

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE: RAPPELS	
I. RAPPEL THEORIQUE SUR LA DREPANOCYTOSE.....	3
I.1. Définition.....	3
I.2. Épidémiologie.....	4
I.3. Physiopathologie.....	5
I.4. Mode de transmission génétique de la drépanocytose.....	6
I.5. Diagnostic.....	6
I.5.1. Clinique.....	6
I.5.1.1. Drépanocytose hétérozygote: AS.....	6
I.5.1.2. Maladie drépanocytaire.....	6
I.5.1.2.1. Circonstance de diagnostic.....	6
I.5.1.2.2. Complications aiguës.....	7
I.5.1.2.3. Complications chroniques.....	9
I.5.2. Biologies.....	10
I.5.2.1. Examen du frottis sanguin.....	10
I.5.2.2. Test d'Emmel ou test de falcification des hématies.....	10
I.5.2.3. Test d'Itano ou test de solubilité.....	11
I.5.2.4. Electrophorèse d'hémoglobine.....	12
I.5.2.5. Bilan d'extension.....	12
I.5.2.5.1. Hémogramme.....	12

I.5.2.5.2. Bilan de l'hémolyse.....	12
I.5.2.5.3. Médullogramme.....	13
I.6. Prise en charge des maladies drépanocytaires.....	13
I.6.1. Prévention des crises drépanocytaires.....	13
I.6.2. Traitement des crises drépanocytaires.....	14
I.6.2.1. Crise drépanocytaire bénigne: Traitement en ambulatoire.....	14
I.6.2.2. Crise drépanocytaire plus importante.....	14
I.6.2.3. Traitement actuel.....	15
I.7. Suivi des patients drépanocytaires.....	15
I.7.1. Surveillance clinique.....	15
I.7.2. Surveillance paraclinique.....	15
I.8. Pronostic des patients drépanocytaires.....	16
I.8.1. Forme hétérozygote.....	16
I.8.2. Forme homozygote.....	16
II. RAPPEL THEORIQUE SUR L'ERYTHROPOIESE.....	17
II.1. Définition.....	17
II.2. Les différentes étapes de l'érythropoïèse.....	17
II.3. Régulation de l'érythropoïèse.....	19
II.3.1. Régulation positive de l'érythropoïèse.....	19
II.3.1.1. Les principales cytokines qui régulent positivement l'érythropoïèse.....	19
II.3.1.2. Les différentes voies de régulation positive de l'érythropoïèse.....	20
II.3.2. Régulation négative de l'érythropoïèse.....	21

DEUXIEME PARTIE: METHODES ET RESULTATS

I. METHODES.....	23
I.1. Cadre d'étude.....	23
I.2. Type d'étude.....	23
I.3. Durée et période d'étude.....	23
I.4. Population d'étude.....	23
I.4.1. Critères d'inclusion.....	23
I.4.2. Critères d'exclusion.....	23
I.4.3. Mode d'échantillonnage.....	24
I.5. Limites de l'étude.....	24
I.6. Paramètres analysés.....	24
I.6.1. Les données épidémiologiques: âge, sexe.....	24
I.6.2. Les données biologiques.....	24
I.6.2.1. Hémogramme.....	24
I.6.2.1.1. Principe.....	24
I.6.2.1.2 Méthode.....	25
I.6.2.1.3. Valeur de référence des quelques paramètres de l'hémogramme utilisé dans cette étude.....	26
I.6.2.1.3.1. Hémoglobine.....	26
I.6.2.1.3.2. Volume globulaire moyen (VGM).....	28
I.6.2.1.3.3. La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).....	28
I.6.2.1.3.4. Taux des réticulocytes.....	28
I.6.2.2. Electrophorèse de l'hémoglobine.....	32

I.6.3. Traitement utilisée: acide folique et/ou hydroxyurée.....	33
I.7. Méthode de recueil des données.....	34
I.8. Traitement des données.....	34
I.9. Les considérations éthiques.....	34
II. RESULTATS.....	35
II.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE.....	35
II.1.1. Genre des patients	35
II.1.2. Age des patients.....	36
II.1.3. Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et du genre.....	37
II.1.4. Répartition de la population selon le statut génétique.....	38
II.2. REPARTITION DE L'ANEMIE SELON LES CONSTANTES ERYTHROCYTAIRES.....	39
II.2.1. Selon le volume globulaire moyen (VGM).....	39
II.2.2. Selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).....	40
II.3. LE TAUX D'HEMOGLOBINE SELON LE DEGRE DE L'ANEMIE, L'AGE, LE SEXE ET LE STATUT GENETIQUE.....	41
II.3.1. Répartition des patients selon le degré d'anémie.....	41
II.3.2. Le taux d'hémoglobine des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie.....	42
II.3.3. Le taux d'hémoglobine du patient masculin hétérozygote selon le degré de l'anémie.....	43
II.3.4. Le taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie.....	44
II.3.5. Le taux d'hémoglobine des patients féminins hétérozygotes selon le degré de l'anémie.....	45

II.3.6. Le taux d'hémoglobine des patients masculins homozygotes selon l'âge.....	46
II.3.7. Le taux d'hémoglobine du patient masculin hétérozygote selon l'âge.....	47
II.3.8. Le taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes selon l'âge.....	48
II.3.9. Le taux d'hémoglobine des patients féminins hétérozygotes selon l'âge.....	49
II.4. LE TAUX DES RETICULOCYTES DES PATIENTS SELON LE TAUX D'HEMOGLOBINE, L'AGE, LE SEXE ET LE STATUT GENETIQUE.....	50
II.4.1. Valeurs moyennes des réticulocytes des patients selon le statut génétique.....	50
II.4.2. Le taux des réticulocytes des patients selon l'âge, le sexe, le taux d'hémoglobine et le statut génétique.....	51
II.4.2.1. Le taux des réticulocytes des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie.....	51
II.4.2.2. Le taux des réticulocytes du genre masculin hétérozygote selon le degré de l'anémie.....	52
II.4.2.3. Le taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie.....	53
II.4.2.4. Le taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes selon le degré de l'anémie.....	54
II.4.2.5. Le taux des réticulocytes des patients masculin homozygotes selon l'âge.....	55
II.4.2.6. Le taux des réticulocytes du patient du genre masculin hétérozygote selon l'âge.....	56
II.4.2.7. Le taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon l'âge	57

II.4.2.8. Le taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes selon l'âge.....	58
II.5. REPARTITION DE LA POPULATION SELON LES TRAITEMENTS PAR HYDROXYUREE ET/OU ACIDE FOLIQUE.....	59
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION	
DISCUSSION.....	60
CONCLUSION.....	72
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Classification selon le degré d'anémie.....	27
Tableau II : Le taux des réticulocytes en fonction du taux de l'hémoglobine.....	32
Tableau III : Répartition de la population selon le tranche d'âge.....	36
Tableau IV : Répartition des patients selon le degré d'anémie.....	41
Tableau V : Le taux d'hémoglobine des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie.....	42
Tableau VI : Le taux d'hémoglobine du genre masculin hétérozygote selon le degré de l'anémie.....	43
Tableau VII : Le taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie.....	44
Tableau VIII : Le taux d'hémoglobine des patients féminins hétérozygotes selon le degré de l'anémie.....	45
Tableau IX : Le taux d'hémoglobine du patient masculin hétérozygote en fonction de l'âge.....	47
Tableau X : Le taux d'hémoglobine des patients féminins hétérozygotes en fonction de l'âge.....	49
Tableau XI : Valeur moyenne des réticulocytes des patients selon le statut génétique.....	50
Tableau XII : Le taux des réticulocytes du genre masculin hétérozygote selon le degré de l'anémie.....	52
Tableau XIII : Le taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes selon le degré de l'anémie.....	54
Tableau XIV : Taux des réticulocytes du patient du genre masculin hétérozygote selon l'âge.....	56

Tableau XV : Taux des réticulocytes des patients féminins
hétérozygotes selon l'âge.....58

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Structure de l'hémoglobine.....	4
Figure 2 : Examen du frottis sanguin.....	10
Figure 3 : Falciformation des hématies en milieu pauvre en oxygène.....	11
Figure 4 : Lecture des résultats du test d'Itano.....	11
Figure 5 : Automate pour analyse hématologique (ABX Pentra 80 ®).....	26
Figure 6 : Réalisation d'un frottis mince.....	30
Figure 7 : Frottis sanguin après coloration au bleu de crésyl brillant à 10 %.....	30
Figure 8 : Aspect schématique de l'électrophorèse de l'Hb au cours de l'hémoglobinose S.....	33
Figure 9 : Genre des patients	35
Figure 10 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et du genre.....	37
Figure 11 : Répartition de la population selon le statut génétique.....	38
Figure 12 : Répartition de l'anémie selon le VGM.....	39
Figure 13 : Répartition de l'anémie selon la TCMH.....	40
Figure 14 : Le taux d'hémoglobine des patients masculins homozygotes selon l'âge.....	46
Figure 15 : Taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes selon l'âge.....	48
Figure 16 : Taux des réticulocytes des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie.....	51
Figure 17 : Taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie.....	53

Figure 18 : Taux des réticulocytes des patients masculins homozygotes selon l'âge.....	55
Figure 19 : Taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon l'âge.....	57
Figure 20 : Répartition de la population selon leur traitement reçu.....	59

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SIGLES

ALAT:	Alanine aminotransférase
ARN:	acide ribonucléique
AS:	hétérozygotes AS
ASAT:	Aspartate aminotransférase
BFU-E:	Burst Forming Unit-Erythroid
CCMH:	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-E:	Colony Forming unit-Erythroid
CFU-GEMM:	Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythroid, Macrophage,
CHUA/HJRA:	Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona
CSH:	cellule souche hématopoïétique
dl:	décilitre
ECBU:	examen cytobactériologique des urines
EDTA:	Sel cacique de l'acide Ethylène Diaminotétraacétique
Epo:	Érythropoïétine
fL:	femtolitre
γ GT:	gamma glutamyl transférase
g:	gramme
G:	giga
G6PD:	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
Hb:	hémoglobine
Hte:	hématocrite

J:	jour
Kg:	kilogramme
l:	litre
LDH:	Lacticodéshydrogènase
mg:	milligramme
n:	nombre
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
PEV:	Programme élargi de vaccination
pg	picogramme
Ret:	réticulocytes
Rh:	rhesus
SCF:	Stem cell Factor
TCMH:	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
UI:	unité internationale
UPFRH:	Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie
VGM:	volume globulaire moyen
α:	alpha
β:	beta
μm:	micromètre
<:	inférieur
>:	supérieur
%:	pourcent
±:	plus ou moins
°C:	degré Celsius

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive due à une mutation du sixième codon de la chaîne beta de l'hémoglobine. Lorsque la saturation en oxygène diminue, cette molécule d'hémoglobine anormale a la propriété de polymériser pour former des fibres intracellulaires qui déforment le globule rouge. La modification structurale de l'hématie entraîne sa perte d'élasticité. Il est ainsi plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal, entraînant une anémie hémolytique.

C'est la plus fréquente des hémoglobinopathies. Chaque année, sa forme grave est responsable de 10 000 décès d'enfants sur le continent africain [1].

A Madagascar, la prévalence de la drépanocytose est estimée à 10 % surtout dans le Sud Est de l'Île où elle atteint jusqu'à 18, 5 % [2].

Chez les drépanocytaires, une grande variabilité biologique surtout hématologique est observée selon l'âge, le sexe et le statut génétique des patients [3, 4].

Au cours de cette maladie, le déficit en globule rouge induit une accélération de l'érithropoïèse qui est caractérisé par une hyper-réticulocytose circulante témoignant de l'origine périphérique de l'hémolyse. Autrement dit, la connaissance de taux des réticulocytes circulante est nécessaire pour déterminer la capacité de l'organisme à régénérer les hématies détruites au cours de la drépanocytose [5].

A notre connaissance, jusqu'à maintenant, c'est une première étude concernant l'évolution de l'érithropoïèse chez les patients drépanocytaires à Madagascar.

Notre objectif principal est de décrire l'évolution de taux des réticulocytes des patients drépanocytaires dans le service d'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie (UPFRH) au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUA/HJRA).

L'objectif secondaire consiste à décrire les caractéristiques de l'anémie des patients drépanocytaires. Afin d'atteindre ces objectifs, notre étude se divise en trois parties:

- La première partie de ce travail consiste à un rappel théorique sur la drépanocytose et l'érithropoïèse.

- dans la deuxième partie nous allons parler des méthodes et résultats
- la dernière partie est réservée pour la discussion

Rapport-Gratuit.com

PREMIERE PARTIE: RAPPELS

I. RAPPEL THEORIQUE SUR LA DREPANOCYTOSE

I.1. Définition:

La drépanocytose vient du mot grec drepanos qui veux dire fauille, également appelée anémie à cellules falciformes. C'est une maladie génétique due à une anomalie de l'hémoglobine ayant été hérité soit du père ou soit de la mère et on parle d'hétérozygote soit des deux et on parle d'homозygote. Cette maladie est caractérisée par une mutation du sixième codon du gène β de la globine, situé à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11, aboutissant à la production d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (Hb S) [6-8].

En effet, on définit dans la structure de l'hémoglobine:

Une structure primaire formée de 4 sous unités identiques 2 à 2 en fonction du nombre et des acides aminés. La nature des chaînes de globine présentes au sein de la molécule d'hémoglobine détermine le nom de l'hémoglobine: Hb A ou A1, Hb A2, et Hb F;

Une structure secondaire où les chaînes de globine sont repliées sur elles-mêmes pour former une structure globulaire compacte formée de 8 segments hélicoïdaux A.B.C.D.E.F.G.H;

Une structure tertiaire réalisant une forme globulaire dans laquelle la poche de l'hème est proche de la surface, entre les hélices E et F;

Une structure quaternaire qui correspond à l'assemblage des 4 sous-unités structurales.

La figure 1 représente la structure de l'hémoglobine:

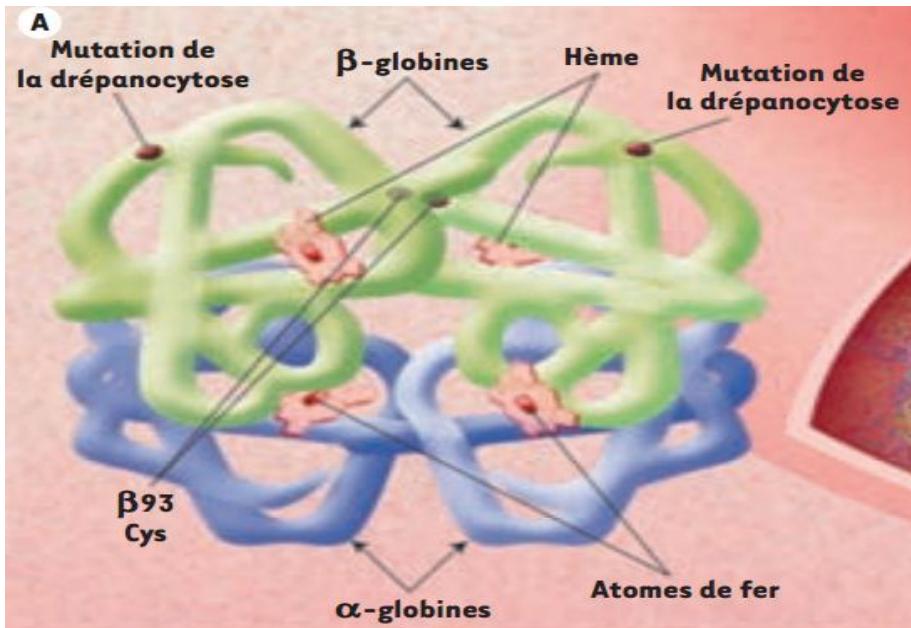


Figure 1: Structure de l'hémoglobine

Source: Labie D. NO et hemoglobinopathie. Med Sci. 2009.

