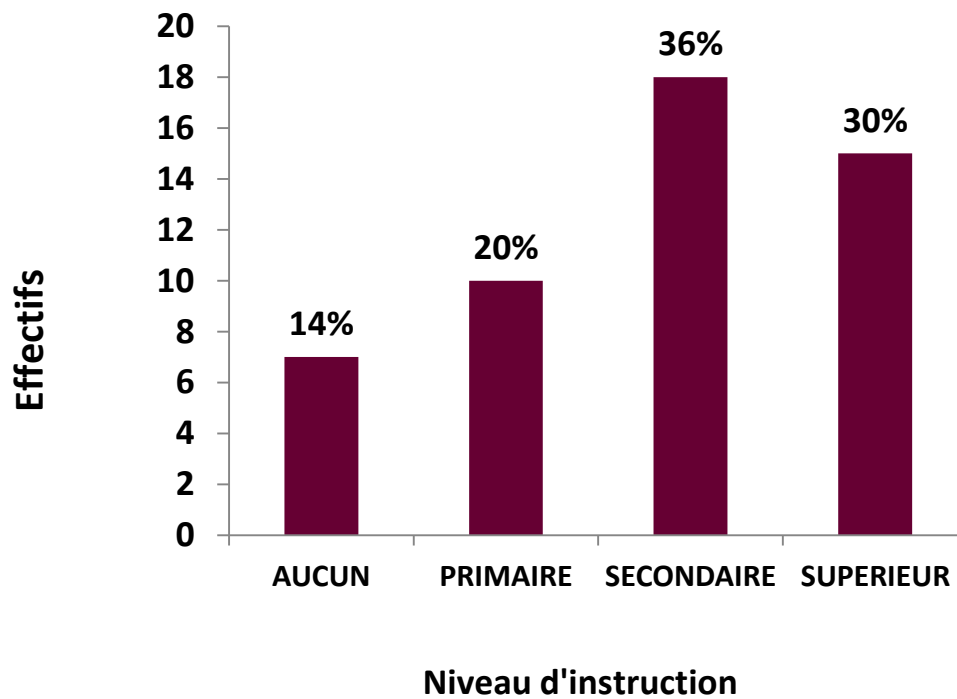


Figure 22: Répartition des patients selon le niveau d'instruction

VI-1-4-Répartition des patients selon la profession

La plupart des patients (80 %) avaient une activité professionnelle ou scolaire (Tableau I).

Tableau I: Répartition des patients selon la profession

PROFESSION	EFFECTIF	POURCENTAGE
Sans profession	10	20%
Avec profession	29	58%
Elèves et étudiants	11	22%

VI-2-MORBIDITE

VI-2-1-Age au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic était de 24 ans (12 - 55 ans). Le diagnostic a été établi entre 10 et 30 ans pour 2/3 des patients (70%) (**Tableau II**).

Tableau II: Répartition des patients selon la tranche d'âge au diagnostic

Age du Diagnostic	Effectifs	Pourcentage(%)
Moins de 10 ans	2	4%
De 10 à 20 ans	15	30%
De 20 à 30 ans	20	40%
De 30 à 40 ans	9	18%
40 ans et plus	4	8%

VI-2-2- Age de survenue des premiers symptômes

Les premiers symptômes étaient apparus après l'âge de 20 ans pour la moitié des patients (**Figure 23**).

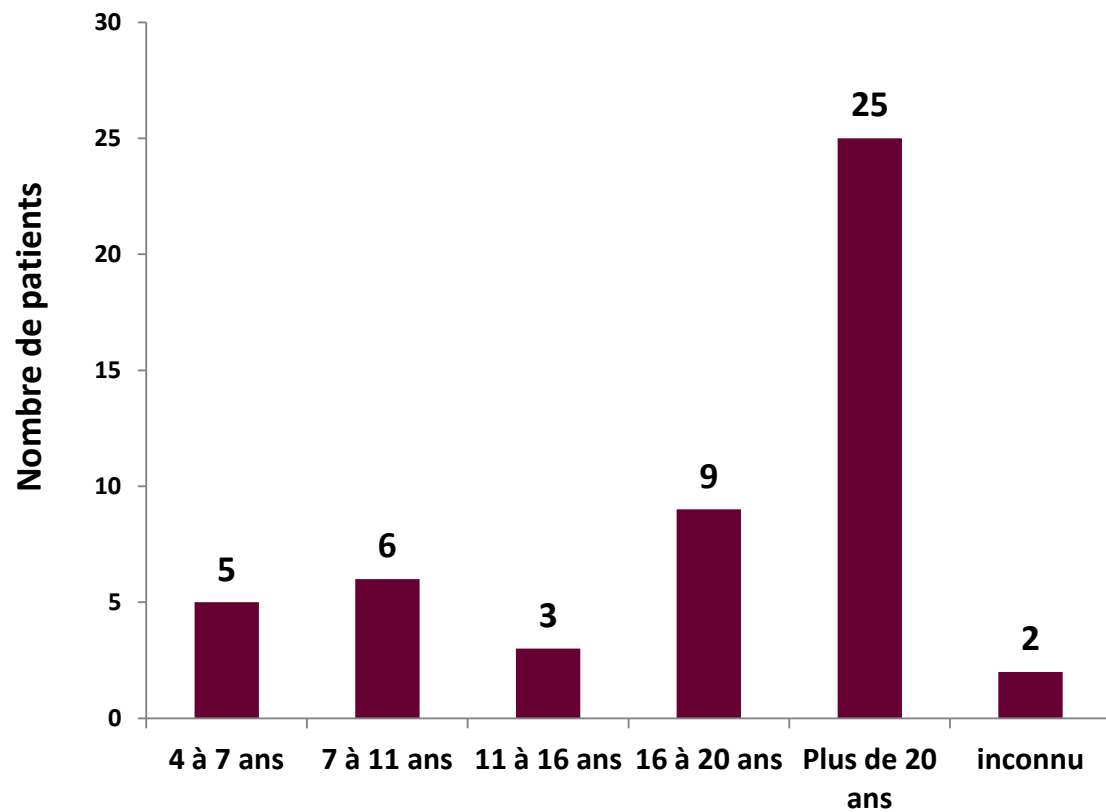


Figure 23: Répartition des patients selon l'âge de survenue des premiers symptômes

VI-2-3- Répartition des patients selon la période diagnostique par rapport aux premières manifestations cliniques

Plus de 50% des patients (29 patients) avaient présenté leurs premières manifestations cliniques avant l'annonce du diagnostic de la maladie. (Figure 24)

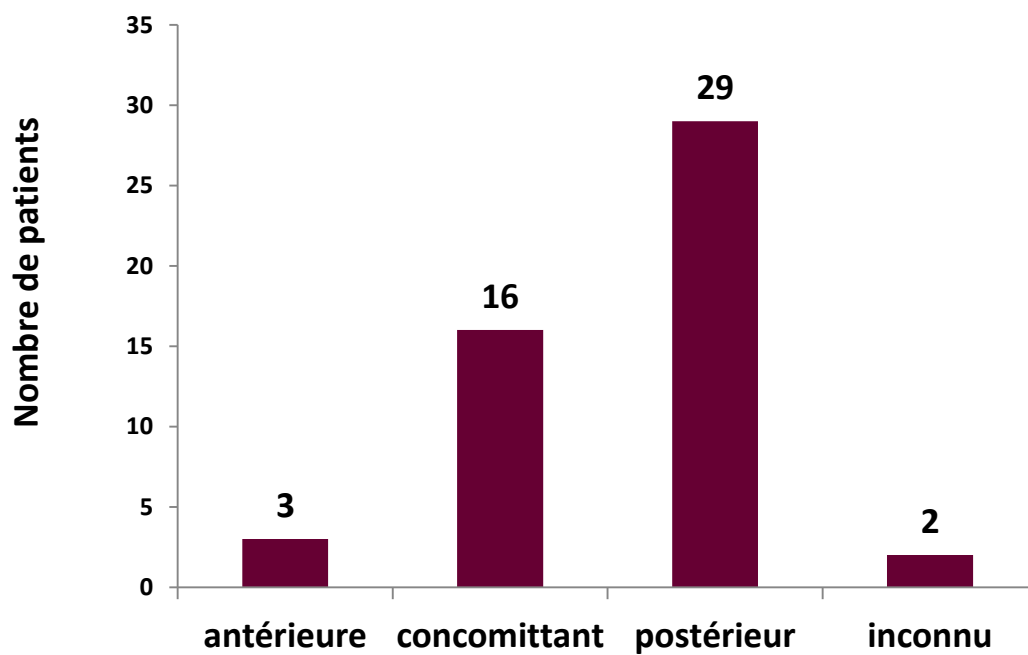


Figure 24: Répartition des patients en fonction de la période diagnostique par rapport aux premières manifestations cliniques

VI-2-4- Répartition selon les circonstances de découverte

La découverte du portage du trait drépanocytaire était faite à l'occasion de signes cliniques chez 32 patients soit 64% (**Tableau V**).