Il faut préciser quelques termes cliniques au cours de l'étude de la drépanocytose. On entend par:

- Hémoglobinose S: toute présence d'hémoglobine S dans le sang (homozygote ou hétérozygote).
- Maladie drépanocytaire ou syndrome drépanocytaire majeur: l'état pathologique provoqué par l'hémoglobine S (homozygote ou double hétérozygote).
- Trait drépanocytaire: l'état d'un sujet hétérozygote (AS) non malade, qu'on appelle aussi « porteur de trait ».

I.2. Epidémiologie

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue dans le monde, trois fois plus fréquente que la mucoviscidose [9].

La population la plus atteinte par cette maladie est la population Africaine. Selon l'OMS, 70 % des cas de drépanocytose se produisent en Afrique sub-saharienne alors qu'aux Etats-Unis, 10 % de la population sont exposés par la drépanocytose [10].

En Afrique, la prévalence de la drépanocytose est variable. Les noirs africains de la ceinture sicklémique qui s'étend du 15ème parallèle de latitude nord au 20^{ème} parallèle de latitude Sud sont les plus atteints (atteignant entre 10 à 40 % de la population dans la région). La prévalence du trait drépanocytaire atteint 10 à 40 % en Afrique équatoriale. En Afrique du Nord, elle atteint 1 à 2 % de la population et moins de 1 % en Afrique du Sud. Dans les pays d'Afrique de l'Ouest tels que le Ghana et le Nigeria, la fréquence du trait est de 15 à 30 % [11].

En France, les sujets atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur seraient au nombre de 6000 à 7000 avec 250 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, surtout la région parisienne [12].

La drépanocytose est aussi répandue chez les Américains de race noire (9 % aux Etats-Unis, 12 % aux Antilles françaises). Elle s'observe également chez des sujets non mélanodermes au Moyen-Orient, en Arabie Saoudite, en Inde, en Turquie et en Grèce.

A Madagascar, la répartition géographique de la drépanocytose est très variable, la prévalence est estimée à 10 % dont la région Sud Est est la plus touchée où elle atteint jusqu'à 18,5 % [2].

I.3. Physiopathologie

La drépanocytose est une maladie génétique dans la synthèse de l'hémoglobine à transmission autosomique récessive. La mutation d'une base du triplet codant (GAG → GTG) sur le chromosome 11 aboutit à un remplacement de l'Acide glutamique par une Valine en position 6 de la chaîne de globine β qui entraîne la formation d'hémoglobine anormale appelé hémoglobine S.

Au cours d'une situation de désoxygénéation, de déshydratation, d'acidose, du stress, l'hémoglobine S se polymérise pour former des fibres intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique en fauille. Les cellules falciformées sont fragilisées et plus sensibles à l'hémolyse. En plus, les hématies déformées ne peuvent plus entrer ou sortir des vaisseaux les plus petits. Accentué par l'adhésion des réticulocytes drépanocytaires à l'endothélium vasculaire, ces phénomènes aboutissent à une stase vasculaire avec acidose et hypoxie. Ceci accroît le phénomène de polymérisation et provoque éventuellement une vaso-occlusion [13-15].

La présence d'hémoglobine fœtale est un facteur protecteur puisque celle-ci inhibe la polymérisation de l'hémoglobine S [16].

1.4. Mode de transmission génétique de la drépanocytose

L'hémoglobine S se transmet selon le mode mendélien autosomique récessif. Le résultat de croisement entre un drépanocytaire et une personne saine donne 100 % des sujets porteurs. Ainsi que le croisement entre deux porteurs de trait drépanocytaire donne 25 % des sujets sains, 25 % drépanocytaires et 50 % des porteurs. Le croisement entre deux drépanocytaires donne toujours 100 % des sujets drépanocytaires [17].

I.5. Diagnostic

I.5.1. Clinique

I.5.1.1. Drépanocytose hétérozygote

Chez les porteurs du trait, il n'y a pas de signe clinique visible, mise à part tout au plus une faible anémie. Les crises drépanocytaires ne surviennent qu'en cas d'hypoxémie sévère ou d'une coexistence avec une autre anomalie de l'hémoglobine, il en résulte un hétérozygote composite. Parmi ces formes, on peut citer: HbS / béta-thalassémie, HbS / D-Punjab, HbS / C, HbS / O-Arab [8, 18].

I.5.1.2. Maladie drépanocytaire

I.5.1.2.1. Circonstances de diagnostic

L'état basal est caractérisé par le triade: pâleur, ictere, splénomégalie modérée avant l'âge de 5ans. Puis l'atrophie progressive de la rate par des micro-infarctus répétés fait disparaître la splénomégalie. On observe aussi un oedème des mains et des pieds avec dactylite.

Normalement les drépanocytaires ont:

- une croissance staturo-pondérale normale. Mais les sujets drépanocytaires sont volontiers maigres. Dans la zone tropicale, les états parentaux associés sont responsables du retard du développement staturo-pondéral;
- une puberté qui se fait de façon satisfaisante, avec un retard modéré par rapport à la population générale du même âge;

- une fertilité normale chez les adultes.

Les manifestations cliniques sont très polymorphes parfois trompeuses, variables d'un sujet à l'autre. Elles évoluent par des crises paroxystiques à l'occasion des circonstances favorisantes. Elles sont dominées par des complications aiguës et des complications chroniques.

I.5.1.2.2. Complications aiguës

- **Crises vaso-occlusives**

Ce sont des crises douloureuses, le plus souvent fébriles, liées à des infarctus osseux et viscéraux. Elles sont spontanées ou provoquées par divers facteurs favorisants. Elles peuvent être localisées ou plurifocales, d'intensité variable.

Il y a trois types des crises vaso-occlusives:

- **Grande crise drépanocytaire**

C'est une crise douloureuse généralisée intense à type de broiement, d'écrasement, de déchirement de tout le corps. Elle s'associe volontiers à une agitation, une prostration et même à un état de choc ou une sensation de mort imminente [19-21].

- **Crises ostéo-articulaires**

Elles sont plus fréquentes chez les malgaches. Elles simulent tantôt une crise de rhumatisme articulaire aigu, tantôt une crise d'ostéomyélite avec des signes inflammatoires souvent évidents. Elles siègent surtout aux grosses articulations et aux extrémités, mais elles peuvent atteindre la diaphyse. Elles sont évocatrices si les signes inflammatoires se localisent à un niveau sus jacent au point douloureux initial [22].

Chez les nourrissons, la localisation aux extrémités réalise un syndrome « pieds mains » très caractéristique avec dactylite. Chez l'enfant et l'adulte, des douleurs osseuses à localisation multiples sont plus fréquentes et récidivantes. Il s'agit de douleurs intolérables, souvent très diffuses, violentes [19, 22, 23].

- **Crises abdominales**

Elles sont liées à une thrombose viscérale et revêtent volontiers un aspect pseudo-chirurgical (pseudo-appendiculaire, pseudo-péritonéal, pseudo-grossesse extra utérine).

Elles sont difficiles à reconnaître lorsqu'elles sont isolées. Leur diagnostic étiologique est facile si elles sont accompagnées de crises articulaires [20].

- Autres accidents vaso-occlusifs

Certains accidents vaso-occlusifs sont particulièrement graves et imposent une hospitalisation d'urgence:

- Les crises de séquestration splénique ne surviennent que chez le petit enfant avant l'installation de l'asplénie fonctionnelle due à l'infarctus splénique. Elles sont caractérisées par une majoration aiguë de l'anémie liée à une augmentation brutale de la rate, gorgée de sang [21].

- Les accidents vasculaires cérébraux, liés à des thromboses complètes ou partielles des vaisseaux cérébraux. Ils sont plus fréquents chez l'enfant et responsables d'une hémiplégie, aphasicie, atteinte du nerf crânien, amaurose et épistaxis [16, 24].

- Les syndromes thoraciques aigus, liés à des infarctus pulmonaires menaçant rapidement le pronostic vital. Ils peuvent contribuer au développement d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'une infection respiratoire chronique [25].

- Le priapisme, peut survenir dès la fin de la première décennie. Il est lié à une congestion douloureuse des corps caverneux. Il se manifeste par une érection douloureuse prolongée pouvant se solder par une impuissance ultérieure [26].

● Infections bactériennes

En Afrique, les infections constituent souvent le premier signe de la maladie. Elles sont responsables d'une morbidité importante et de mortalité précoce dans l'enfance. L'asplénie fonctionnelle précoce, succédant à des infarctus spléniques répétés, joue un rôle favorisant. Les pneumopathies, les méningites et septicémies à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* sont les plus fréquentes et les plus graves. Les ostéomyélites, volontiers plurifocales et extensives sont dues à des salmonelles mineurs ou aux staphylocoques dorés. On note également les infections urinaires, dont les germes en cause sont: *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* [27-29].

• Aggravation de l'anémie

Elle peut être due à une:

- accentuation de l'hémolyse par toute infection intercurrente et toute crise vaso-occlusive ou par déficit en G6PD associé. Ces crises hémolytiques sont rarement isolées. Elles accompagnent souvent une crise douloureuse. Elles sont alors l'apanage des formes précoces et graves. Il s'agit en général d'un ictère hémolytique franc, généralisé, accompagné d'une anémie aiguë nécessitant une transfusion sanguine d'urgence. La splénomégalie est beaucoup plus nette chez l'enfant que chez l'adolescent et l'adulte [30, 31].

- crise de séquestration splénique chez le petit enfant,
- érythroblastopénie aiguë transitoire, liée à l'infection à parvovirus B19.

I.5.1.2.3. Complications chroniques

Elles se voient le plus souvent chez l'adulte. Les séquelles définitives et diverses altérations dues aux accidents ischémiques sont observables:

- Cardio-pulmonaires: hypertension artérielle pulmonaire, cardiomyopathie ischémique, cardiomégalie liée à l'anémie chronique [32].
- Hépatobiliaires: lithiases pigmentaires et ses complications, cirrhose, hépatites virales chroniques post-transfusionnelles, insuffisance hépatique.
- Rénales: atteinte tubulaire distale, glomérulosclérose, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique due aux infections urinaires à répétition, hématuries macroscopiques en rapport avec une nécrose papillaire.
- Endocriniannes et nutritionnelles: hypothyroïdie, retard de croissance et pubertaire [33].
- Neurologiques et sensorielles: rétinopathies prolifératives, voire cécité, surdité, déficits moteurs, comitiatilité [34].
- Ostéo-articulaires: ulcères de la jambe, ostéonécrose des têtes fémorales et humérales, arthrites aseptiques (genoux), foyers d'ostéomyélite chronique, destruction de cartilage de croissance, troubles statiques et risque de complications vaso-occlusives aiguës (os longs, os plats).

I.5.2. Biologie

I.5.2.1. Examen du frottis sanguin

Il révèle la présence d'hématies en forme de "faucille" ou drépanocytes, caractéristiques de la maladie. Il montre également quelques corps de Jolly (témoins de la faible fonctionnalité de la rate), des hématies en cible, une anisopoïkilocytose et une érythroblastose [35].

La figure 2 représente l'examen du frottis sanguin au microscope optique montrant la présence des drépanocytes:

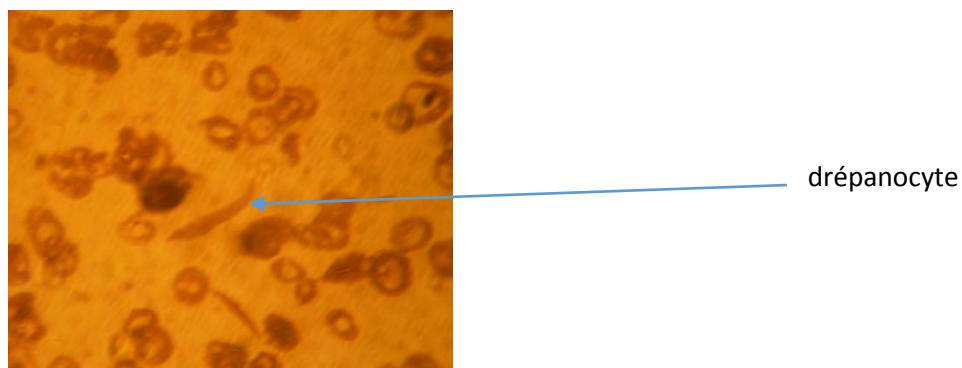


Figure 2: Examen du frottis sanguin montrant des drépanocytes

Source: UPFRH, 2012

I.5.2.2. Test d'Emmel ou test de falcification des hématies

Le test consiste à déclencher la falcification des hématies, soit en rajoutant du métabisulfite de Sodium à 2 % au sang du malade soit en créant de façon artificielle une atmosphère pauvre en oxygène.

On observe une modification conformationnelle des hématies qui prennent progressivement la forme typique en "faucille" que nous trouvons dans la figure 3 [36].

Il permet d'affirmer l'existence de l'hémoglobine S lorsqu'il est positif (hématies en forme de faucille), mais ne permet pas de différencier l'état homozygote (SS) de l'hétérozygote (AS) [37].

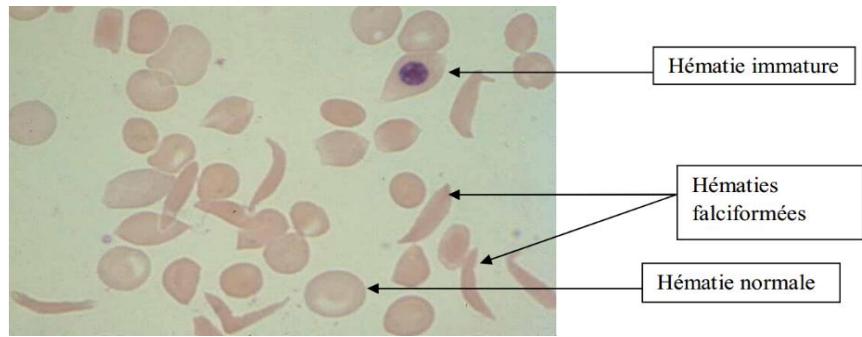


Figure 3: Falcification des hématies en milieu pauvre en oxygène

Source: UPFRH, 2009

I.5.2.3. Test d'Itano ou test de solubilité

Il atteste la faible solubilité de l'hémoglobine S à l'état désoxygéné. L'hémoglobine S est la seule à se précipiter en milieu réducteur à forte concentration saline. La turbidité de la solution est proportionnelle à la quantité d'hémoglobine S [19].

La figure 4 montre les résultats du test d'Itano:

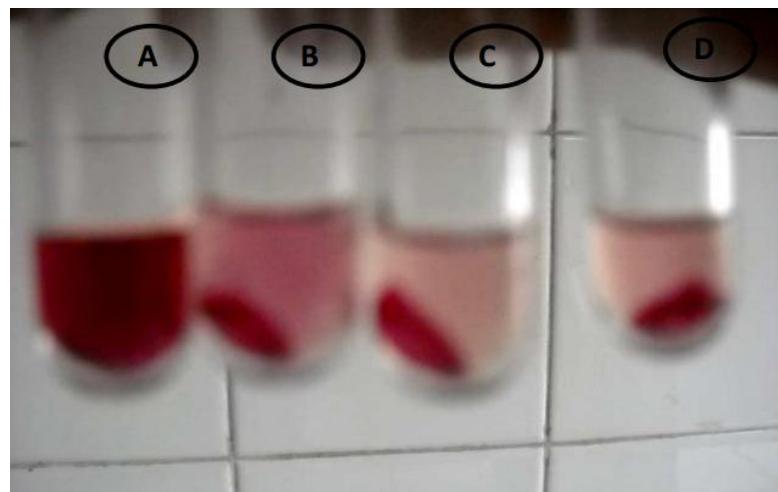


Figure 4: Lecture des résultats du test d'Itano

Source: UPFRH, 2009

A: sujet sain - absence de précipitation des hématies

B: sujet hétérozygote AS - précipitation partielle des hématies

C et D : sujet homozygote SS - précipitation totale des hématies

I.5.2.4. Electrophorèse d'hémoglobine

L'électrophorèse d'hémoglobine est l'examen le plus spécifique pour poser le diagnostic de la drépanocytose. C'est l'examen clé qui permet de différencier les formes homozygotes des formes hétérozygotes avec précision des pourcentages respectifs des différents types d'hémoglobine [16].

I.5.2.5. Bilan d'extension

I.5.2.5.1. Hémogramme

Il comporte une étude quantitative et qualitative des cellules sanguines

Chez l'homozygote SS, l'état basal est caractérisé par:

- une anémie normocytaire normochrome avec un taux d'hémoglobine autour de 60 à 100 g/l. Pour chaque patient, il est important de connaître le taux d'hémoglobine basale afin d'évaluer les variations ultérieures;
- un taux de réticulocytes très élevé, environ 140 à 200 G/l, sauf en cas d'érythroblastopénie. Il témoigne d'une hyper hémolyse compensée, souvent une érythroblastose;
- une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile: 15 à 20 G/l, en absence d'infection;
- des plaquettes normaux: 150 à 500 G/l;

Chez l'hétérozygote AS, l'hémogramme et la morphologie des globules rouges sont souvent normaux [38].

I.5.2.5.2. Bilan de l'hémolyse

- La bilirubinémie libre est augmentée.
- L'haptoglobine est effondrée.
- Le fer sérique et la saturation de la sidérophiline sont élevés.
- Le plasma est fortement ictérique [19, 37].
- LDH élevées

I.5.2.5.3. Médulogramme

Il montre une érythroblastose massive avec des formes jeunes et souvent une mégaloblastose (carence en folate associée) [19, 37].

I.6. Prise en charge des maladies drépanocytaires

I.6.1. Prévention des crises drépanocytaires

Les mesures préventives basées sur l'éducation du patient et de sa famille sont primordiales. Il consiste à prévenir la falcification des hématies:

- boire fréquemment,
- bien aérer les pièces,
- porter des vêtements amples,
- éviter la fatigue, la prise de toxiques comme alcool, tabac, stupéfiants, excitants, la variation importante de température ou d'altitude plus de 1500 mètres,
- assurer une alimentation correcte ou ajouter une supplémentation médicamenteuse per os en acide folique (1 à 5 mg/j) [39, 40],
- prévenir et traiter les infections, surtout respiratoires par une antibiothérapie préventive jusqu'à l'âge de 8 ans avec une prise quotidienne d'ORACILLINE à la dose de 100 000 UI/Kg/j pour les enfants de moins de 10 Kg et de 50 000 UI/Kg/j de 10 à 40 Kg. Elle est à renforcer en cas d'acte thérapeutique agressif comme l'extraction dentaire [39, 40],
- faire une vaccination correcte et à jour selon le PEV mais aussi en ajoutant les autres vaccins (anti-pneumococcique, antigrippal, anti-haemophilus, ...), une chimioprophylaxie anti-palustre, un déparasitage systématique régulier [41, 42],
- surveiller régulièrement l'état de santé du malade.

I.6.2. Traitement des crises drépanocytaires

I.6.2.1. Crise drépanocytaire bénigne: Traitement en ambulatoire

- Des boissons plus abondantes qu'à l'habitude sont recommandées dès la survenue d'une crise douloureuse. L'application du froid sur la zone douloureuse est contre indiquée. Il est recommandé de faire: une première prise de PARACETAMOL per os (30 mg/Kg ou 1g chez l'adolescent de plus de 12 ans). Si cette première prise est efficace, elle est à renouveler à moitié dose toutes les 4 à 6 heures [19,43].

- En cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, l'ibuprofène est associé au paracétamol. Si la première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 à 8 heures. Cependant, il faut éviter l'Ibuprofène en cas de douleur abdominale, utiliser plutôt le phloroglucinol (Spasfon*) et/ou tiémonium (Visceralgine*) en lyophilisat per os [19].

- En cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes ou en cas de douleurs intenses d'emblée, associer Codéine par voie orale (0,5 à 1 mg / Kg / dose jusqu'à 30 mg) ou Tramadol. Si la première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures [19, 29].

- En cas d'échec de ces tentatives, l'hospitalisation sera indiquée.
- Repos au chaud et au calme, prolongé trois jours après la fin de crise [44].

I.6.2.2. Crise drépanocytaire plus importante:

Une hospitalisation est indiquée pour une prise en charge rapide et pour prévenir les complications:

- Repos au chaud et au calme [45].
- La lutte contre la douleur procède par étapes: des antalgiques de grade I aux dérivés morphiniques (par voie orale ou intraveineuse), en se basant sur une évaluation très rapprochée à l'aide d'échelles de la douleur adaptées à l'âge [45].
- Hyperhydratation per os ou par voie veineuse si le patient n'est pas capable de boire suffisamment, basée sur l'ionogramme [46].
- exsanguino-transfusion: pour les patients présentant une anémie aigue.

- Traiter les causes déclenchant:
 - Pneumopathies: en première intention une antibiothérapie anti-pneumococcique par amoxicilline, secondairement associée à un macrolide.
 - Ostéomyelites: on réalise les examens bactériologiques et radiologiques avant toute antibiothérapie; l'antibiotique sera adaptée selon l'antibiogramme.
 - Hypoxémie: oxygénothérapie.

I.6.2.3. Traitement actuel

- Réactivation de la synthèse de l'hémoglobine fœtale par l'hydroxyurée (Hydrea*) pour traiter les crises douloureuses et les séquelles des complications chroniques [15, 47].
- Transplantation de moelle allogénique: la seule thérapeutique curative de la drépanocytose, nécessitant un donneur dans la fratrie (hétérozygote ou indemne) [48, 49].

I.7. Suivi des patients drépanocytaires

I.7.1. Surveillance clinique

- Il faut vérifier: pâleur, ictere, hépato-splénomégalie, priapisme.
- il faut vérifier les vaccinations: le vaccin anti-pneumococcique (Pneumo 23®); vaccin anti-méningocoque B; le vaccin anti-hépatite B (Engerix B®), le vaccin contre l'hépatite A, la fièvre typhoïde, la fièvre jaune, surtout en cas de voyage, le vaccin antigrippal [50].

I.7.2. Surveillance paraclinique

- un hémogramme tous les six mois avec numération des réticulocytes.
- Dosage de LDH plasmatique: son augmentation avec diminution des réticulocytes fait craindre une nécrose médullaire étendue.
- le groupe sanguin phénotypé élargi (Rh, Kell, Kidd, Duffy, ...).
- un bilan martial: le dosage périodique est nécessaire surtout chez le nourrisson pour dépister une carence martiale associée mais surtout une surcharge en fer.

- dosage d'haptoglobine: effondrée en cas d'hémolyse.
- un bilan hépatique: transaminases sériques (ASAT, ALAT), gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubinémie totale et conjuguée.
- un bilan rénal: ionogramme sanguin, créatininémie, calcémie, phosphorémie, protidémie, bandelettes urinaires (protéinurie, hématurie).
- Electrophorèse d'hémoglobine: pour suivre l'efficacité thérapeutique de l'hydroxyurée (Hydrea*) éventuellement.
- examen bactériologique: examen cytobactériologique des urines (ECBU), hémocultures.
- Imagerie: pour rechercher les complications chroniques (échographie abdominale, échographie cardiaque, doppler transcrânien).
- autres: examen ophtalmologique, explorations fonctionnelles respiratoires [50].

I.8. Pronostic de la drépanocytose:

I.8.1. Forme hétérozygote

Les patients porteurs du trait ont une espérance de vie identique au sujet normal [51].

I.8.2. Forme homozygote

Les patients drépanocytaires sont exposés à des nombreuses complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le pronostic est sévère surtout pour les formes homozygotes SS [52].

Dans les pays développés, la prise en charge précoce, le suivi médical régulier, le traitement d'entretien, la vaccination améliorent considérablement le pronostic de la drépanocytose homozygote permettant à tous les enfants drépanocytaires d'atteindre l'âge adulte. Aux Etats-Unis d'Amérique, la survie médiane a été estimée en 1994 à 42 ans pour l'homme et 48 ans pour la femme. En Jamaïque, des chiffres comparables publiés en 2001 donnaient 53 ans pour l'homme et 58,5 ans pour la femme [53, 54].

Dans les pays en voie de développement, la mortalité reste élevée à cause des difficultés de prise en charge des enfants drépanocytaires. En Afrique noire, un enfant homozygote SS sur 2 décède avant l'âge de 5 ans et seulement 1 sur 10 parvient à l'âge adulte. La séquestration splénique aiguë est la cause le plus responsable de la mortalité de ces enfants [30, 55].

II. RAPPEL THEORIQUE SUR L'ERYTHROPOIESE

II.1. Définition

C'est la partie de l'hématopoïèse regroupant les mécanismes physiologiques qui concourent à la formation des érythrocytes.

II.2. Les différentes étapes de l'érythropoïèse

- Les cellules souches

Toutes les cellules sanguines sont issues d'une seule et même cellule multipotente appelée cellule souche hématopoïétique (CSH) située dans la moelle osseuse. Cette CSH a deux propriétés essentielles: l'auto-renouvellement et la différenciation [56, 57].

- Les progéniteurs

Au cours de l'érythropoïèse, le CSH se différencie d'abord vers le compartiment myéloïde. Les cellules issues de cette différenciation sont appelés progéniteurs.

- Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythroid, Macrophage (CFU-GEMM): c'est un progéniteur myéloïde multipotent à l'origine des colonies mégacaryocytaires, granulo-monocytaires et érythroïdes. C'est le progéniteur multipotent le plus immature qui peut donner naissance à tous les progéniteurs engagés de la différenciation myéloïde. La CFU-GEMM ne représente que 0.01 % des cellules médullaires.

- Colony Forming Unit–Megacaryocyte (BFU-E/Mk): c'est un progéniteur possédant la double potentialité érythroïde et mégacaryocytaire.

- Burst Forming Unit-Erythroid immature (BFU-E immature): c'est le premier progéniteur irréversiblement engagé dans la lignée érythroïde. Il est dépendant du Stem cell Factor (SCF) et d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques pour leur prolifération et leur différenciation.

- Burst Forming Unit-Erythroid mature (BFU-E mature)
- Colony Forming unit-Erythroid (CFU-E): ce sont les progéniteurs les plus matures qui, en 7 jours de culture en méthylcellulose en présence d'Erythropoïétine, vont donner de petites colonies d'érythroblastes [58].

- **Les précurseurs érythroides**

C'est l'ensemble des modifications morphologiques et fonctionnelles à partir d'un CFU-E jusqu'à la production de globules rouges matures. Les cellules erythroides sont appelées précurseur à partir du stade pro-érythroblaste jusqu'à l'érythroblaste acidophile.

Au fur et à mesure de leur différenciation, les cellules diminuent de taille, leur chromatine se condense, le noyau devient pycnotique et est expulsé par bourgeonnement de la membrane plasmique. Les érythroblastes produits par mitoses successives peuvent être morphologiquement identifiables et apparaissent selon l'ordre ontogénique suivant [59]:

- Le proérythroblaste: cellule arrondie (20-25 µm de diamètre) avec rapport nucléo-cytoplasmique élevée, noyau arrondie; chromatine fine, nucléole nets. Le cytoplasme est bleu foncé à cause de sa richesse en ARN.
- Les érythroblastes basophiles: cellule arrondie (14-18 µm de diamètre) avec noyau arrondie, chromatine motté en rayon de roue, cytoplasme basophile.
- Les érythroblastes polychromatophiles: ce sont des cellules de petite taille (12-15 µm de diamètre) avec noyau réduit rond, la chromatine se condense plus nettement, le cytoplasme devient gris-bleu du à la présence simultanée d'ARN et d'hémoglobine.
- Les érythroblastes acidophiles: les cellules deviennent de plus en plus petites de diamètre (8 à 10 µm) avec noyau rond et petit. Le cytoplasme a presque la couleur d'une hématie [60].
- Les réticulocytes:

Dans un premier temps, l'énucléation est une étape indispensable à sa maturation. Au cours de cette énucléation, la membrane plasmique entoure le noyau et

forme des extensions qui le relient à la cellule érythroïde. Une fois indépendant, le pyrénocyte (noyau nu après énucléation) est phagocyté par les macrophages.

Ensuite, il va perdre tous ces organelles (mitochondries et ribosomes). En conditions physiologiques, les réticulocytes éliminent leurs mitochondries par autophagie et exocytose.

Enfin, le réticulocyte va perdre sa forme irrégulière et sa rigidité, pour prendre une forme discoïde biconcave, devenir plus souple et diminuer de taille, afin de mieux se faufiler dans les vaisseaux sanguins et les capillaires les plus fins. Ces changements morphologiques sont dus à un réarrangement du cytosquelette associé à la membrane plasmique, ainsi qu'à l'expression différentielle de protéines membranaires [59].

Les réticulocytes néoformés restent 48 heures dans la moelle osseuse puis gagnent le sang périphérique par les sinusoides médullaires.

- Les érythrocytes:

C'est une cellule anucléée ayant la forme d'un disque biconcave qui a 7,5 µm de diamètre. Son cytoplasme est acidophile et il n'y a pas d'organite cellulaire à l'intérieur des érythrocytes.

II.3. Régulation de l'érythropoïèse

II.3.1. Régulation positive de l'érythropoïèse

II.3.1.1. Les principales cytokines qui régulent positivement l'érythropoïèse

- L'érythropoïétine (Epo)

C'est le facteur régulateur principal de l'érythropoïèse. L'érythropoïétine est produite principalement par les fibroblastes du cortex et de la médullaire externe rénale et ayant comme site d'action au niveau de la moelle osseuse. Son rôle principal est de stimuler la production des hématies. Cette production des globules rouges va apporter de l'oxygène dans tout l'organisme notamment au niveau rénal. La diminution de la pression artérielle en oxygène entraîne une hypersécrétion de l'érythropoïétine qui va augmenter la fabrication des globules rouges.

L'étude de la régulation de l'Epo par la teneur en oxygène a conduit à l'identification du facteur de transcription HIF. HIF est un dimère constitué de deux sous unités a et b. La sous-unité a est régulée par l'hypoxie: en normoxie, HIF-a se lie à la protéine VHL et est rapidement dégradée après ubiquitination par le protéasome; en hypoxie, HIF-a est stabilisé et peut alors se lier à la sous unité b et d'autre protéines comme p300 pour se fixer sur les HRE présents dans le promoteur de ses gènes cibles. L'érythropoïèse est aussi régulée positivement par système rénine angiotensine, IL-3, IL 6 ou négativement par d'autres facteurs comme le Transforming Growth Factor (TGF)-b, caspases [59, 61].

- **Le Stem cell Factor (SCF)**

Le SCF est aussi un facteur de croissance indispensable à l'érythropoïèse. Ce facteur de croissance est synthétisé par les cellules stromales de la moelle osseuse.

Au niveau cellulaire, le récepteur de SCF est appelé C-kit. Lorsqu'il agit sur son récepteur, il va induire des signaux intracellulaires essentiellement de survie et de prolifération sur les progéniteurs érythroïdes. Le SCF agit en synergie avec d'autres facteurs pour la prolifération comme le GM-CSF et l'interleukine-3.

En ralentissant la différenciation, il permet une expansion des progéniteurs les plus immatures ayant les potentiels prolifératifs les plus importants.

II.3.1.2. Les différentes voies de régulation positive de l'érythropoïèse

- **La voie JAK-STAT:**

L'Epo stimule la phosphorylation de JAK2 dont la fonction est indispensable à l'activation des voies de signalisation en aval du récepteur. Bien que JAK2 soit capable d'activer STAT1 et STAT3 lors de l'érythropoïèse de stress, les cibles majeures de JAK2 recrutées par le récepteur sont les protéines STAT5A et STAT5B. Après phosphorylation, ces protéines vont s'hétérodimériser puis migrer dans le noyau pour augmenter l'expression de certains gènes. STAT5 joue un rôle important dans le maintien de l'érythropoïèse fœtale et lors de la réponse au stress. Il n'y a pas encore de gène de différenciation érythroïde spécifiquement induit par STAT5. Cependant, STAT5 agit en synergie avec GATA1 pour augmenter l'expression de Bcl-xL, permettant la survie cellulaire [61, 62].