Tableau III: Répartition des patients selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Effectifs	Pourcentage(%)
Fortuite	15	30%
signes cliniques	32	64%
Complications	3	6%

Les principaux signes cliniques de découverte de la maladie sont représentés dans le tableau VI; La moitié des patients avaient des douleurs ostéo-articulaires.

Tableau IV: Répartition des patients selon le type de manifestations cliniques lors de la circonstance de découverte

SIGNES CLINIQUES	EFFECTIF	POURCENTAGE
douleurs ostéo-articulaires	25	50%
douleurs abdominales	12	24%
crampes musculaires	2	4%

VI-2-5-Répartition des patients selon le mode de vie

Les patients ayant une activité sportive régulière étaient de 14 soit 28%.

Tableau V: Répartition des patients selon le mode de vie

MODE DE VIE	Effectif	Pourcentage
activité sportive régulière	14	28%
Tabac	2	4%
Alcool	8	16%
Prise régulière d'antalgique	33	66%

VI-2-6-Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels qui avaient motivé les consultations étaient dominées par les douleurs ostéo-articulaires (44 patients soit 88%), les céphalées (43 patients soit 86%), et les crampes musculaires (35 patients soit 70%) (**Tableau VI**).

TABLEAU VI: Répartition des patients en fonction des différents signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Effectifs	Pourcentage
Douleurs ostéo-articulaires	44	88%
Céphalées	43	86%
Crampes musculaires	35	70%
Vertiges	28	56%
Essoufflement	23	46%
Fièvre	14	28%
Acouphènes	13	26%
Myalgie	9	18%
Palpitations	3	6%
Hypoacousie	2	4%
Douleurs abdominales	1	2%

La fréquence mensuelle de survenue des douleurs ostéo-articulaires rapportée par les patients était de moins de 4 épisodes pour plus de la moitié des patients (57%) (**Figure 8**).

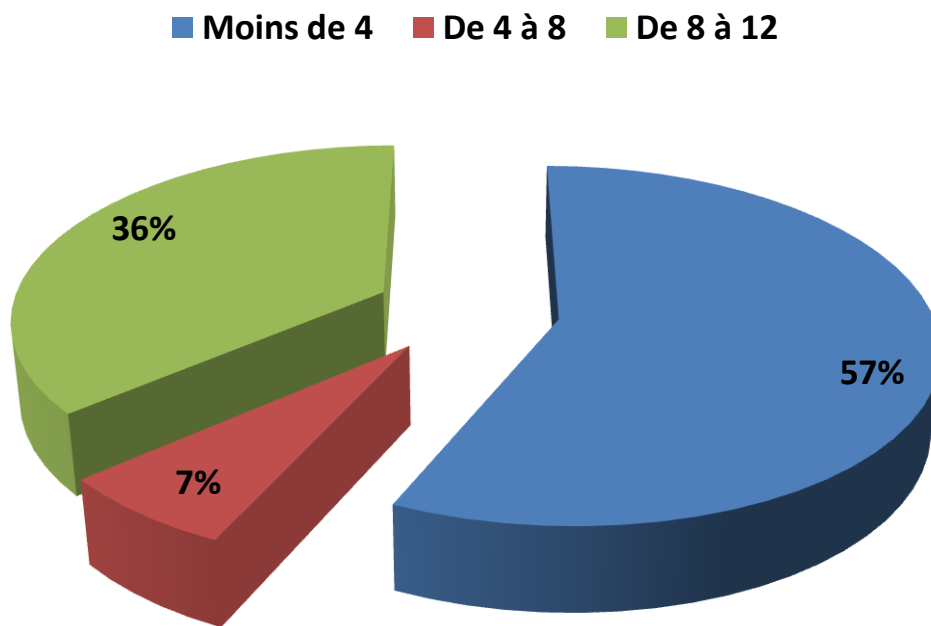


Figure 25: Répartition des patients en fonction de la fréquence mensuelle des douleurs ostéo-articulaires

Le siège des douleurs était multiple mais avec une prédominance au niveau des poignets (52%) et des genoux (48%) (**Tableau VII**)

Tableau VII: Répartition des patients selon le siège des douleurs ostéo-articulaires

Siège des douleurs ostéo-articulaires	Effectifs	Pourcentage
poignet	23	52%
genoux	21	48%
hanches	18	41%
épaule	18	41%
chevilles	18	41%
rachis lombaire	17	39%
pieds	13	29%
rachis cervical	11	25%
doigts	11	25%
rachis thoracique	10	23%
coude	10	23%
avant-bras	2	4%
bras	2	4%
cuisses	2	4%
Jambes	2	4%
Thorax	2	4%
Sternum	1	2%

Les patients qui avaient présenté des crampes musculaires représentaient 70% (35 patients) ; le siège le plus fréquent de ces crampes musculaires était les pieds (68%) et le mollet (54 %) (**Tableau VIII**)

Tableau VIII: Répartition des patients en fonction du siège des crampes musculaires

Siège	Effectifs	Pourcentage
Pieds	24	68%
Mollets	19	54%
Cuisses	8	23%
Doigts	5	14%
Bras	2	6%
Avant-bras	2	6%
Epaule (deltoïde)	1	3%
Carre des lombes	1	3%

VI-2-7-Complications

5 patients (10%) avaient présenté des complications. Il s'agissait de :

- ✓ Ostéo-nécrose de la tête fémorale (3 patients soit 6%).
- ✓ hématurie macroscopique totale isolée (2 patients soit 4%)

VI-3-BILAN BIOLOGIQUE

VI-3-1-Données de l'hémogramme

Le taux moyen d'hémoglobine était de 11,03g/dl (7,20 g/dl et 13,70 g/dl) avec un écart type de 1,77 (**Tableau IX**).

Les anomalies retrouvées à l'hémogramme étaient les suivantes:

- ✓ Une anémie a été retrouvée chez 7 patients (14%) et était pour la majorité de type microcytaire.
- ✓ Une hyperplaquettose chez 14 patients (28%).

Tableau IX: Récapitulatif des données de l'hémogramme

Marqueurs	Moyenne	Minimum	Maximum
Taux d'hémoglobine (g/dl)	11,03	7,20	13,70
VGM (fl)	74,41	56	87,90
CCMH (%)	34,12	30,1	39,1
Taux de GB (GB/ul)	4420	2900	5580
Taux de plaquettes (10^3 /ul)	345610	142000	985000

VI-3-2-Bilan inflammatoire (Tableau X):

Sept patients (14%) avaient présenté un taux de CRP positif.

Quatre patients (8%) avaient présenté un test des ASLO positif.

Seul un patient avait présenté un test au Latex et une réaction de Waaler Rose positifs.

Tableau X: Tableau récapitulatif des marqueurs inflammatoires

Marqueurs	Effectifs	Fréquence
<hr/>		
CRP		
Positive	7	14%
Négative	43	86%
ASLO		
Positive	4	8%
Négative	46	92%
Latex Waaler Rose		
Positive	1	2%
Négative	49	98%

VI-3-3- Bilan métabolique:

Le taux moyen de calcium était de 95,46 mg/l (84 - 107 mg/l) ; 4 patients (8%) présentaient des troubles de la calcémie dont les trois avaient une hypercalcémie et l'autre patient une hypocalcémie (**Tableau XI**).

Le taux moyen de magnésium était de 19,9 (extrêmes 14,10 et 25). Les patients présentant les troubles de la magnésémie étaient au nombre de 5 (10%) et parmi eux les 4 patients avaient une hypomagnésémie et l'autre, une hypermagnésémie (**Tableau XI**)

Le taux moyen d'acide urique était de 32,16 (4 - 80 mg/l). L'hyper uricémie était notée chez seulement 2 patients (4%) (**Tableau XI**)

Tableau XI: Tableau récapitulatif du bilan métabolique

Bilan métabolique	Effectifs	Fréquence
Calcémie		
-Hypercalcémie	3	6%
-Hypocalcémie	1	2%
Magnésémie		
-Hypermagnésémie	1	2%
-Hypomagnésémie	4	8%
Uricémie		
-Hyperuricémie	2	4%

Au terme de ce bilan biologique inflammatoire et métabolique, nous avons identifié plusieurs groupes de patients en fonction de la normalité des paramètres ou de l'association ou non d'anomalies biologiques (**Tableau XIX**).