- La voie PI-3 kinase:

L'Epo active la voie PI-3 kinase directement en recrutant sa sous-unité régulatrice p85 ou indirectement par interaction avec Cbl, Gab1, Gab2 ou IRS-2. La sérine/thréonine kinase AKT est activée en aval de la PI-3 kinase par l'intermédiaire d'un second messager, PIP3 qui nécessite l'activité de la protéine kinase C (PKC). Parmi les substrats d'AKT, le facteur de transcription FOXO3a a une fonction importante dans la régulation de la différenciation puisque les souris -/- sont anémiques. Ce facteur de transcription régule entre autres BTG1 et p27 Kip1. D'autres substrats d'AKT comme BAD, GSK3 ou la survivine jouent également un rôle important dans la régulation de la survie cellulaire [61, 62].

- La voie MAP kinase:

Après stimulation par l'Epo, la voie Ras est activée soit directement par l'intermédiaire de la protéine adaptatrice Grb2, soit indirectement, via SHC ou la tyrosine phosphatase SHP2. Ceci entraîne le recrutement et l'activation de SOS, puis l'activation de Raf-1 et finalement des MAP kinases, aboutissant à l'induction de l'expression de gènes précoce tels que c-fos, c-myc et c-jun.

Plusieurs MAP kinases sont activées par l'EPO. Les kinases Erk1/2 participent à la prolifération lors de la phase précoce de l'érythropoïèse et seraient au contraire réprimées pendant la maturation terminale. Les kinases JNK et p38 ont été décrites à l'origine comme des voies de réponse au stress. Dans les érythroblastes primaires, 2 isoformes de JNK sont activées par l'Epo mais leur rôle n'est pas clairement défini. Dans plusieurs lignées cellulaires, une induction de la prolifération ou de la survie dépendante de JNK1 ou JNK2 a été mise en évidence. Cependant, une déficience en JNK2 dans des érythroïdes primaires semble au contraire accroître le potentiel prolifératif. Ainsi, le rôle et la régulation par l'Epo des kinases de la famille JNK et de p38 sont plus controversés [63, 64].

II.3.2. Régulation négative de l'érythropoïèse

La diminution du taux d'érythropoïétine circulante est le mécanisme pour éviter une trop forte production des globules rouges dans le sang. En effet, la production d'érythropoïétine est stimulée par l'oxygénation rénale. Une forte production des

globules rouges va entraîner une augmentation de la pression artérielle en oxygène qui va entraîner une diminution de sécrétion rénale d'érythropoïétine.

Cette diminution d'érythropoïétine circulante va induire une activation des enzymes appelé caspases. Ces caspases a pour rôle de freiner la production des hématies en clivant le facteur de transcription GATA-1 situé dans le noyau des progéniteurs erythroides. Ce mécanisme se fait par deux voies: la voie de la caspase 8 et la voie mitochondriale [62].

- La voie de la caspase 8:

Une activation des récepteurs de mort cellulaire Fas va induire une activation de caspase 8 dans le cytoplasme des progéniteurs erythroides. Le caspase 8 va activer à son tour le caspase 3 entraînant un clivage des protéines nécessaires à la structure et à l'intégrité du noyau et de la chromatine. Une activation de caspase 8 stimule aussi la voie mitochondriale de l'apoptose [62, 63].

- La voie mitochondriale de l'apoptose:

L'activation de caspase 8 entraîne une dépolarisation de la membrane mitochondriale qui va libérer le cytochrome C dans le cytoplasme. Ce dernier aboutit à la formation d'un apoptosome tel que la pro-caspase 9 et l'Apaf-1. Cet apoptosome va activer le caspase 9 qui va cliver le caspase 3 et conduire à un clivage des protéines nécessaires à la structure et à l'intégrité du noyau et de la chromatine [62, 63].

DEUXIEME PARTIE:

METHODES ET RESULTATS

I. METHODES

I.1. Cadre d'étude

Cette étude a été réalisée à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie (UPFRH) au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUA/HJRA). L'UPFRH reçoit et traite les demandes d'analyse hématologique provenant des:

- services des centres hospitaliers universitaires (CHU) d'Antananarivo et de ses environs;
- services de formations cliniques privés et cabinets médicaux;
- provinces.

I.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive du taux des réticulocytes chez les patients présentant une hémoglobinose S.

I.3. Durée et période d'étude

La période d'étude s'étalait du mois de janvier 2017 au mois de juin 2017, soit une durée de six mois. La durée totale de l'étude jusqu'à la rédaction finale était de huit mois.

I.4. Population d'étude

I.4.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les patients présentant une hémoglobinose S ayant bénéficié d'un hémogramme, de dosage des réticulocytes et dont le dossier comporte les paramètres tels que l'âge, le sexe et le statut génétique.

I.4.2. Critères d'exclusion

Les patients présentant une hémoglobinose S qu'ils soient malade ou non ayant des dossiers dont les paramètres sont incomplets ont été exclus.

I.4.3. Mode d'échantillonnage

Il s'agit d'un échantillonnage exhaustif. Un questionnaire a été rempli par tous les sujets ayant une hémoglobinose S qui sont venus à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie (UPFRH) au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUA/HJRA) pendant la période d'étude.

I.5. Limites de l'étude

Faute de dosage de créatininémie de nos patients, notre étude n'a pas permis de décrire la fonction rénale des drépanocytaires, alors que c'est un paramètre important pour rechercher l'influence de l'insuffisance rénale sur l'érythropoïèse de ces patients.

I.6. Paramètres analysés

I.6.1. Les données épidémiologiques:

- Age
- Sexe

I.6.2. Les données biologiques:

I.6.2.1. L'hémogramme

A l'UPFRH / CHUA / HJRA, la réalisation de l'hémogramme des drépanocytaires se fait tous les mois. Pendant ce temps, on rappelle au patient les règles à suivre pour éviter la falcification des hématies surtout les crises douloureuses hyperalgique qui nécessitent une prise en charge à l'hôpital pour faire une exsanguinotransfusion.

I.6.2.1.1. Principe

L'hémogramme permet de faire une étude quantitative et qualitative des cellules sanguines. Le sang veineux est prélevé sur un tube contenant un anticoagulant chélateur de calcium (EDTA).

I.6.2.1.2. Méthode

L'hémogramme a été réalisé avec un analyseur hématologique automatique Pentra 80 de la firme ABX Horiba Diagnostics que nous voyons dans la figure 5.

Par cet analyseur, le sang peut être exploité qualitativement et quantitativement à l'aide d'un système de distribution multiple de l'échantillon (MDSS « multidistribution sampling system »). L'aiguille aspire une quantité de sang et le fractionne en plusieurs aliquots. Une certaine quantité de réactif arrive en flux tangentiel de façon synchronisée avec le dépôt de sang. Le principe de comptage repose sur la variation d'impédance. L'appareil analyse 26 paramètres :

- concernant les hématies, le nombre (red blood count RBC), le taux d'hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Hte), le volume globulaire moyen (VGM), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), l'indice de distribution des hématies (IDR).

- concernant le leucocytes, le nombre (White blood count WBC), le pourcentage et le nombre absolu de différentes catégories leucocytaires, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles, lymphocytes, monocytes et deux catégories de leucocytes atypiques présents dans le sang, les lymphocytes atypiques et les grandes cellules immatures.

- concernant les plaquettes, le nombre (platelet blood count PBC), le thrombocrite (THT), le volume moyen plaquettaire (VMP), l'indice de distribution des plaquettes (IDP).

Quatre histogrammes représentent respectivement la distribution du volume des hématies, la distribution du volume des plaquettes, la distribution des leucocytes et la répartition des différentes catégories de leucocytes.

Les paramètres de l'hémogramme principalement retenus dans l'étude ont été le taux d'hémoglobine, le volume globulaire moyen, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine. Les alarmes délivrées par l'appareil justifient un contrôle cytologique sur lame.



Figure 5: Automate pour analyse hématologique (ABX Pentra 80 ®)

Source: UPFRH, 2017

I.6.2.1.3. Valeur de référence de quelque paramètre de l'hémogramme utilisé dans cette étude

I.6.2.1.3.1. Hémoglobine

A l’unité paraclinique de formation et de recherche en hématologie, il y a 2 catégories des drépanocytaires:

- Il y a les patients qui sont venu au centre pour contrôle mensuelle mais en phase stationnaire c'est-à-dire sans crise vaso-occlusive ou autre manifestation clinique de la maladie. Dans ce cas, le taux de l'hémoglobine de ces patients est toujours retenu.
- Il y a aussi les patients venu au centre pour manifestation clinique de la maladie. Les crises hyperalgiques rebelle au traitement à domicile est l'une des motifs d'hospitalisation de ces patients. Dans ce cas, ces patients recevaient une pris en charge par la transfusion (transfusion simple ou échange transfusionnel). Au cours de notre étude, le taux d'hémoglobine retenue pour ces patients était celui qui était faite avant les crises ou au moins au prochain contrôle après la dernière transfusion pour que le taux d'hémoglobine fût proche de valeur basale de chaque patient.

• Valeurs de références:

- **Homme:** 130 à 180 g/l

- **Femme:** 120 à 160 g/l

- **Enfant:** 110 à 150 g/l

- **Nouveau-né:** 160 à 220 g/l

• **Interprétation:**

Anémie:

- **homme:** Hb < 130 g/l

- **femme:** Hb < 120 g/l

- **femme enceinte:** Hb < 110 g/l

- **enfant de 3 à 12 ans:** < 120 g/l

- **enfant de 1 an:** < 110 g/l

- **nouveau-né:** < 140 g/l

L'anémie était classée en 4 niveaux bien définis selon le tableau I:

Tableau I: Classification selon le degré d'anémie

Taux d'hémoglobine (g/l)	Niveau de sévérité
< 70	Anémie sévère
[70-79,9]	Anémie assez sévère
[80-99,9]	Anémie modérée
[100-119,9]	Anémie discrète chez la femme
[100-129,9]	Anémie discrète chez l'homme

Source: Randriamampianina T. Profil étiologique de l'anémie vu dans le service de médecine interne « pavillon spécial B » du CHU de Befelatanana [Thèse]. 2015

I.6.2.1.3.2. Le Volume globulaire moyen (VGM)

Le contenu de globule rouge dépend de la quantité d'hémoglobine synthétisée au cours de l'érithropoïèse et du volume de l'hématie.

Le volume globulaire moyen (VGM) est le rapport de l'hématocrite sur le nombre de globules rouges, il détermine le caractère macrocytaire, normocytaire ou microcytaire d'une anémie.

$$\text{VGM} = \text{Hte} / \text{nombre de globule rouge}$$

- **Anémie microcytaire:**

- **adulte:** VGM < 82 fl
- **0 à 2 ans:** VGM < 70 fl
- **2 à 6 ans:** VGM < 73 fl
- **6 à 14 ans:** VGM < 80 fl

- **anémie normocytaire:** VGM entre 80 et 100 fl

- **anémie macrocytaire:** VGM > 100 fl

I.6.2.1.3.3. La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) est le rapport de l'hémoglobine sur le nombre de globules rouges, il détermine le caractère hypochromes ou normochromes d'une anémie.

- **hypochromes:** TCMH < 27 pg

- **normochromes:** 27 < TCMH < 32 pg

I.6.2.1.3.4. Taux des réticulocytes

- **Matériels et réactifs**

- bleu de crésyl brillant à 10 %
- Lames à microscopie et une lamelle rodée
- Microhématocrite

- Tubes plastiques avec les bouchons appropriés
- Etuve à 37 °C
- Microscope optique avec un objectif 100x

• **Technique**

Classiquement, la numération des réticulocytes est réalisée chez un sujet à jeun; cette précaution n'est pas toujours nécessaire. Le prélèvement peut être effectué sur du sang capillaire ou sur du sang veineux recueilli sur EDTA. Dès que la prise de sang est terminée, il faut homogénéiser le prélèvement par des mouvements de retournement doux pour éviter l'apparition de caillot car une agitation forte provoque l'hémolyse. Le même prélèvement réalisé pour le comptage des globules rouges peut être utilisé aussi pour la numération des réticulocytes.

1. Mélanger à volume égal le sang et le colorant dans un tube.
2. Mettre le tube à l'étuve à 37 °C pendant 15 min.
3. Après l'incubation, bien mélanger.
4. Confectionner un ou plusieurs frottis, cela en prélevant le mélange à l'aide du microhématocrite.
5. Réalisation du frottis sanguin: une lame porte objet est préalablement dégraissée avec une solution d'alcool et d'acétone. Une goutte de sang est déposée sur un bord de la lame. On laisse répartir le sang le long du bord d'un étaleur posé à 45° par rapport à la lame. On tire ensuite l'étaleur en le décollant de la lame à la fin du frottis. On obtient un frottis avec trois parties: la tête, le corps et la queue.

La figure 6 montre la représentation schématique de la réalisation du frottis sanguin:

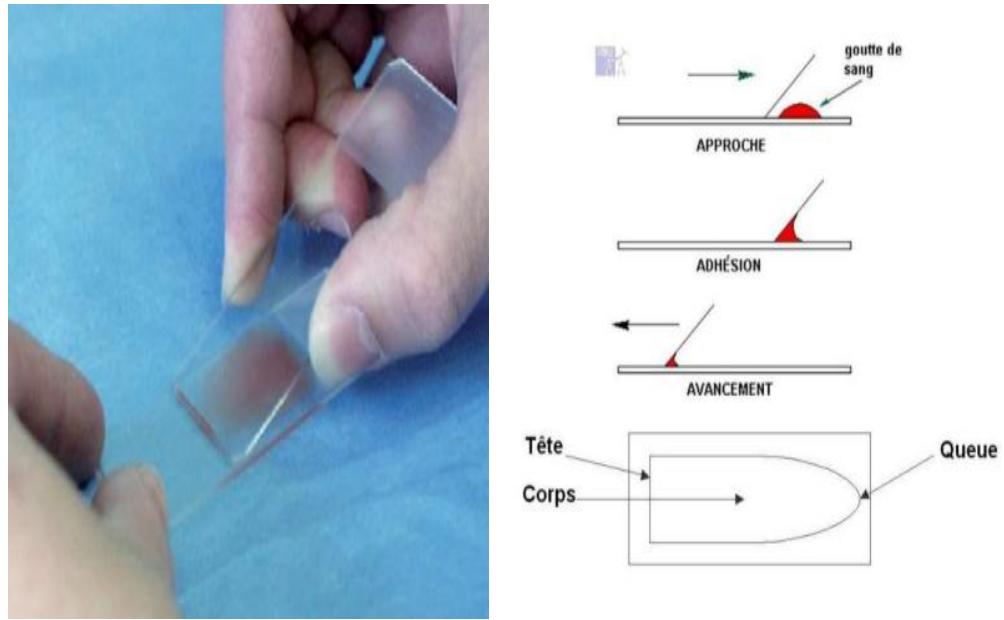


Figure 6: Réalisation d'un frottis mince

Source: Pouletty N. Frottis sanguin: réalisation et examen systématique. Point Vétérinaire. 2010.