Tableau XII: Répartition des patients en fonction des résultats du bilan biologique

BILAN	Effectifs	Pourcentage
Bilan normal	33	66%
Bilan anormal	17	34%
- CRP positive uniquement	5	
- ASLO positif uniquement	3	
- Hypercalcémie uniquement	1	
- Hypomagnésémie uniquement	1	
- Hypermagnésémie uniquement	1	
- Hyper uricémie uniquement	1	
- Hypercalcémie associée à une Hypomagnésémie	1	
- Hypocalcémie associée à une Hypomagnésémie	1	
- Hypercalcémie associée à une CRP positive	1	
- Hypomagnésémie associée à une Hyperuricémie	1	
- CRP positive associée à un ASLO et un Latex Waaler rose positif	1	
TOTAL	50	

VI-4-DONNEES ANALYTIQUES

VI-4-1-Influence d'un bilan biologique anormal

Sur 50 patients 17 avaient présenté au moins une anomalie biologique (groupe A).

Nous avons comparé ce groupe avec celui des patients sans anomalies biologiques (groupe B) par rapport à diverses variables : l'âge, le sexe, l'âge au diagnostic, les douleurs ostéo-articulaires, les complications (tableau XIII).

Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes A et B par rapports aux différentes variables étudiées.

Tableau XIII: Influence d'un bilan biologique anormal par rapport à diverses variables.

Variables	Groupe A (N=17)	Groupe B (N=33)	P
Age			
Moyenne	29,82	33,55	0,69
Ecart-type	13,44	12,46	
Sexe			
F (N=43)	16	27	0,23
M (N=7)	1	6	
Age au diagnostic			
Moyenne	23,24	24,39	0,59
Ecart type	10,87	9,78	
Douleurs ostéo-art			
Oui (N= 44)	16	28	0,32
Non (N= 6)	1	5	
Complications			
Oui (N=5)	2	3	0,55
Non (N=45)	15	30	

VI-4-2- Influence d'une activité physique sur les manifestations cliniques et le bilan biologique.

Il n'y avait aucune différence significative entre les sujets pratiquant une activité physique ou non, par rapport aux différentes variables étudiées (tableau IV)

Tableau XIV: Influence d'une activité physique sur les manifestations cliniques et le bilan biologique.

	Activité physique oui (n=14)	Activité physique non (n=36)	P
Douleurs Ostéo-art			
Oui (n=44)	12	32	0,37
Non (n=6)	2	4	
Complications			
Oui (n=5)	1	4	0,44
Non (n=45)	16	29	
Bilan biologique anormal			
Oui (N=17)	5	12	0,43
Non (N=33)	9	24	
Anémie			
Oui (N=7)	1	6	0,26
Non (N=43)	13	30	

DISCUSSION

Notre population d'étude était constituée de 50 patients PTD venus consulter au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Dakar. Ces patients étaient suivis soit de façon régulière (tous les 6 mois) ou irrégulière (uniquement quand ils ont des douleurs) au service d'Hématologie Clinique de ce centre.

Tous les patients recrutés avaient présenté une symptomatologie douloureuse à type de douleurs ostéo-articulaires, de céphalées ou de crampes musculaires. Ces manifestations cliniques ont été rarement rapportées dans la littérature du fait que le PTD était toujours considéré comme un sujet asymptomatique (52).

La plupart des études réalisées chez les PTD ont évalué leur performance vis-à-vis des activités physiques et non par rapport à la morbidité liée à ce portage hétérozygote (69, 70, 94).

Au Sénégal, aucune étude n'a évalué les manifestations cliniques et complications de la drépanocytose hétérozygote et pourtant plusieurs patients PTD présentent des signes fonctionnels qui constituent souvent des motifs de consultation. Toutes les études qui ont évalué la morbimortalité drépanocytaire ont porté sur les syndromes drépanocytaires majeurs (28, 29).

1. Aspects sociodémographiques des patients :

Notre population d'étude était constituée surtout de femmes (sex ratio de 0,16) adultes avec un âge moyen de 32 ans. Les patients étaient âgés entre 12 et 59 ans et les adultes de plus de 20 ans représentaient la majorité (86 %).

La prédominance des adultes nous permet de dire que les manifestations cliniques chez le PTD surviennent tardivement dans la vie.

Deux hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ce constat :

- ✓ d'une part cette période de la vie correspond à la phase active de l'individu
- ✓ et d'autre part, elle correspondrait aussi à l'apparition de comorbidité pouvant être responsables d'une symptomatologie douloureuse telles les pathologies rhumatismales, inflammatoires ou métaboliques.

Le fait que la majorité de nos patients (80%) avaient une activité professionnelle est un argument complémentaire de cette première hypothèse.

De plus, 28% de ces patients exerçaient une activité physique régulière avec plus d'une séance par semaine quand on sait que l'effort physique est un facteur déclenchant de douleurs dans la drépanocytose **(31)**.

2. Morbidité

Nos patients étaient diagnostiqués tardivement avec un âge moyen au diagnostic de 24 ans (12 - 55 ans) ce qui explique la tolérance du trait drépanocytaire comparée aux formes majeures dont les premières manifestations cliniques surviennent vers l'âge de 6 mois **(86)**.

Dans notre pays, l'âge moyen au moment du diagnostic des syndromes drépanocytaires majeurs est de 10 ans **(92)**.

Les premières manifestations cliniques chez nos patients étaient apparues après 20 ans pour la moitié des patients. Elles constituaient les principales circonstances de découverte de la maladie (64% des patients) et pour un tiers des patients, la découverte était faite de manière fortuite.

Selon le délai entre la période diagnostique et l'apparition des manifestations cliniques, on notait que plus de la moitié des patients avait présenté leurs premières manifestations cliniques avant le diagnostic biologique de la maladie.

Ceci nous permet de souligner que ce n'est pas le dépistage qui a permis de diagnostiquer ces patients mais plutôt leur symptomatologie douloureuse gênante. La découverte du portage du trait drépanocytaire était faite aussi devant des complications telles que l'ostéonécrose de la tête fémorale.

Cette complication retrouvée chez nos patients est rarement décrite dans la littérature **(62)**.

Les complications les plus fréquemment décrites dans la littérature chez les PTD sont les atteintes rénales **(11, 34,76,)** et ophtalmologiques **(73)**.

Les atteintes rénales sont dominées par la nécrose papillaire qui se manifeste cliniquement par une hématurie macroscopique constituant parfois une circonstance de découverte **(11, 34)**.

Quant à la rétinopathie drépanocytaire, elle est surtout ischémique et rarement décrite chez le PTD **(51, 73)** ; néanmoins les résultats obtenus dans certaines études restent controversés **(51)**.

La symptomatologie clinique chez nos patients était dominée par les douleurs ostéo-articulaires (88%), suivies des céphalées (86%), et des crampes musculaires (70%).

Le siège principal de ces douleurs était plus articulaire qu'osseux et intéressait par ordre de fréquence décroissant les poignets, genoux, chevilles, épaules et hanches.

Ces localisations principales des douleurs ostéo-articulaires couplées à une recherche étiologique, permettaient d'éliminer une affection rhumatismale (Polyarthrite Rhumatoïde, Rhumatisme Articulaire Aigu, arthrose, goutte) avant de rattacher ces symptômes au trait drépanocytaire **(38)**.

La recherche étiologique de ces douleurs osseuses et des crampes musculaires nous permettrait d'éliminer d'autres pathologies comme l'hypocalcémie, l'hypercalcémie, l'hypomagnésémie et l'hypermagnésémie.

Une exploration radiologique des céphalées peut s'avérer nécessaire en vue de rechercher des étiologies comme les accidents vasculaires cérébraux, qui ne sont pas négligeables dans la drépanocytose **(40)** d'autant plus que des cas de mort subite ont été décrits **(66)**.

En effet, l'AVC est un accident survenant chez 11 % des patients à 20 ans souffrant d'une drépanocytose homozygote (13). Pour prévenir leurs survenue Le Doppler trans cranien (DTC) est une pratique nécessaire car cet examen permet d'évaluer le flux sanguin au niveau des artères cérébrales et de prédire le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez ces patients (96).

Le DTC n'est pas systématiquement réalisé chez les AS. Une évaluation de l'intérêt de sa prescription pourrait être réalisée chez les PTD qui souffrent de céphalées chroniques et ce d'autant plus que les données de la littérature actuelle montrent une association plausible entre la survenue d'AVC et le trait drépanocytaire (95).

Dans notre population, 5 patients (10%) présentaient une complication.

L'ostéo-nécrose de la tête fémorale arrivait en tête de liste avec 3 patients (6%) sur les 5. Les données de la littérature sur l'ostéo-nécrose de la tête fémorale chez le PTD restent encore controversées (62,76).

En effet Nigel S Key et al évoquent l'ostéonécrose avasculaire de la tête fémorale comme complication improbable de la drépanocytose hétérozygote (76). Cependant M. Mukasa .M et al rapportent 10 patients âgés de 18 à 50 ans, présentant tous une ostéo-nécrose de la tête fémorale unie ou bilatérale parmi lesquels il y' avait 6 patients drépanocytaires (3 SS et 3 SC) 2 patients porteurs du trait drépanocytaire et 2 patients non drépanocytaires.

L'autre complication que nous avons retrouvée dans notre population est la plus ancienne et la mieux connue chez les PTD, l'hématurie (76).

Elle a été retrouvée chez 2 patients (soit 4%) ; il s'agissait d'hématuries macroscopiques totales et isolées.

Ces deux derniers caractères de l'hématurie permettaient d'éliminer la première cause d'hématurie au Sénégal, la bilharziose uro-génitale dont l'hématurie est certes macroscopique, mais terminale et très rarement isolée **(11)**.

De plus, l'hématurie est largement décrite chez les PTD **(11, 34, 52, 76)**.

En effet, la médullaire rénale présente des conditions menant à une falciformation des érythrocytes chez les PTD; ce qui va finalement provoquer une souffrance des vasa recta menant à une ischémie, à des infarctus locaux, puis à une nécrose.

Cette nécrose provoque une fuite urinaire de globules rouges responsable de l'hématurie qu'elle soit associée ou non à une nécrose papillaire **(34)** qui représente la première cause d'hématurie chez le PTD.

Ainsi une imagerie urinaire (urographie intra veineuse) ou une Tomodensitométrie abdomino-pelvienne, sont utiles dans ces conditions pour confirmer le diagnostic **(34)**.

3. Anomalies biologiques

L'anémie a été retrouvée chez 14% de nos patients était de type microcytaire. En principe, le portage du trait drépanocytaire n'est pas une cause d'anémie mais la présence de cette anémie a quand même été décrite dans la drépanocytose hétérozygote dans d'autres études (45).

L'anémie est une manifestation très fréquente dans les populations et la fréquence de 14 % chez nos patients en est une illustration.

La cause principale, compte tenu de type microcytaire est très probablement la carence en fer (45) puisque nous avons exclu de notre étude les patients dont l'électrophorèse pouvait faire suspecter la présence concomitante d'une thalassémie (taux d'Hb F ENTRE 30 et 35 % et taux d'Hb F et A2 légèrement élevé).

Une anomalie biologique au moins était retrouvée chez 17 de nos patients (34%); il pouvait s'agir d'une CRP positive, d'ASLO positif, de Latex Waaler rose positif, d'hypercalcémie, d'hypocalcémie, d'hypermagnésémie, d'hypomagnésémie et/ou d'hyperuricémie.

Aucun de ces bilans précités n'est décrit dans la littérature comme fréquent ou propre au trait drépanocytaire. Nous avons systématiquement recherché ces anomalies afin de pouvoir éliminer des causes également responsables de manifestations cliniques (morbidity) associées au trait drépanocytaire.

4. Facteurs influençant les manifestations cliniques chez les PTD

Devant cette symptomatologie douloureuse osseuse, articulaire et musculaire un bilan biologique inflammatoire et métabolique était proposé en vue d'éliminer d'autres affections pouvant être responsables de ces symptômes aussi bien chez le drépanocytaire que chez le sujet normal.

Dans ce bilan nous avons fait d'une part le dosage de la CRP, le dosage des ASLO et la recherche du facteur rhumatoïde par le test au latex et la réaction de Waler Rose ; et d'autre part les dosages de la calcémie, de la magnésémie et de l'uricémie.

Les résultats obtenus dans notre étude n'ont pas montré de corrélation entre la survenue de douleurs ostéo-articulaires et de complications d'une part et d'autre part les anomalies biologiques pouvant en être responsables telles l'hypocalcémie, l'hypercalcémie, l'hypermagnésémie, l'hypomagnésémie et de l'hyperuricémie (38).

Ce qui nous a permis de conclure que les anomalies biologiques ne pouvaient expliquer à elles seules la survenue des douleurs ostéo-articulaires et des complications.

Ainsi nous pouvons dire que les douleurs ostéo-articulaires retrouvées chez ces patients et les complications étaient attribuables au portage du trait drépanocytaire.

Nous avons également étudié l'influence d'une activité physique sur les manifestations cliniques et les données biologiques.

En effet l'activité physique impose au patient de fournir une dépense d'énergie entraînant une hypoxie qui peut déclencher des phénomènes douloureux chez le drépanocytaire (31).

Nos résultats n'ont pas montré de relations statistiquement significatives entre la pratique d'une activité physique régulière et une plus grande morbidité, la survenue de complications ou la présence d'un bilan biologique anormal.

Ainsi, l'activité physique n'avait pas d'influence sur la survenue de douleurs ostéo-articulaires ou celle des complications ou d'une perturbation du bilan biologique.

Ainsi, nous pouvons dire que la pratique régulière d'une activité sportive n'est pas un facteur déclenchant les phénomènes douloureux chez le PTD.

D'ailleurs, une étude expérimentale faite à Dakar avait montré que la performance lors d'un exercice maximal n'avait pas été affectée par la présence du trait drépanocytaire; ce qui avait confirmé des études antérieures qui avaient montré également des puissances maximales d'exercice similaires entre les sujets AA et AS au cours d'épreuves sur cyclo-ergomètre (69).

A l'inverse, dans cette même étude, il avait été rapporté des modifications significatives des paramètres hémorhéologiques chez les PTD. En effet ces derniers avaient des valeurs de viscosité sanguine plus élevées que chez les sujets à hémoglobine normale (sujet AA).

Durant l'exercice physique qui leur avait été proposé, une augmentation plus importante de ces valeurs de viscosité sanguine avait été notée chez ces individus seulement lorsqu'ils n'étaient pas hydratés. De plus Tripette et coll. (94) ont rapporté des taux élevés de molécules d'adhésion inflammatoire après une activité physique de longue durée.

Ils avaient également noté des obstructions de la veine centrale rétinienne et des thrombus intra vasculaires chez un cycliste PTD qui présentait une hyperviscosité sanguine après une course cycliste soutenue dans un environnement tropical chaud (94).

Or , les altérations hémorrhéologiques comme l'hyperviscosité sanguine, jouent un rôle important dans la survenue de crises douloureuses drépanocytaires puisqu'elles provoquent l'obstruction mécanique des vaisseaux qui va conduire à une ischémie tissulaire et à une souffrance au niveau de l'organe touché (19;94).

Ainsi, il serait intéressant d'évaluer les anomalies hémorrhéologiques chez les patients qui ont fait l'objet de cette étude.

Notre hypothèse est que cette population d'étude pourrait présenter une viscosité sanguine plus importante si on devait la comparer avec une population de PTD sans manifestations cliniques. Cette évaluation est en cours.

Donc il est clair que des manifestations cliniques douloureuses peuvent bien apparaître chez le drépanocytaire hétérozygote (AS).

Certaines études ont même décrit chez le PTD des complications chroniques ischémiques ou anémiques identiques à celles retrouvées dans la forme homozygote (45, 62, 73).

Il reste à déterminer si cette symptomatologie est liée au portage du trait drépanocytaire ou à une comorbidité. Des études de cohortes importantes sont nécessaires afin de pouvoir étudier la morbidité du PTD et de réorganiser leur prise en charge. Cela doit nécessiter la recherche de plusieurs marqueurs impliqués dans la survenue de ces manifestations cliniques avant de les attribuer au trait drépanocytaire.

CONCLUSION

La drépanocytose, maladie génétique héréditaire est caractérisée par des formes majeures symptomatiques dont la forme homozygote (SS) et les doubles hétérozygotes composites, et des formes mineures en règle asymptomatiques dont la forme hétérozygote (AS).

La drépanocytose hétérozygote encore appelée trait drépanocytaire se définit sur le plan électrophorétique par la présence de l'hémoglobine S à un taux compris entre 35 à 45% et de l'hémoglobine A normale (taux compris entre 55 à 70%).