6. Laisser sécher

7. Le frottis est examiné au microscope à fort grossissement X 100 en immersion

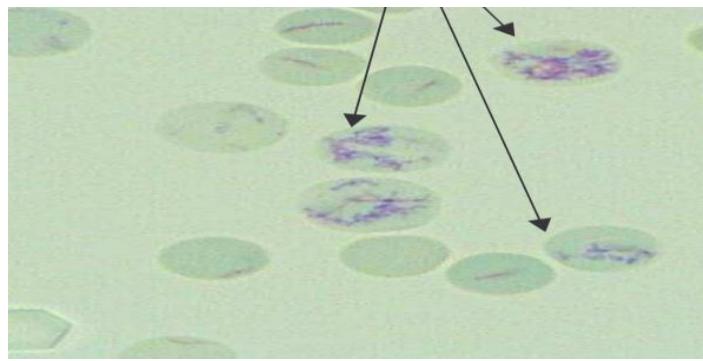


Figure 7: Frottis sanguin après coloration au bleu de crésyl brillant à 10 %

(Microscope optique X 100)

Source: Madjid T. Intérêt de l'index de production réticulocytaire en zone urbaine et rurale du Mali[Thèse]. 2003

• **Interprétation**

→ **Pour un taux des réticulocytes inférieur à 120 G/l:**

Les anémies sont d'origine centrale qui peuvent être dues à:

- une absence des cellules souches de la moelle osseuse ou insuffisance médullaire
- une dysérythropoïèse ou insuffisance médullaire qualitative: anémie réfractaire
- une anomalie de la structure de la moelle osseuse: myélofibrose
- un manque de matière première: déficit en fer, vitamine B12, acide folique, protéine
- une stimulation hormonale diminuée (déficit en érythropoïétine)
- une production d'inhibiteur de l'érythropoïèse (TNF par exemples dans les inflammations)

Elles sont dites arégénératives.

→ **Pour un taux des réticulocytes supérieur à 120 G/l:**

L'anémie est d'origine périphérique. Il en existe 2 types de mécanisme:

- les pertes sanguines aigues
- les hémolyses pathologiques c'est-à-dire destruction trop précoce ou anormale des hématies.

Elles sont dites régénératives

Le tableau II montre le taux des réticulocytes en fonction du taux de l'hémoglobine.

Tableau II: Le taux des réticulocytes en fonction du taux de l'hémoglobine

Statut génétique	Normal (N)	AS	SS
Taux d'hémoglobine (g/l)	120 – 160	N	7- 9
Taux de réticulocytes (x 10³)	50 – 100	N	200 - 600

Source: Sene E. Déficit en G6PD chez les drépanocytaires: prévalence et influence sur le profil évolutif[Thèse]. 1999

I.6.2.2. Electrophorèse de l'hémoglobine

Il consiste à prélever le sang veineux sur un tube avec anticoagulant (EDTA), puis le sang est lavé en eau physiologique et les hématies sont lysées. L'hémolysat permet l'étude de l'hémoglobine.

Il consiste à séparer les différentes hémoglobines selon leur charge électrique et leur poids moléculaire. Le diagnostic de la drépanocytose est en fonction de la quantité d'hémoglobine S. Les patients homozygotes présentent un taux d'hémoglobine S supérieur à 90 % et pour les sujets hétérozygotes, l'hémoglobine S est inférieure à 30 %. Cet examen permet aussi la mise en évidence d'une autre anomalie de l'hémoglobine associée (autre mutation ou thalassémie).

La figure 8 montre l'aspect schématique de l'électrophorèse de l'Hb au cours de l'hémoglobinose S:

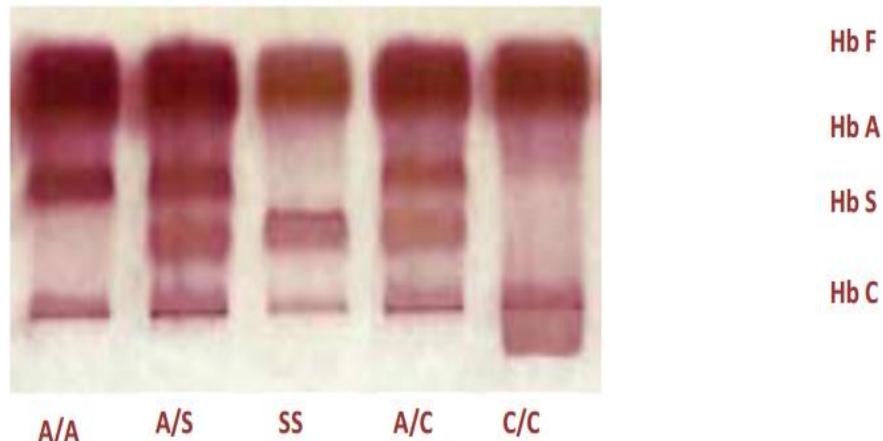


Figure 8: Aspect schématique de l'électrophorèse de l'Hb au cours de l'hémoglobinose S

Source: Rakotondrasoa N. Profil radiologique des patients drépanocytaires vus au service d'Imagerie du CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo[Thèse]. 2015

I.6.3. Traitement utilisée: acide folique et/ou hydroxyurée

- **Acide folique:**

L'acide folique (appelé aussi vitamine B9) est indispensable pour la synthèse d'ADN au cours de l'érythropoïèse. L'anémie macrocytaire est le signe le plus évocateur de la carence en acide folique. La prise de ce médicament est systématique pour tout drépanocytaire venu à l'unité paraclinique de formation et de recherche en hématologie. La posologie journalière est de 5 mg pour l'enfant et 10 mg pour l'adulte. Dans le service, la durée du traitement est de 10 jours par mois.

- **hydroxyurée (Hydrea*)**

L'hydroxyurée (appelé aussi Hydroxycarbamide) augmente la synthèse de l'hémoglobine F et ceci réduit la sévérité de la crise douloureuse drépanocytaire par la prévention de la formation de l'hémoglobine S. Elle est indiquée chez les patients ayant des crises douloureuses fréquentes et chez ceux qui ont des syndromes thoraciques à répétition. La dose initiale est de 500 mg par jour. Cette dose sera augmentée à 1000 mg par jour après 6 à 8 semaines et sera associée à une surveillance des bilans hématologiques.

I.7. Méthode de recueil de données

L'étude a pu être réalisée grâce à la collecte des dossiers médicaux individuels des patients, au service à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie (UPFRH) au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUA/HJRA), à partir d'une fiche d'enquête élaborée pour recueillir les informations nécessaires contenues dans les paramètres épidémiologiques et biologiques.

I.8. Traitement des données

Les données recueillies ont été saisies et traitées sous les logiciels Microsoft Word*, Microsoft Excel*et le logiciel Epi-Info* pour calculer la moyenne et l'écart type des résultats. Le test de Chi 2 avec un degré de significativité à 0.05 a été utilisé pour rechercher l'existence d'une différence significative entre nos résultats.

I.9. Les considérations éthiques

Cette étude vise à respecter la vie privée des patients ayant une hémoglobinose S ainsi que le droit de l'homme. Elle tient à la confidentialité dans le strict respect du secret médical.

II. RESULTATS

Pendant la période d'étude, nous avons eu 57 patients présentant une hémoglobinose S.

II.1. CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION D'ETUDE

II.1.1. Genre des patients

La figure 9 montre la répartition des patients selon le genre.

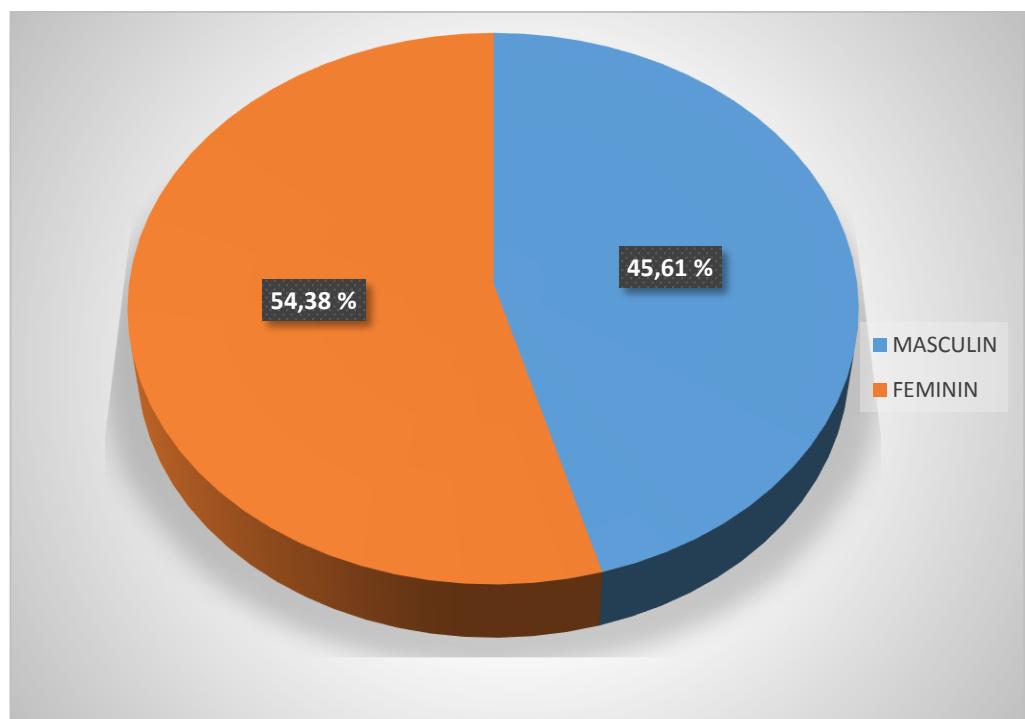


Figure 9: Répartition des patients selon le genre

Parmi les 57 patients ; 54,38 % étaient de genre féminin.

Le sex-ratio M/F était de 0,84.

II.1.2. Age des patients

Le tableau III montre la répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge.

Tableau III: Répartition de la population selon la tranche d'âge

Age	Fréquence n = 57	Pourcentage (%)
]0-10[32	56,14
[10- 20[12	21,00
[20-30[10	17,54
Plus de 30 ans	3	5,26

La tranche d'âge comprise entre 0 et 10 ans représentait 56,14 % des cas.

L'âge moyen des patients était $12,40 \pm 9,92$ ans et des extrêmes de 2 et de 42 ans.

II.1.3. Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et du genre

La figure 10 représente la fréquence et le pourcentage des patients en fonction de la tranche d'âge et du genre.

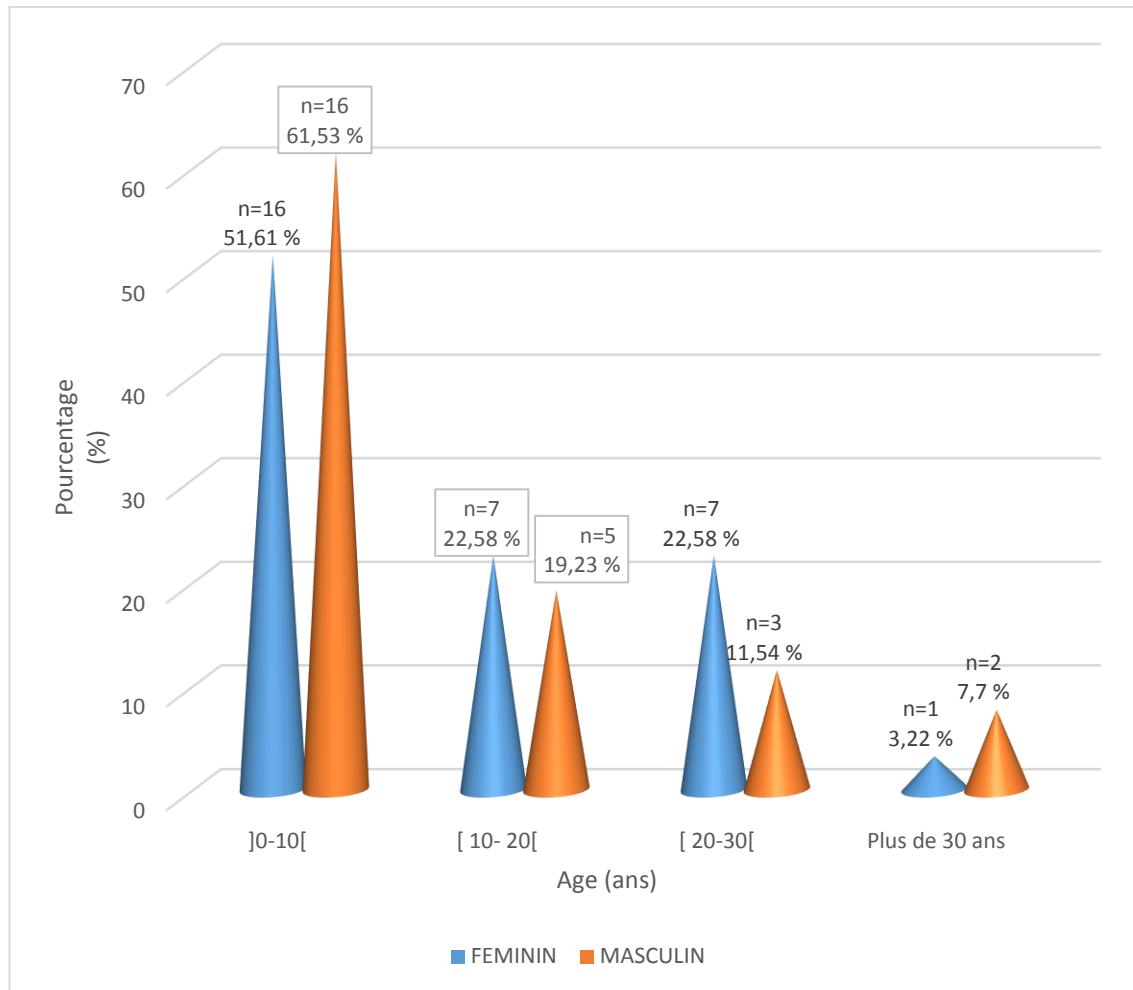


Figure 10: Fréquence et pourcentage des patients en fonction de la tranche d'âge et du genre.

Dans la tranche d'âge de 0 à 10 ans, les pourcentages des patients masculins et féminins étaient respectivement de 61,54 % et 51,61 %.

II.1.4. Répartition de la population d'étude selon le statut génétique

La figure 11 montre la répartition de la population d'étude en fonction du statut génétique.

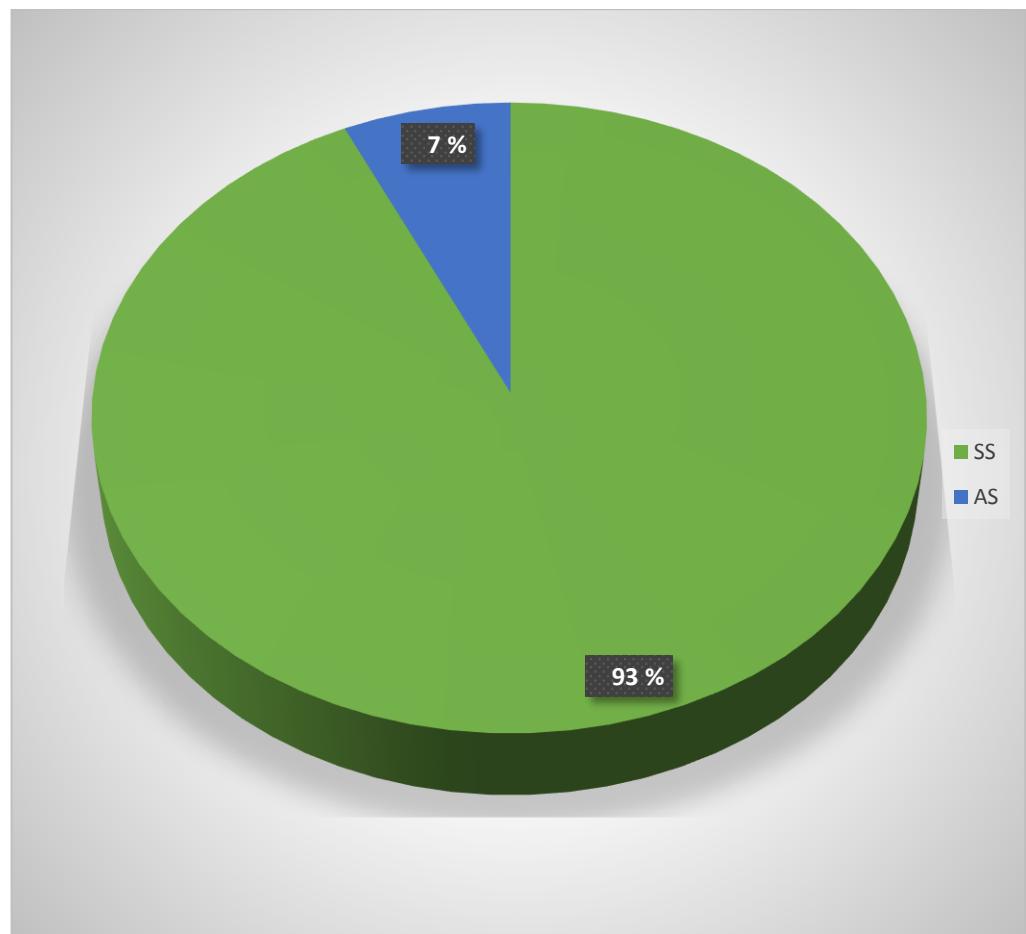


Figure 11: Répartition de la population selon le statut génétique

Parmi les 57 patients, 93 % présentaient un statut génétique homozygote.

II.2. REPARTITION DE L'ANEMIE SELON LES CONSTANTES ERYTHROCYTAIRES:

II.2.1. Selon le volume globulaire moyen (VGM)

La figure 12 montre la répartition de l'anémie selon le VGM.

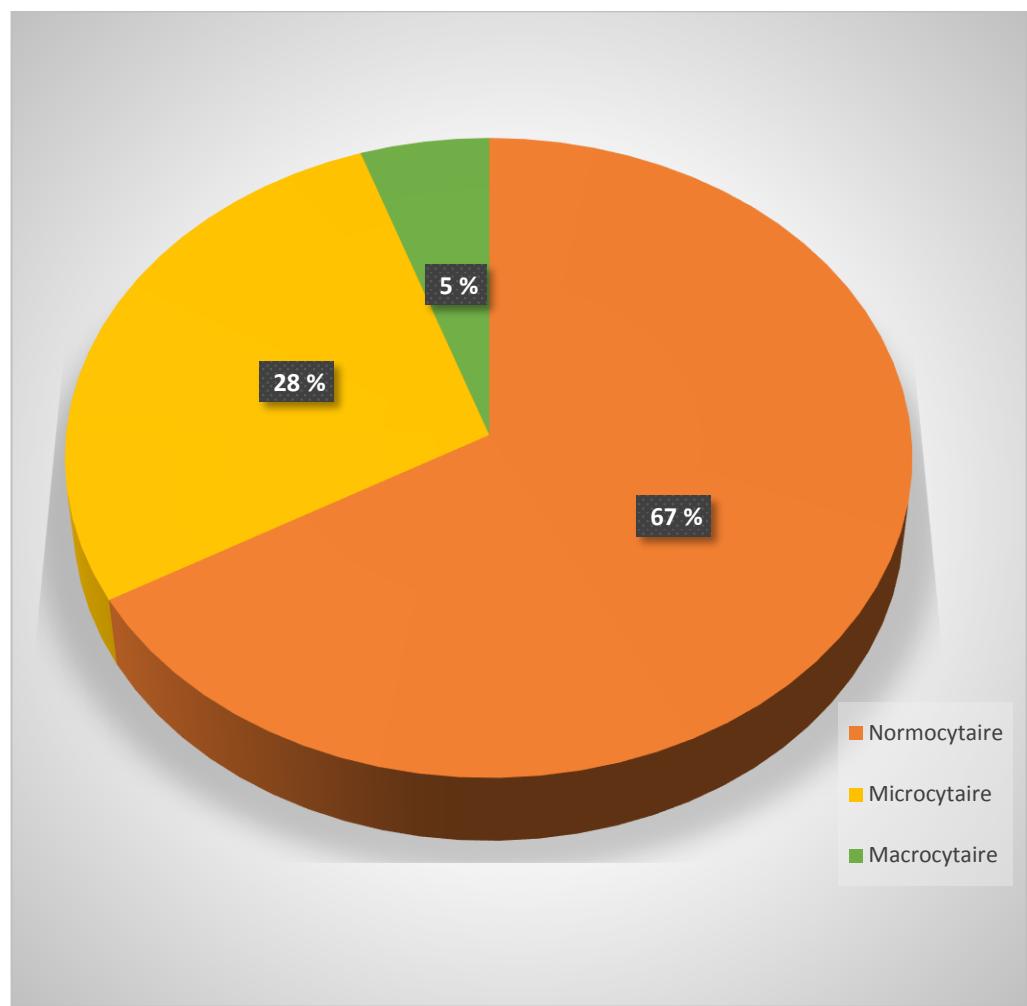


Figure 12: Répartition de l'anémie selon le VGM

Dans notre étude, 67 % de nos patients présentaient une anémie normocytaire.

II.2.2. Selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)

La figure 13 montre la répartition de l'anémie selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

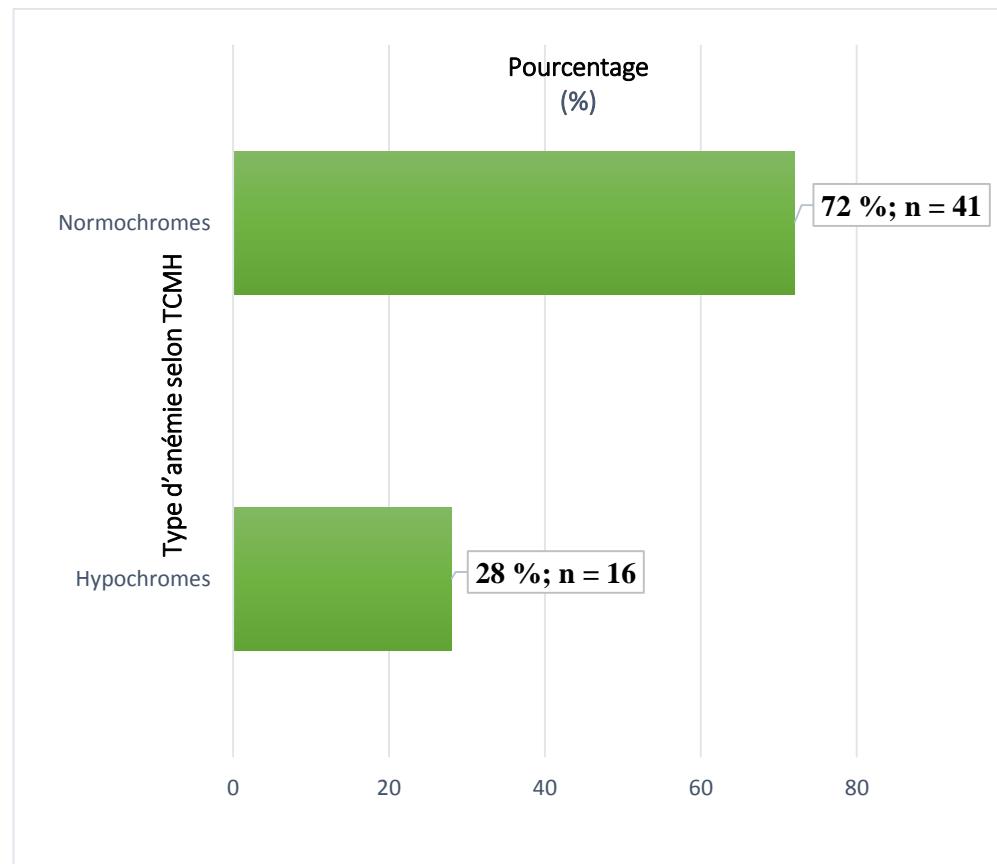


Figure 13: Répartition de l'anémie selon la TCMH

Dans notre étude, 72 % de nos patients présentaient une anémie normochromes.

II.3. LE TAUX D'HEMOGLOBINE SELON LE DEGRE DE L'ANEMIE, L'AGE, LE SEXE ET LE STATUT GENETIQUE

II.3.1. Répartition des patients selon le degré d'anémie

Le tableau IV montre la répartition des patients selon le degré de l'anémie sans distinction du sexe ni statut génétique.

Tableau IV: Répartition des patients selon le degré d'anémie

	Fréquence n= 57	Pourcentage (%)
Pas d'anémie	3	5,26
Anémie discrète	3	5,26
Anémie modérée	22	38,59
Anémie assez sévère	15	26,31
Anémie sévère	14	24,56

Parmi les 57 patients, 38,59 % présentaient une Anémie modérée.

II.3.2. Le taux d'hémoglobine des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie

Le tableau V représente les valeurs moyennes de l'hémoglobine des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie.

Tableau V: Le taux d'hémoglobine des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie

	Moyenne (g/l)	Fréquence n = 25	Pourcentage (%)
Pas d'anémie	0	0	0
Anémie discrète	$104 \pm 2,82$	2	8
Anémie modérée	$88,55 \pm 5,63$	9	36
Anémie assez sévère	$75,57 \pm 3,15$	7	28
Anémie sévère	$60,57 \pm 4,07$	7	28

Parmi les 25 patients, 36 % avaient une anémie modérée.

Valeur moyenne quel que soit le degré de l'anémie: $78,32 \pm 14,34$ g/l

Relation avec le taux d'hémoglobine des patients du genre féminins homozygotes: $p = 0.6$

II.3.3. Le taux d'hémoglobine du genre masculin hétérozygote selon le degré de l'anémie

Le tableau VI montre la valeur de l'hémoglobine du genre masculin ayant un statut génétique hétérozygote en fonction du degré de l'anémie.

Tableau VI: Le taux d'hémoglobine du genre masculin hétérozygote selon le degré de l'anémie.

	Moyenne (g/l)	Fréquence n = 1	Pourcentage (%)
Pas d'anémie	0	0	0
Anémie discrète	0	0	0
Anémie modérée	$83 \pm 0,00$	1	100
Anémie assez sévère	0	0	0
Anémie sévère	0	0	0

Le taux d'hémoglobine était dans ce cas diminué modérément.

II.3.4. Le taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie

Le tableau VII montre les valeurs moyennes de l'hémoglobine des patientes homozygotes en fonction du degré de l'anémie.

Tableau VII: Le taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie

	Moyenne (g/l)	Fréquence n = 28	Pourcentage (%)
Pas d'anémie	0	0	0
Anémie discrète	$113 \pm 0,00$	1	3,57
Anémie modérée	$85,5 \pm 6,58$	12	42,85
Anémie assez sévère	$76,62 \pm 1,59$	8	28,57
Anémie sévère	$58,57 \pm 2,99$	7	25

Parmi les 28 patients, 42,85 % avaient une anémie modérée.

Valeurs moyenne quel que soit le degré de l'anémie: $77,211 \pm 3,72$ g/l

Relation avec les patients du genre masculin homozygotes: $p = 0.6$

II.3.5. Le taux d'hémoglobine des genres féminins hétérozygotes selon le degré de l'anémie

Le tableau VIII représente les valeurs moyennes de l'hémoglobine des patientes hétérozygotes qui étaient toutes normales.

Tableau VIII: Le taux d'hémoglobine des patients féminins hétérozygotes selon le degré de l'anémie.

	Moyenne (g/l)	Fréquence n = 3	Pourcentage (%)
Pas d'anémie	140,33 ± 17,78	3	100
Anémie discrète	0	0	0
Anémie modérée	0	0	0
Anémie assez sévère	0	0	0
Anémie sévère	0	0	0

Nos patientes hétérozygotes présentaient tous un taux d'hémoglobine normale.

II.3.6. Le taux d'hémoglobines des patients masculins homozygotes selon l'âge

La figure 14 montre les valeurs moyennes de l'hémoglobine des patients du genre masculin ayant un statut génétique homozygote et selon l'âge.

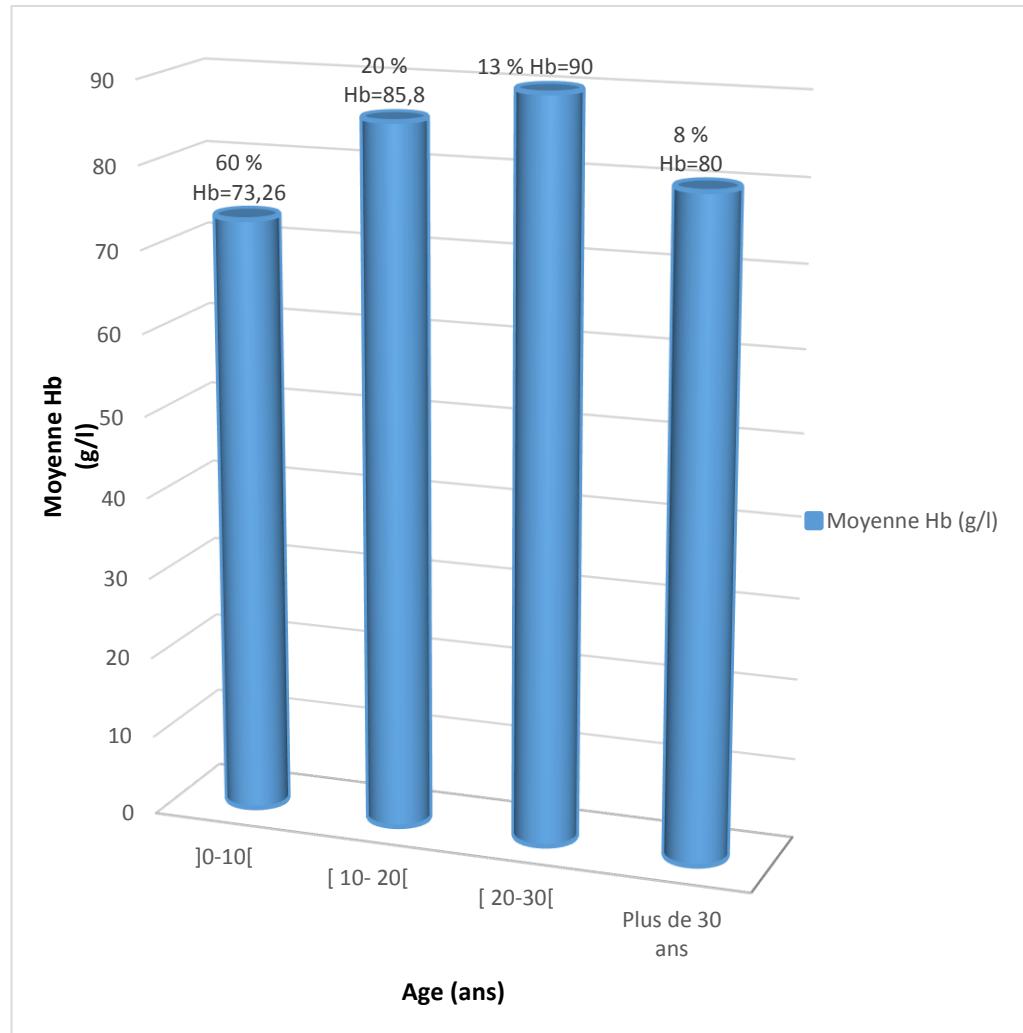


Figure 14: Les taux d'hémoglobines des patients masculins homozygotes selon l'âge

Au-delà de 30 ans, la valeur moyenne des réticulocytes des patients masculins homozygotes diminuait de 80 g/l.

II.3.7. Le taux d'hémoglobine du patient masculin hétérozygote selon l'âge

Le tableau IX montre la valeur de l'hémoglobine du patient ayant un statut génétique hétérozygote en fonction de l'âge.

Tableau IX: Le taux d'hémoglobine du patient masculin hétérozygote en fonction de l'âge

Age	Moyenne (g/l)	Fréquence n = 1	Pourcentage (%)
]0-10[$83 \pm 0,00$	1	100
[10- 20[0	0	0
[20-30[0	0	0
Plus de 30 ans	0	0	0

Dans la tranche d'âge de 0 à 10 ans, la valeur moyenne de l'hémoglobine du patient du genre masculin hétérozygote était de 83 g/l.

II.3.8. Le taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes selon l'âge

La figure 15 représente les valeurs moyennes de l'hémoglobine des patientes homozygotes selon l'âge.