C'est une affection qui est depuis longtemps considérée comme cliniquement asymptomatique, sauf dans certaines situations d'hypoxémie sévère telles que les voyages en altitude.

Cette règle est de plus en plus controversée du fait que plusieurs patients se plaignent de manifestations douloureuses, et plusieurs complications chroniques ischémiques habituellement rencontrées dans les formes majeures ont été décrites chez le porteur du trait drépanocytaire.

Cependant, les données de la littérature évaluant la morbidité chez le PTD sont faibles ; la plupart des études sur le PTD ont évalué la performance physique de ces patients.

Au Sénégal, les études jusque-là menées sur des sujets hétérozygotes AS, ont évalué les propriétés hémorhéologiques des globules rouges lors d'activités physiques et les effets de l'hydratation.

C'est devant ce contexte que nous avons mis en place cette étude prospective qui avait porté sur 50 patients PTD présentant une symptomatologie douloureuse.

L'objectif général de cette étude était d'évaluer la morbidité chez les PTD et les facteurs qui l'influencent.

Notre étude avait porté sur 50 patients porteurs du trait drépanocytaire. Ont été inclus dans cette étude les PTD qui étaient venus consulter au CNTS pour manifestations liées au portage du trait drépanocytaire.

Le portage du trait drépanocytaire a toujours été confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin. Tous les patients étaient suivis dans le service soit de façon régulière (tous les 6 mois) ou de façon irrégulière (quand ils ont des douleurs).

Etaient exclus les sujets atteints d'une autre hémoglobinopathie associée.

Il s'agissait d'une étude prospective d'une durée de 16 mois, réalisée entre Avril 2010 et Septembre 2011.

Après avoir obtenu un consentement éclairé verbal du patient, l'examen médical complet comportait un interrogatoire puis un examen physique. Par la suite, des prélèvements ont été effectués chez chaque patient pour les données biologiques.

Pour certains patients, d'autres examens ont pu être réalisés pour confirmer une complication précise, cela a été le cas pour l'ostéonécrose de la tête fémorale.

Au terme de notre étude, nous avons obtenu les résultats suivants:

➤ Concernant les aspects sociodémographiques :

- L'âge moyen des patients était de 32 ans (12-59 ans) avec une prédominance de la tranche d'âge de 20 à 30 ans (38% des patients).
- On notait une prédominance de sujets de sexe féminin avec un sex ratio de 0,16.

- Selon la scolarité, 14% des patients étaient non scolarisés.
 - 80 % des patients avaient une activité professionnelle.
- Concernant les données diagnostiques :
- L'âge moyen au diagnostic était de 24 ans (4 - 55 ans) et le diagnostic était établi pour deux tiers (2/3) des patients entre 10 et 30 ans.
 - Les premières manifestations cliniques étaient apparues après 20 ans pour la moitié des patients et plus de 50% des patients avaient présenté leurs premières manifestations cliniques avant l'annonce du diagnostic de la maladie.
 - Tous les patients avaient présenté une symptomatologie douloureuse. Ces symptômes étaient dominés par les douleurs ostéo-articulaires (chez 88% des patients), les céphalées (chez 86% des patients), les crampes musculaires (chez 70% des patients).
 - La découverte de la maladie était faite devant des douleurs ostéo-articulaires (50%), des douleurs abdominales (24%), crampes musculaires (4%), une complication, l'ostéonécrose de la tête fémorale (chez 3 patients).
 - 14% des patients avaient une activité physique régulière
 - Tous les patients présentaient des signes fonctionnels dont les plus fréquents étaient : les douleurs ostéo-articulaires (88%), les céphalées (86%), les crampes musculaires (70%).
 - Le siège de ces douleurs était plus articulaire qu'osseux avec une prédominance au niveau des poignets (52%) et des genoux (48%).
 - 5 patients (10%) avaient présenté des complications. Il s'agissait de : l'ostéonécrose de la tête fémorale (3 patients soit 6%) et de l'hématurie macroscopique totale isolée (2 patients soit 4%).

➤ Concernant les données de l'hémogramme :

- Le taux d'hémoglobine variait de 7,20 g/dl à 13,70 g/dl avec une valeur moyenne de 11,03g/dl.
- Les anomalies retrouvées à l'hémogramme étaient les suivantes:
 - Une anémie a été retrouvée chez 7 patients (14%) et était pour la majorité de type microcytaire.
 - Une hyperplaquettose chez 14 patients (28%).

➤ Concernant les données du bilan inflammatoire :

- 14% des patients avaient une CRP positive
- 8% des patients avaient des ASLO positifs.
- Un seul patient avait un facteur rhumatoïde positif.

➤ Données du bilan métabolique :

- Quatre des patients (8%) avaient présenté des troubles de la calcémie dont 3 avaient une hypercalcémie et l'autre une hypocalcémie.
- Cinq patients (10%) avaient des troubles de la magnésémie ; 4 avaient eu une hypomagnésémie et l'autre patient présentait une hypermagnésémie.
- deux patients (4%) avaient une hyperuricémie.

➤ Les résultats obtenus dans notre étude n'ont pas montré de corrélation entre la survenue de douleurs ostéo-articulaires et de complications d'une part et d'autre part les anomalies biologiques pouvant en être responsables telles l'hypocalcémie, l'hypercalcémie, l'hypermagnésémie, l'hypomagnésémie et de l'hyperuricémie. Ce qui nous a permis de conclure que les anomalies biologiques ne pouvaient expliquer à elles seules la survenue des douleurs ostéo-articulaires et des complications.

- Concernant les données de l'influence de l'activité physique sur la survenue des manifestations cliniques, complications ou perturbations du bilan biologique, on notait aucune différence statistiquement significative entre le groupe des sujets pratiquants une activité physique et ceux n'en pratiquants pas.

Au total, notre travail nous a permis de retrouver que les symptômes présentés par les PTD sont dominés par des manifestations douloureuses, que cette morbidité n'était pas secondaire aux perturbations biologiques inflammatoires ou métaboliques étudiées et que l'activité physique ne l'influçait pas.

Des études sur des séries plus importantes de patients PTD s'avèrent nécessaires pour mieux comprendre les raisons de la survenue de manifestations cliniques et/ou de complications chez certains PTD et non sur d'autres. De plus, une étude fondamentale s'avère nécessaire pour évaluer l'état de la viscosité sanguine chez de tels patients.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes

— A l'endroit des populations:

- Faire un dépistage systématique de la drépanocytose et connaître son statut par rapport à la présence ou non de l'Hb S.

—A l'endroit du personnel médical :

- Intégrer les PTD qui présentent des manifestations cliniques dans les cohortes de suivi des drépanocytaires pour les évaluer périodiquement et dépister les éventuels facteurs de comorbidité.

—A l'endroit des autorités publiques :

- Mettre en place les moyens nécessaires pour assurer le dépistage précoce des hémoglobinopathies dans la population.

- Organiser des campagnes de dépistage, d'informations et de sensibilisation pour la prévention de la drépanocytose.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Acon PH, Donatien Y.**

Manifestations cardiaques de la drépanocytose.

Press Méd 2001; 30: 841-845.

2. **Adeloye A.**

Sickle-cell anaemia.

Br Med. J., 2: 304, 1973

3. **Adeloye A.**

Some early Nigerian doctors and their contribution to modern medicine in West Africa.

Med. Hist., 1974;18: 275-293,

4. **Ajayi AA, Kolawole BA.**

Sickle cell trait and gender influence type 2 diabetic complications in African patients.

Eur J Intern Med. 2004;15(5): 312-315.

5. **Amoussou-Guenou S.**

Mise au point d'un comprimé à base de phénylalanine pour lutter contre la drépanocytose.

Thèse pharm; Cotonou, 2007, N°028.

6. **Ataga KI, Key NS.**
hypercoagulability in sickle cell disease: new approaches to an old problem.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007: 91-96.

7. **BarryGP, ShieldsCL, BinenbaumG.**
Leukocoria and vitreous hemorrhage as the initial manifestation of sickle retinopathy in a 3- year, 6-month-old child with sickle trait (AS).
J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2011 Oct 11; 48 Online: e 58-60.

8. **Begue P, Castello-Herbreteau B.**
Infections graves chez l'enfant drépanocytaire: aspects cliniques et préventions.
La drépanocytose John Libbey Paris 2003; 105-116.

9. **Benno Kreuels, Stephan Ehrhardt, Christina Kreuzberg, Samuel Adjei, Robbin Kobbe, Gerd D Burchard et al.**
Sickle cell trait (HbAS) and stunting in children below two years of age in an area of high malaria transmission.
Malaria journal 2009, 8:16.