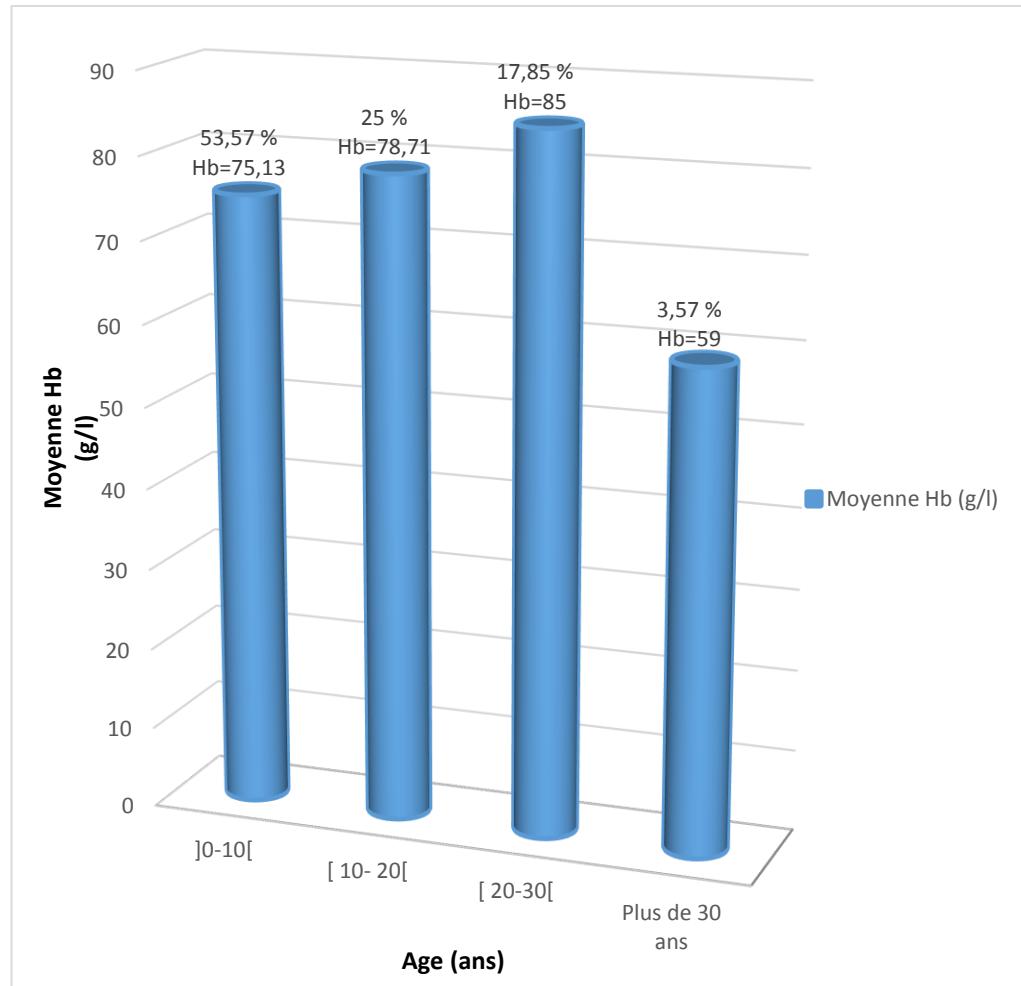


Figure 15: Taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes selon l'âge

Le taux d'hémoglobine des patients féminins homozygotes diminue de 59 g/l au-delà de 30 ans.

III.3.9. Le taux d'hémoglobine des patients féminins hétérozygotes selon l'âge

Le tableau X montre les valeurs moyennes de l'hémoglobine des patientes ayant un statut génétique hétérozygote et selon l'âge.

Tableau X: Les taux d'hémoglobine des patientes hétérozygotes en fonction de l'âge

Age	Moyenne (g/l)	Fréquence n = 3	Pourcentage (%)
]0-10[$120 \pm 0,00$	1	33,34
[10- 20[0	0	0
[20-30[$150 \pm 3,53$	2	66,67
Plus de 30 ans	0	0	0

Les taux d'hémoglobines des patientes hétérozygotes étaient normal quel que soit l'âge.

II.4. LE TAUX DES RETICULOCYTES DES PATIENTS SELON LE TAUX D'HEMOGLOBINE, L'AGE, LE SEXE ET LE STATUT GENETIQUE

II.4.1. Les valeurs moyennes des réticulocytes des patients selon le statut génétique

Le tableau XI montre les valeurs moyennes des réticulocytes des patients selon le statut génétique sans distinction du genre ni de l'âge.

Tableau XI: Valeurs moyennes des réticulocytes des patients selon le statut génétique.

	Moyennes (G/l)	Fréquence n = 57	Pourcentage (%)
Homozygotes	473,71 ± 295,9	53	93
Hétérozygotes	234,5 ± 166,36	4	7

La valeur moyenne des réticulocytes des patients homozygotes était largement supérieure par rapport à celui des patients hétérozygotes

II.4.2. Le taux des réticulocytes des patients selon l'âge, le sexe, le taux d'hémoglobine et le statut génétique

II.4.2.1. Le taux des réticulocytes des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie

La figure 16 montre les valeurs moyennes des réticulocytes des patients du genre masculin homozygote selon le degré de l'anémie.

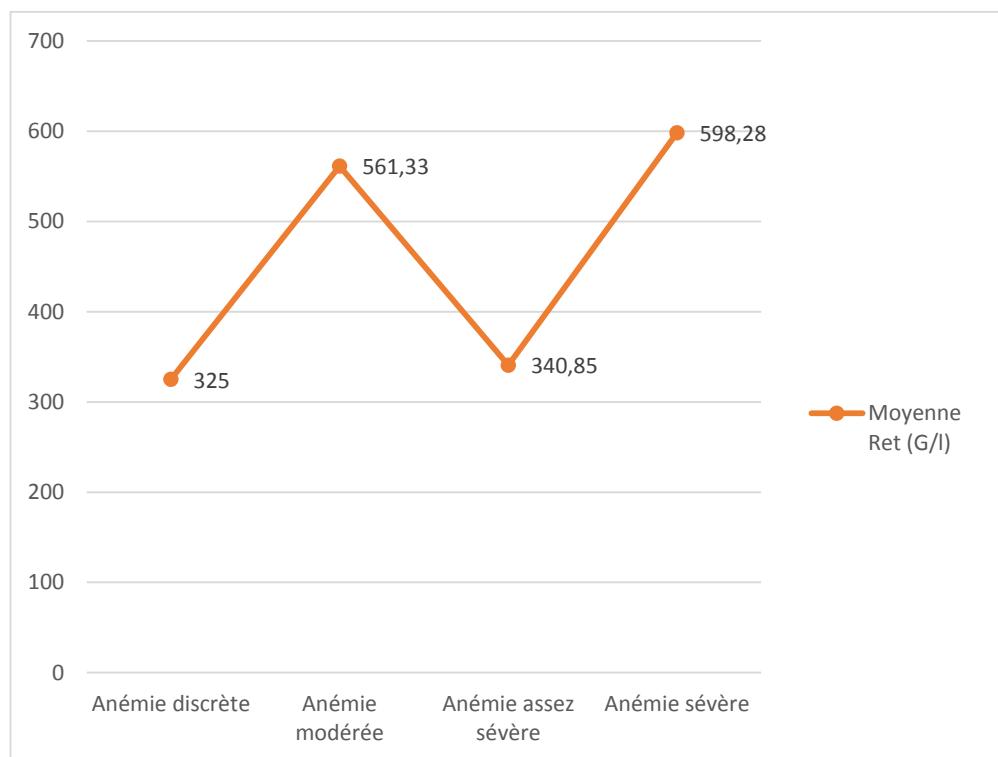


Figure 16: Taux des réticulocytes des patients masculins homozygotes selon le degré de l'anémie

La valeur moyenne des réticulocytes des patients masculins homozygotes diminuait de 340,85 G/l au stade d'anémie assez sévère.

La valeur moyenne des réticulocytes des patients masculins homozygotes quel que soit le degré de l'anémie était de $650,87 \pm 436,75$ G/l.

II.4.2.2. Le taux des réticulocytes du genre masculin hétérozygote selon le degré de l'anémie

Le tableau XII montre le taux des réticulocytes du patient du genre masculin ayant un statut génétique hétérozygote en fonction du degré de l'anémie.

Tableau XII: Le taux des réticulocytes du genre masculin hétérozygote selon le degré de l'anémie

	Moyenne (G/I)	Fréquence n = 1	Pourcentage (%)
Anémie discrète	0	0	0
Anémie modérée	$478 \pm 0,00$	1	100
Anémie assez sévère	0	0	0
Anémie sévère	0	0	0

Le taux des réticulocytes dans ce cas était normal.

II.4.2.3. Le taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie

La figure 17 représente le taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie.

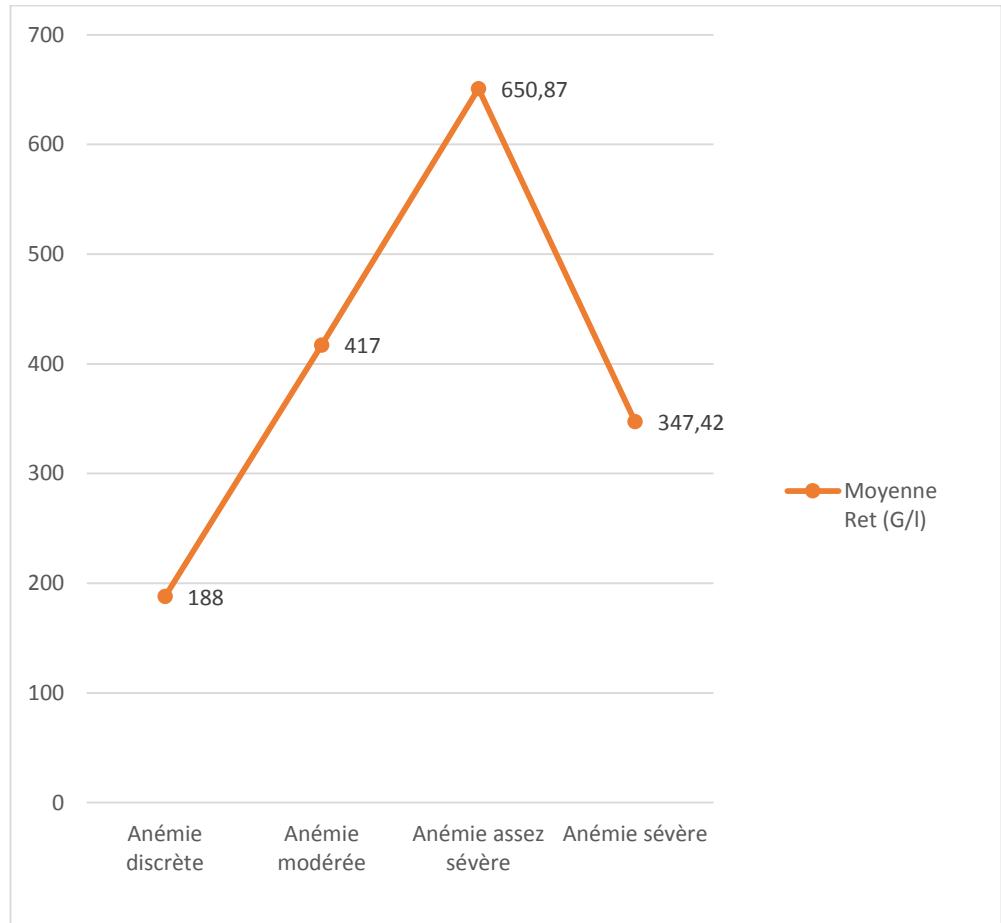


Figure 17: Le taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon le degré de l'anémie

La valeur moyenne des réticulocytes des patientes homozygotes diminuait de 347,42 G/l au stade d'anémie sévère.

La valeur moyenne des réticulocytes des patients féminins homozygotes quel que soit le degré de l'anémie était de $458,25 \pm 322,77$ G/l.

II.4.2.4. Le taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes selon le degré de l'anémie

Le tableau XIII montre la valeur moyenne des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes en fonction du degré de l'anémie avec les valeurs extrêmes.

Tableau XIII: Le taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes selon le degré de l'anémie

	Moyenne (G/l)	Fréquence n = 3	Pourcentage (%)
Pas d'anémie	153,33 ± 44,60	3	100
Anémie discrète	0	0	0
Anémie modérée	0	0	0
Anémie assez sévère	0	0	0
Anémie sévère	0	0	0

La valeur moyenne des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes était de $153,33 \pm 44,60$ G/l.

II.4.2.5. Le taux des réticulocytes des patients masculins homozygotes selon l'âge

La figure 18 représente les valeurs moyennes des réticulocytes des patients masculins homozygotes en fonction de l'âge.

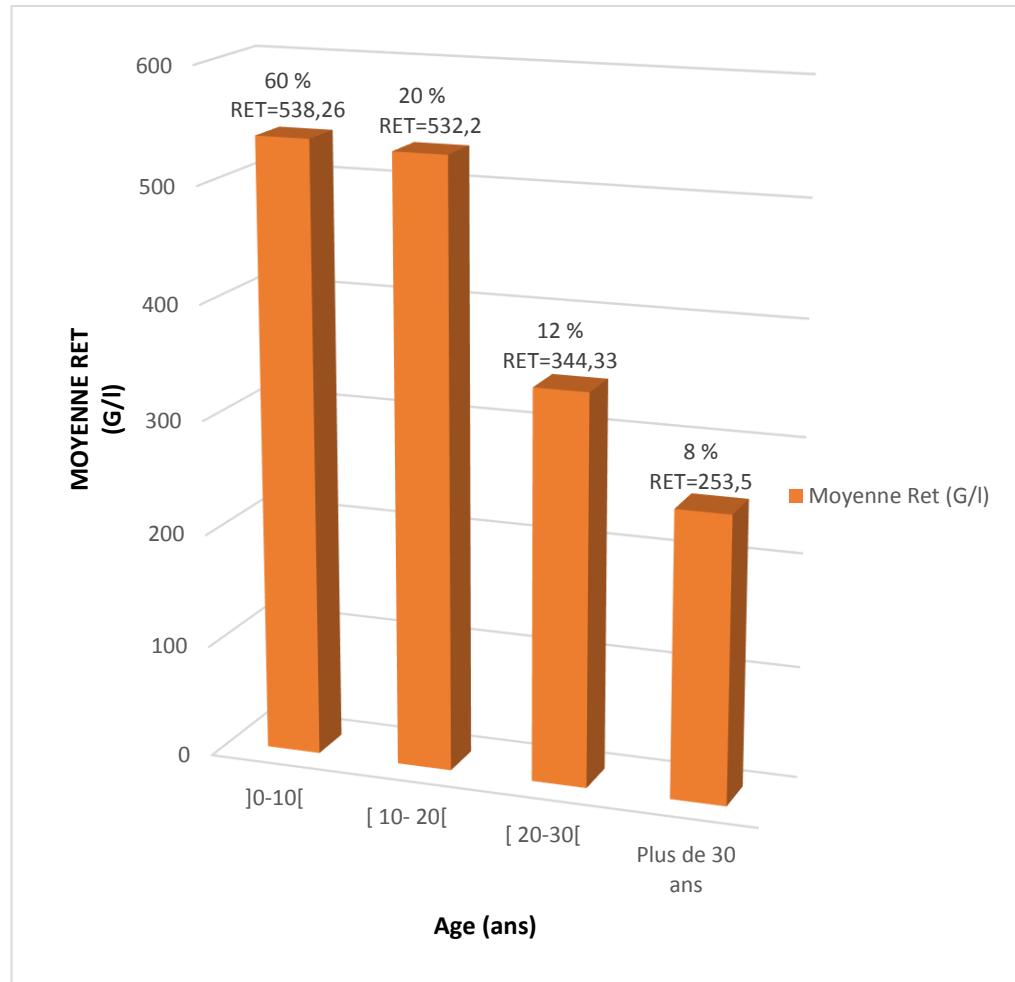


Figure 18: Taux des réticulocytes des patients masculins homozygotes selon l'âge

Dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans, la valeur moyenne des réticulocytes des patients masculins homozygotes diminuait de 344,3 G par litre.