10. **Brian D. Shelmadine, PhD, Austin Baltensperger, MD, Ronald L. Wilson, MD, and Rodney G. Bowden, PhD**
.Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure in a Sickle Cell Trait Athlete:
A case Study
Clin J Sport Med 2012; 0:1-3

11. **C. Duvic, L. Bordier, A. Héreing, C. Ridel, F. Didelot, M. Herody, G. Nédélec.**
Hématurie macroscopique révélant une drépanocytose hétérozygote: à propos de 10 observations.
La rev de médecine interne 23 (2002) 690-695.

12. **Catonné Y, Mukizi Mukaza M, Rouvillain JL, Ribeyre D.**
Manifestation ostéo articulaires de la drépanocytose.
Maitrise orthopédique 2004 numéro 135.

13. **Charles T. Quinn, Zora R. Rogers, and George R. Buchanan**
Survival of children with sickle cell disease.
Blood. 2004 June 1; 103(11): 4023–4027.

14. **Chasta-Dawne Bacsu and Peter D. Metcalfe**
Priapism in an Infant With Sickle Cell Trait After Cardiac Transplant
Pediatric Case Report. UROLOGY 2012; 80:928-930.

15. **Chiang E Y, Frenette P S.**
Sickle cell vaso- occlusion.
hématol. Oncol .Clin. North. Am. 2005, 19: 771-784.

16. **Chippaux C, Bourrel P.**
Les lésions osseuses et drépanocytose en pays africain.
Bull. Mém. Soc. Anthropol. Paris; tome 3, série XIII, 337-344, 1976.

17. **Claudia R Morris.**

Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program.2008:177–85.

18. **Claudia R Morris.**

Vascular risk assessment in patients with sickle cell disease.
Haematologica. 2011 january; 96(1): 1-5.

19. **Connes P, Hue O, Hardy-Dessources M.D, Boucher J H.**

Hemorheology and heart rate variability: is there a relationship?
Clin. Hemorheol. Microcirc; 2008, 38: 257-265.

20. **Connes P, Reid H, Hardy- Dessources MD, Morrison E, Hue O.**

Physiological responses of sickle cell trait carriers during exercise.
Sports Med. 2008; 38(11): 931-946.

21. **Cook J.E., Meyer J.**

Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood
cells and chronic leg ulcer.
Arch. Int. Med., 16: 644-651, 1915.

22. **D. Labie, J. Elion.**

Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de
l'hémoglobine.
EMC-Hématologie 2 (2005) 220-239

23. **Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA.**
Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy.
Am J Surg Pathol. 1995; 19(1): 1-11.
24. **De Montalembert M.**
Options thérapeutiques dans la drépanocytose.
Rev prat 2004; 54: 1557-1563.
25. **Diop S, Diop D, Seck M, Gueye Y, Faye A, Diéye TN, Touré Fall AO, Sall Diallo A, Thiam D, Diakhaté L..**
Facteurs prédictifs des complications chroniques de la drépanocytose homozygote chez l'adulte à Dakar (Sénégal)
Med. Trop 2010, 70; 471-474.
26. **Diagne I, Badiane M, Moreira C, Signaté Sy H, Ndiaye O, Lopez Sall P et al.**
Lithiase Biliaire et drépanocytose homozygote en pédiatrie à Dakar (Sénégal)
Arch Pédiatr 1999; 6 (12): 1286-1292.
27. **Diagne I, Tchamago CJ, Bampoki, Ka AS, Dione P, Ndiaye O, Diop S.**
Dépistage néonatal de la drépanocytose au Sénégal: étude préliminaire dans deux maternités de Dakar.
XVI Journées médicales, Dakar 2006.

28. **Diop S, Mokomo SO, Ndiaye M, Touré Fall AO, Thiam D, Diakhaté L.** La drépanocytose homozygote après l'âge de 20 ans: suivi d'une cohorte de 108 patients au CHU de Dakar.
Rev de med Interne 2003; 24(11): 711-715.
29. **Diop S , Thiam D, Cissé M, Touré Fall AO, Fall K.**
New résultat in clinical severity of homozygous sickle cell anaemia in dakar, (Senegal).
Hématol Cell Ther 1999; 41: 217-221
30. **Dowling NF, Austin H, Dilley A, et al.**
The epidemiology of venous thromboembolism in caucasians and African-Américans: the GATE Study.
J Thromb Haemost. 2003; 1(1): 80-87.
31. **Elangbam C.S, Qualis C.W J.R, Dahlgren R.R.**
Cell adhesion molecules--update.
Vet. Pathol. 1997, 34: 61-73.
32. **Emmel V.E.**
A study of the erythrocyte in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles.
Arch. Int. Med., 20: 586-598, 1917.

33. **F. Lionnet , J.-B. Arlet , P. Bartolucci , A. Habibi , J.-A. Ribeil , K. Stankovic ,**
Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte.
La revue de médecine interne 30S(2009) S162-S223
34. **F. Verschuren, F. Thys, I. Kong Kam Wa.**
Une étiologie inhabituelle d'hématurie macroscopique en salle d'urgence: la nécrose papillaire rénale chez le patient drépanocytaire hétérozygote.
Journal Européen des urgences (2008) 21 , 70-73.
35. **Frenette P.S, Atweh G.F.**
Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise.
J. Clin. Invest. 2007, 117: 850-858.
36. **Galacteros F.**
Drépanocytose.
Encyclopédie orphamed 2000; 3: 351-60
37. **Galacteros F .**
Drépanocytose: Physiopathologie et diagnostic.
Rev Prat 2004; 54 (6): 1534-40.
38. **Geoges Jean- Baptiste, Karl De Ceulaer.**
Actualité des manifestations rhumatologiques des hémoglobinopathies.
Revue du rhumatisme 2003;70: 157-161.

39. **Gormley M. It's in the blood.**

The varieties of Linus Pauling's work on hemoglobin and sickle cell anemia.

MS thesis submitted to Oregon State University, pp. 196, 2003.

40. **Habibi A, Bachir D, Godeau B.**

Les complications aiguës de la drépanocytose.

la revue du praticien 2004; 54 (8) 1548-1556.

41. **Hahn, E.V., Gillespie E.B.**

Sickle-cell anemia. Report of case greatly improved by splenectomy; experimental study of sickle-cell formation.

Arch. Int. Med., 39: 233-254, 1927.

42. **Harris J.W.**

Studies on the destruction of red blood cells: molecular orientation in sickle-cell hemoglobin solution.

Proc.Soc. Exper. Biol. Med., 75: 197-201, 1950.

43. **Hebbel R.P.**

Sickle hemoglobin instability: a mechanism for malarial protection.

Redox. Rep. 2003, 8: 238-240.

44. **Hebbel R.P., Yamada O., Moldow C.F., Jacob H.S., White J.G., Eaton J.W.**
Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium. Possible mechanism for microvascular occlusion in sickle cell disease.
J. Clin. Invest., 65: 154-160, 1980.
45. **Hélène Desmurs-Clavel.**
Anémie persistante chez une patiente atteinte de la MG et d'une drépanocytose hétérozygote.
Presse Med 2009;38: 2553-2555
46. **Hiraku Funakoshi, Toshihiko Takada, Masahito Miyahara, Tomoko Tsukamoto, kazutaka Noda, Yoshiyuki Ohira and Masatomi Ikusaka.**
Sickle Cell trait as a cause of Splenic Infarction While Climbing Mt. Fuji.
Inter Med 2010;49: 1827-1829
47. **Idowu Akinsheye, Abdulrahman Alsultan, Nadia Solovieff, Duyen Ngo, Clinton T. Baldwin, Paola Sebastiani, David H. K. Chui et Martin H. Steinberg.**
Fetal hemoglobin in sickle cell anemia.
Blood. 2011 July 7, 118 (1): 19-27.
48. **Ingram V.M.**
A specific chemical difference between globins of normal and sickle-cell anemia hemoglobins.
Nature, 178: 792-794, 1956.

49. **Innvista Sickle cell history.**

<http://www.innvista.com/health/ailments/anemizs/sickhist.htm> (consulté le 18.01.2007).

50. **Issa Abdi Bogoreh.**

Atteintes rétinienne au cours de la drépanocytose à l'IOTA Bamako, Mali: A propos de 38 cas.
Thes Med Bamako 2004; numéros 35

51. **Jackson H, Bentley CR, Hingorani M, Atkinson P, AcimandosWM, Thompson GM.**

Sickle retinopathy in patients withsickle trait.
Eye, 1995;9:589-93

52. **Jonathan C. Goldsmith, Vence L. Bonham, Clinton H. Joiner, Gregory J. Kato, Allan S. Noonan, and Martin H. Steinberg.**

Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications.
Am J Hematol.2012 March; 87(3): 340-346.

53. **Kaul D.K.**

"Stress" and sickle red adhesion.
Blood, 104: 3425-3426, 2004.

54. **Kiryluk K, Jadoon A, Gupta M, Radhakrishnan J.**
Sickle cell trait and gross hématuria.
Kidney Int. 2007; 71(7): 706-710.
55. **Konotey-Ahulu F.I.D.**
Hehereditary qualitative and qualitative erythrocyte defects in Ghana: an historical and geographical survey.
Ghana Med., 7: 118-119, 1968.
56. **Kuakuvin N, Martin L-S Sanokho A et Senghor G.**
Manifestations cliniques de la drépanocytose AS chez l'enfant (étude préliminaire).
Les éditions de l'INSERM, 1975, 44, 109-110.
57. **Laine A.**
La drépanocytose. Regards croisés sur une maladie orpheline.
Ed. Karthala. Paris, 2004, p8.
58. **Lefevre J.**
Hémologie ECN.
Ed Vernazobes-Gregg, 3eme edition 2004; (297): 64
59. **Lenworth N. Johnson, MD.**
Sickle cell trait: an update.
Journal of the national medical association, vol 74,N°8, 1982.

60. **M. Le Bras , Beda B et Bertrand Ed.**
Incidence possible du trait drépanocytaire sur la pathologie de l'adulte en côte- d'ivoire.
Les éditions de l'INSERM, 1975,44, 95-98.
61. **M. Le Bras, M. Delmas, M. Longy, D. Jaubert et D. Candito.**
Les Porteurs du trait drépanocytaire sont-ils asymptomatiques ?
MEDECINE TROPICALE- Volume 38- N° 2- Mars-Avril 1978.
62. **M. Mukaza Martin, K. Bashoun, F. Burny**
ostéonécrose tête fémorale et pression intra osseuse.
Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique (2009) 95, 153-157
63. **M.Muzaka Martin.**
Contribution l'étude de l'ostéonécrose drépanocytaire de la tête fémorale de l'adulte. Epidémiologie, diagnostic et traitement.
Thèse de Doctorat en Sciences Médicales Faulté de Médecine, ULB 2010.
64. **Maniatis T., Fritsch E.F., Lauer J., Lawn R.M.**
The molecular genetics of human hemoglobins.
Annu. Rev. Genet., 14: 145-178, 1980.
65. **Mbodji M, Ndoeye O, Diiarra M, Mbaye BN, Sow Touré H, Diouf L, Gassama Seck S, Dhondt JL, Farriaux JP.**
Sickle cell disease neonatal screening first evaluation
Dakar Med 2003;48(3): 202-205.

66. **Mehta A.B., Hoffbrand A.V.**

Hématologie.

Science Médicale, série Claude Bernard, De Boeck

Université Eds, pp 208, 2003.

67. **Mike L, Stephen B W, Emma M, Gordon S, John B P, Hugh M.**

Sudden exertionnal death in Sickle cell trait.

Br J Sports Med 2012; 312-314.

68. **Mitchell BL.**

Sickle cell trait and sudden death-bringing it home.

J Natl Med Assoc. 2007; 99(3): 300-305.

69. **Mor D.**

Evaluation de l'aptitude à l'effort sous maximal des sujets porteurs du trait drépanocytaire en climat chaud: effet d'un apport hydrique ad libitum sur les modifications hémothéologiques.

Thèse de médecine, Dakar, 2012, N° 124.

70. **Mor Diaw, Abdoulaye Samb, Saliou Diop, Niama Diop Sall,**

Abdoulaye Ba, Fallou Cissé , Philippe Connes.

Effects of hydratation and water deprivation on blood viscosity during a soccer game in sickle cell trait carriers.

Br J Sports Med 2012-091038

71. **Mounkaila A. Billo, Eric S. Johnson, Seydou O. Doumbia, Belco Poudiougou, Issaka Sagara, Sory I. Diawara et al.**
Sickle cell trait Protects Against Plasmodium falciparum infection.
Am J Epidemiol. 2012; 176 (suppl): S175-S185.
72. **Motulsky A.G.**
Frequency of sickling disorders in US blacks.
New Eng. J. Med; 288: 31-33, 1973.
73. **N.Leveziel, F. Lalloum, S. Bastuji-Garin, M. Binaghi, D. Bachir, F. Galacteros, E. Souied.**
Rétinopathie drépanocytaire: analyse rétrospective portant sur 730 patients suivis dans un centre de référence.
Journal Français d'ophtalmologie (2012) 35, 343-347
74. **Ndiaye FS, Fall S, Niang A, Diop S, Diouf B.**
L'insuffisance rénale chronique chez les drépanocytaires SS à Dakar.
Rev Int Sc Méd 2006; 8: 23-26.
75. **Neel J.V.**
The inheritance of sickle-cell anemia.
Science, 110: 64-66, 1949
76. **Nigel S key et Vimal K. Derebail.**
Sickle- cell trait: Novel Clinical Significance.
Hematology Am Soc hemato Educ Program. 2010; 2010: 418-422.

77. **Oli JM, Watkins PJ, Wild B, Adegoke OJ.**
Albuminuria in Afro-Caribbeans with type 2 diabetes mellitus: is sickle cell trait a risk factor?
Diabet Med. 2004; 21(5): 483-486.
78. **Parot A, Maître B.**
Syndrome thoracique aigu de l'adulte.
La drépanocytose John Libbey Parris 2003; 135-143.
79. **Pauling L, Itano H.A, Snger S.J, Wells I.C.**
Sickle cell anemia, a molecular disease.
Science, 110: 543-548, 1949.
80. **Pelosse B.**
Manifestations ophtalmologiques au cours de la drépanocytose.
La drépanocytose John Libbey Paris 2003; 205-210
81. **Reiter C, Wang X, Tanus-Santos J, Hogg N, Cannon R, Schechter A, et al.**
Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle cell disease.
Nat Med. 2002;8(12):1383-9.

82. **Rose Hamm, PT, DPT, CWS, FCCWS, Jeff Rodrigue, PT, DPT, CCS; Ilene C. Weitz, MD.**
Physiopathology and Multidisciplinary Management of Leg Wounds in Sickle Cell Disease: A case Discussion and Litterature Review
Wounds 2006; 18 (10): 277-285.
83. **Savitt T.L., Goldberg M.F.**
Herrick's case report of Sickle cell anemia. The rest of the story.
JAMA, 261: 261-274, 1989.
84. **Savitt T.L.**
The first two Sickle cell anemia patients in the medical literature- A study in contrasts.
The bioethics Center, Uniersity Health Systems of Eastern Carolina,
Newsletter, Fall, 1998.
85. **Sergeant G.R.**
Geography and the clinical picture of sickle-cell disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci; 565: 109-119, 1989
86. **Serjeant GR.**
The Painful crisis sickle cell disease oxford:
Oxford University Press 2001; 281-300.

87. **Sesso R, Almeida MA, Figueiredo MS, Bordin JO.**
Renal dysfunction in patients with sickle cell anemia or Sickle trait.
Braz J med Biol Res. 1998; 31(10): 1257-1262.
88. **Sherman I.J.**
The sickling phenomenon, with special reference to the differentiation of
sickle-cell anemia from the sickle- cell trait.
Bull. Johns hopkins hosp., 67: 309-324, 1940
89. **Steven D Stovitz, Ian Shrier.**
Sickle cell trait, exertion- related death and confounded estimates.
Br J Sport Med 2012; 0: 1-2.
90. **Stevenson T.**
The belief in reincarnation among the Igbo of Nigeria.
J. Asian African Stud 1985, 20: 13-30
91. **Sydenstricker V.P.**
Further observations on sickle cell anemia.
JAMA, 83: 12-17, 1924.
92. **Tall A.**
Evaluation de la pratique transfusionnelle dans la drépanocytose: Etude
sur une cohorte de 1078 patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire
majeur.
Thèse de Médecine, Dakar, 2013, N°7.

93. **Tarer V, Etienne-Julan M, Diara JP, Belloy MS, Mukizi Mukaza M, Elion J, Romana M.**

Sicle cell anemia in Guadeloupean children: pattern and prevalence of acute clinical events.

J Haematol 2006; 76 (3): 193-199

94. **Tripette J.**

Porteurs du trait drépanocytaire et exercice physique: Anomalies hémorrhéologiques et vasculaires.

Thèse STAPS, Université des antilles et de la Guyane, 2008.

95. **Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y.**

Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review.

Am J Med. 2009; 122 (6): 507-512.

96. **Verlhac S, Bernaudin F.**

Doppler transcrânien chez les enfants drépanocytaires.

J Radiol 2003; 84: 131-8.

97. **Vincent L, Feasson L, Oyono- Enguelle S, et al.**

Remodeling of skeletal muscle microvasculature in sickle cell trait and alpha- thalassemia.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010 Feb; 298(2):H375-H384.

98. **Walimuni Yohan Mendis Abeysekera, Warusha Dhammika Dulantha de Silva, Sharika Shashindrani Pinnaduwa, and Anura Sarath kumara Banagala.**

Acute Massive Splenic Infarction with Splenic Vein Thrombosis following Altitude Exposure of a Sri Lankan Male with Undetected Sickle cell Trait. HIGH ALTITUDE MEDICINE & BIOLOGY. Volume 13, Number 4, 2012.

99. **Washburn R.E.**

Peculiar elongated and sickle-shape red blood corpuscles in a case of severe anemia.

Virgin Medical Semi- Monthly, 15: 490-493, 1911.

100. **World Health Organisation (WHO), Regional Committee For Africa**

Sickle-cell diseases in the African region: current situation and the way forward www.afro.who.int/rc56/afr_17_sickle_cell_disease_final.pdf Site consulté le 21 Avril 2011.

101. **Yium J, Gabow P, Johnson A, Kimberling W, Martinez-Maldonado M.**

Autosomal dominant polycystic kidney disease in blacks: clinical course and effects of sickle-cell hemoglobin.

J Am Soc Nephrol. 1994; 4(9): 1670-1674.

ANNEXES

Numéros d'ordre :

Date d'inclusion :

1-ETAT CIVIL

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : F M

Provenance : Urbain Rural

Ethnie :

Niveau d'instruction :

Aucun :

Ecole coranique :

Primaire :

Secondaire :

Supérieur :

Profession :

Poids :

2-MORBIDITE

Age du Diagnostic :

Age de survenue des 1^{er} signes cliniques) :

Circonstances de Découverte :

Fortuites

Signes cliniques

Douleurs

Ostéo-articulaires :

Abdominales :

Autres :

Crampes musculaires :

Hématurie macroscopique :

Œdème :

Complications :

Ischémie :

Oui : Type :

Non :

Anémie :

Infection :

Fièvre : Oui :

Non :

Hématurie :

Complications orthopédiques :

Autres :

Antécédents :

Hospitalisation antérieures : Oui

Non

Motifs :

Crises vaso occlusives :

Anémie Aigue :

Paludisme :

Autres :

Traitements reçu :

Antalgiques :

Vasodilatateurs :

AINS :

Hyperhydratation :

Aucun :

Transfusion Sanguine : Oui

Non

Nombres de crises vaso occlusives par an :

HTA : Oui

Non

Signes Cliniques :

Plaintes : Oui

Non

Douleurs Ostéo-articulaires:

Fréquence par An :

Localisation :

Rachis cervical :

Rachis thoracique :

Rachis lombaire :

Epaule :

Coude :

Poignets :

Doigts :

Hanches :

Genou :

Chevilles :

Pieds :

Autres :

Manifestations extra Ostéo-articulaire :

Fièvres :

Vertiges :

Acouphènes :

Céphalées :

Crampes musculaire :(localisation)

Cuisse :

Mollet :

Pieds :

Orteils :

Autres :

Pâleur muqueuses :

Tachycardie :

Essoufflement :

Hématurie :

Asthénie :

Anorexie :

Splénomégalie :

Complications : Oui

Non

Ischémie(accidents ischémiques) :

Crise vaso occlusive osseuses :

Syndrome thoracique :

Priapisme :

Anémie :

Infections :

Pneumopathie :

Ostéomyélite :

Méningite :

Septicémie :

Mode de Vie :

Activités physiques : Oui Fréquence :

Non

Tabac : Oui Non

Alcool : Oui Non

Médicaments : Oui Non

3-BIOLOGIE :

Numération Formule Sanguine :

Hb :

Hcte :

VGM :

CCMH :

GB :

Plqtte :

Electrophorèse de l'hémoglobine :

Hb A :

Hb A2 :

Hb S :

Hb F :

Autres :

Bilan inflammatoire :

CRP :

Calcium :

Magnésium :

Latex Waller Rose :

Uricémie :

ASLO :

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes chers condisciples, je jure d'être fidèle au lois de l'honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ».

MORBIDITE ASSOCIEE AU PORTAGE DU TRAIT DREPANOCYTAIRE

Introduction: Le trait drépanocytaire (AS) est caractérisé sur le plan génétique par la présence du gène S sur un seul allèle et sur le plan électrophorétique par la présence de l'hémoglobine A (55 à 70%) et la présence de l'hémoglobine S (35 à 45%). Longtemps considéré comme asymptomatique et sans complications anémique ou ischémique, cette affirmation est aujourd'hui remise en cause du fait de la morbidité retrouvée chez les porteurs du trait drépanocytaire (PTD). Au Sénégal, toutes les études évaluant la morbidité de la drépanocytose ont porté sur les syndromes drépanocytaires majeurs. L'objectif de ce travail était d'évaluer la morbidité chez les PTD et d'identifier les facteurs de risque associés.

Patients et méthodes: Nous avons réalisé une étude prospective d'une durée de 16 mois portant sur 50 PTD. Tous les patients avaient présenté une symptomatologie douloureuse et recruté selon leur ordre d'arrivée au service d'Hématologie Clinique du CNTS de Dakar. Les données sociodémographiques étudiées étaient l'âge, le sexe, l'origine géographique, l'ethnie, le niveau d'instruction et la profession des patients. Selon la morbidité, les variables analysées étaient l'âge au diagnostic, l'âge de survenue des premières manifestations cliniques, la période entre le diagnostic et l'apparition des premières manifestations cliniques, les circonstances de découvertes, le mode de vie et les complications. Les données biologiques étaient l'héogramme, le dosage des ASLO, de la CRP, du Latex Waller rose, de la calcémie, de la magnésémie et de l'uricémie. Enfin, nous avons effectué les corrélations entre la morbidité et la présence ou non d'anomalies biologiques; entre la pratique d'une activité physique régulière et les manifestations cliniques et biologiques; entre les anomalies biologiques et diverses variables telles que l'âge, le sexe et l'âge au diagnostic.

Résultats: L'âge moyen des patients était de 32 ans (12-59 ans). On notait une prédominance féminine avec un sex ratio de 0,16. Selon la profession, 80% des patients avaient une activité professionnelle et 14% étaient non scolarisés. L'âge moyen au diagnostic était de 24 ans (4 - 55 ans). Les premières manifestations cliniques étaient apparues après 20 ans pour la moitié des patients et plus de 50% des patients avaient présenté leurs premières manifestations cliniques avant l'annonce du diagnostic de la maladie. La découverte de la maladie était faite devant des douleurs ostéo-articulaires (50%), des douleurs abdominales (24%), crampes musculaires (4%), l'ostéonécrose de la tête fémorale (6%) et fortuite (30%). Les patients qui pratiquaient une activité physique régulière représentaient 14%. Les signes fonctionnels les plus fréquents étaient les douleurs ostéo-articulaires (88%), les céphalées (86%), les crampes musculaires (70%). Le siège des douleurs ostéo-articulaires était plus articulaire qu'osseux. Les complications retrouvées étaient l'anémie (14%), l'ostéonécrose de la tête fémorale (6%) et l'hématurie macroscopique (4%). Concernant les données biologiques, 34% des patients avaient un bilan biologique anormal. On ne notait pas de corrélation statistiquement significative entre la survenue de douleurs ostéo-articulaires et les anomalies biologiques telles que l'hypocalcémie, l'hypercalcémie, l'hypermagnésémie, l'hypomagnésémie ou l'hyperuricémie. De même, on ne notait aucune différence statistiquement significative entre le groupe des sujets pratiquant une activité physique et ceux qui n'en pratiquaient pas.

Conclusion: Ces résultats montrent que les symptômes présentés par les PTD sont dominés par des manifestations douloureuses, que cette morbidité n'était pas secondaire aux perturbations biologiques inflammatoires ou métaboliques étudiées et que l'activité physique ne l'influçait pas.

Mots clés: Porteur du trait drépanocytaire, morbidité, calcémie, magnésémie, Latex Waller Rose

E-mail: yannicksoubeiga@yahoo.fr