II.4.2.6. Le taux des réticulocytes du patient du genre masculin hétérozygote selon l'âge

Le tableau XIV montre le taux des réticulocytes du patient du genre masculin hétérozygote selon l'âge

Tableau XIV: Taux des réticulocytes du patient du genre masculin hétérozygote selon l'âge

Age	réticulocytes (G/l)
]0-10[478
[10- 20[0
[20-30[0
Plus de 30 ans	0

Dans la tranche d'âge de 0 à 10 ans, la valeur moyenne des réticulocytes du patient du genre masculin hétérozygote était de 478 G/l.

II.4.2.7. Le taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon l'âge

La figure 19 montre le taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon l'âge.

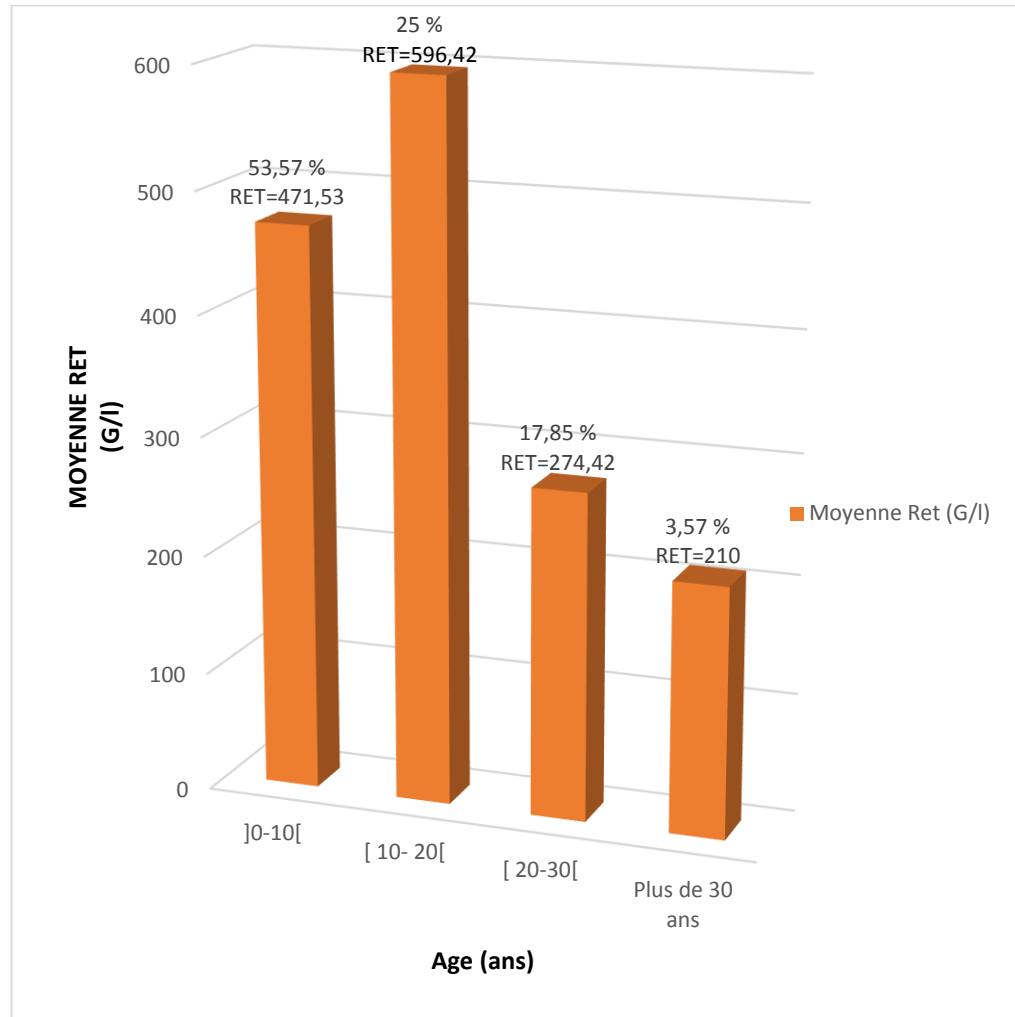


Figure 19: Taux des réticulocytes des patients féminins homozygotes selon l'âge

Dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans, la valeur moyenne des réticulocytes des patients féminins homozygotes diminuait de 274,4 G par litre.

II.4.2.8. Le taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes selon l'âge

Le tableau XV montre les taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes en fonction de l'âge.

Tableau XV: Taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes selon l'âge

Age	réticulocytes (G/l)
]0-10[120
[10- 20[0
[20-30[170,00 ± 48,08
Pius de 30 ans	0

Le taux des réticulocytes des patients féminins hétérozygotes augmentait de $170,00 \pm 48,08$ G/l dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans.

II.5. REPARTITION DE LA POPULATION SELON LES TRAITEMENTS PAR HYDROXYUREE ET/OU ACIDE FOLIQUE

La figure 20 montre la répartition des patients drépanocytaires selon leur traitement par hydroxyurée et/ou acide folique.

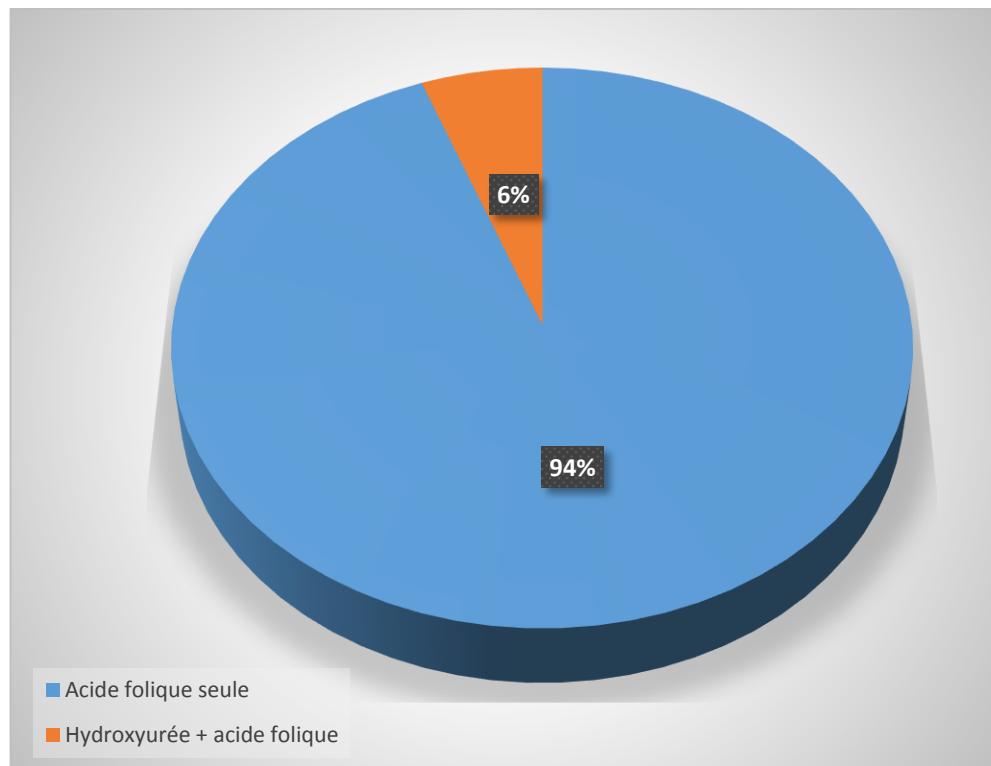


Figure 20: Répartition de la population selon leur traitement par acide folique et/ou hydroxyurée

Parmi les 53 patients homozygotes, 94 % prenaient seulement l'acide folique comme traitement.

TROISIEME PARTIE:
DISCUSSION

DISCUSSION

La drépanocytose est caractérisée par une anémie hémolytique chronique et grave. L'anémie de la drépanocytose est ainsi périphérique donc régénérative. Cette régénération est attestée par un taux élevé de réticulocytes.

Le taux de réticulocytes est à surveiller chez les drépanocytaires car une moelle fortement sollicitée de façon chronique pourrait s'épuiser. L'aplasie médullaire est une complication grave de la drépanocytose.

Le taux des réticulocytes permet ainsi d'avoir une connaissance sur l'érythropoïèse des drépanocytaires.

Dans cette étude, les variations des réticulocytes sont interprétées en fonction du taux d'hémoglobine, du statut génétique des drépanocytaires, l'âge et le sexe. Ceci afin d'endiguer une meilleur prise en charge des malades.

1. Le genre des drépanocytaires inclus dans l'étude

Selon la figure 9, une légère prédominance féminine a été notée. Ce résultat corrobore avec d'autres études. Sene E dans son étude à Dakar avait trouvé une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,81 [64].

D'autre étude a trouvé une nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,6 telle que l'étude réalisée par Ould A et al. en France en 2010 [65].

Même s'il s'agit d'une maladie à transmission autosomale récessive et indépendante du sexe, la prédominance féminine est retrouvée dans plusieurs études. Cette prédominance féminine est due à la sensibilité des femmes pour la santé mais aussi de la supériorité féminine des hémoglobinopathies dans la population générale. En outre d'autres études ont aussi montré une prédominance masculine, comme l'étude faite par Zahra M. et al avec un sex- ratio M/F de 1,5 [66, 67].

Rakotondrazafiarimana F. dans son étude à Antananarivo avait trouvé aussi un sex-ratio M/F de 1,08 [18].

2. L'âge des drépanocytaires inclus dans l'étude

D'après le tableau III, le plus jeune des patients de la présente étude était âgé de 2 ans, corroborant avec la littérature car le début de l'affection se fait le plus souvent au cours de la deuxième, troisième année, mais peut parfois être plus tardif [18].

Malgré le fait qu'avant l'âge de 6 mois, la présence en quantité importantes d'hémoglobines F protège les nourrissons des manifestations cliniques, d'autres études ont trouvé des nourrissons présentant des signes cliniques de drépanocytose avant l'âge de six mois. Ainsi, le travail de Diagne et son équipe au Sénégal en 2000 a montré que parmi les 323 patients drépanocytaires, 26 patients se trouvaient dans le tranches d'âge de 0 à 6 mois ce qui représente 8,3 % de la population d'étude [68, 69].

Les âges extrêmes varient selon les études: dans notre étude l'âge extrême a été de 2 à 42 ans, alors que Dokekias dans son étude a trouvé 5 à 30 ans et Rakotondrasoa à Antananarivo en 2015 a trouvé des valeurs extrêmes de 1,5 et 48 ans [70, 71].

Nos résultats ont montré aussi que la majorité des patients se situe dans la tranche d'âge de 0 à 10 ans représentant 56,14 % de la population. Le travail de Ramanoaray sur les manifestations oculaires de la drépanocytose à Madagascar en 2012 avait aussi recensé que 57,5 % des drépanocytaires étudiés étaient âgés entre 0 à 14 ans [72].

La moyenne d'âge de notre étude était de $12,40 \pm 9,92$ ans. Ceci peut s'expliquer par le fait que la drépanocytose est essentiellement une maladie de l'enfant [48].

Nous avons remarqué aussi que le pourcentage des sujets drépanocytaires diminuait avec l'âge. Dans notre étude 5,26 % avaient plus de 30 ans et 93 % des patients étaient homozygotes. Selon la littérature, le pourcentage des sujets drépanocytaires homozygotes diminuait avec l'âge à cause de la mortalité précoce de ces sujets. Gayer dans son travail sur la contribution à l'étude de la drépanocytose homozygote de l'adulte africain en 1984 a montré que 95 % des enfants SS mourraient avant l'âge de 15 ans. Pour Barbotin-Larrieum, 10 à 50 % de survie s'observaient à l'âge de 20 ans en fonction des pays [73-75].

3. Le statut génétique des patients inclus dans l'étude

D'après la figure 11, 93 % des malades étaient homozygotes, c'est-à-dire de génotypes SS et 7 % des malades hétérozygotes, génotypes AS. D'après ces résultats, on note une nette prédominance des patients homozygotes corroborant avec les autres études, comme l'étude menée par Rakotondrasoa, dans son étude sur le profil radiologique des patients drépanocytaires en 2015 qui a trouvé que 90, 9 % des patients étaient homozygotes et 9 % des patients étaient hétérozygotes [71].

Ainsi que Razafimpanana en 2005 qui a trouvé que 72 % des cas sont de génotypes SS parce que ce sont surtout les homozygotes qui présentent des manifestations cliniques de la maladie donc qui viennent se faire soigner [43].

4. Selon les constantes érythrocytaires: VGM et TCMH

Selon les figures 12 et 13, la majorité des patients de la présente étude avaient une anémie normocytaire normochrome. Ces résultats sont en concordance avec les données de la littérature qui montre principalement une anémie de type normocytaire normochrome au cours de cette affection. En effet, il s'agit d'une anémie hémolytique, le VGM ne devrait pas être affecté. Ralimanana à Antananarivo en 2009 a toutefois travaillé sur une population où 50 % des cas avaient une anémie normocytaire normochrome [50, 76, 77].

Dans cette étude, 29 % des patients ont présenté une anémie microcytaire. La cause de cette anémie microcytaire était en général l'anomalie de synthèse de l'hémoglobine mais il s'agissait surtout d'une carence en fer associée liée à la malnutrition [50, 78].

Seulement 3 % des patients avaient une anémie macrocytaire. L'hémolyse chronique induit une forte régénération médullaire pour compenser l'anémie ce qui entraîne une carence en acide folique responsable de la macrocytose. En plus, la littérature confirme cette anémie macrocytaire par la présence d'une hyperhémolyse qui a eu pour conséquence une diminution du taux d'hémoglobine et une stimulation de l'érythropoïèse avec production des réticulocytes dont le VGM est plus élevé que celui des érythrocytes [73, 79].

5. Le taux d'hémoglobine des patients inclus dans l'étude

Selon le tableau IV, nous avons trouvé une prédominance de l'anémie modérée, suivie d'une anémie assez sévère et enfin d'une anémie sévère qui représente respectivement 38,59 %, 26,31 % et 24,56 % de la population d'étude, même si la majorité de nos patients présentait un statut homozygote. Ces résultats rejoignent ceux de Dahmani F et son équipe sur l'étude de l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote au Maroc en 2016 qui a trouvé également une anémie modérée chez tous les patients homozygotes. L'anémie est rencontrée surtout chez les patients ayant un statut génétique SS car la prédominance d'hémoglobine anormale S entraîne une modification structurale et conformationnelle des globules rouges qui se détruisent facilement à l'origine d'une anémie hémolytique.

Contrairement à Madzouka, son étude sur les crises aigues de déglobulisation chez le drépanocytaire homozygote à Brazzaville a trouvé que près de 91,8 % des patients drépanocytaires avaient une anémie assez sévère. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les drépanocytaires inclus dans notre étude ont eu une meilleure prise en charge par les échanges transfusionnels dans le but d'abaisser la proportion des globules rouges pathologiques et l'éducation des patients sur les situations favorisant la falcification des hématies. Ainsi, un grand nombre de ces patients n'arrive pas au stade d'anémie sévère. Une autre situation pourrait expliquer ce fait, les analyses ont été réalisées en dehors et non pas au cours de la crise drépanocytaire [73, 80].

D'après les tableaux VI et VIII, nous avons observé que tous les individus de sexe féminin hétérozygote avaient un taux d'hémoglobine normal et un seul individu masculin hétérozygote avait une anémie modérée. Notre étude corrobore avec celle de Sene E, dans son étude sur le Déficit en G-6-PD chez les drépanocytaires à Dakar en 1999 qui a trouvé que tous les patients hétérozygotes AS avaient un taux d'hémoglobine normal [64].

La présence d'un trait drépanocytaire correspond en fait à une situation normale, le statut hétérozygote n'entraîne pas une hémolyse marquée. Les patients hétérozygotes sont considérés, et le sont effectivement, comme des personnes non symptomatiques donc normales.

En se référant à la littérature, les patients hétérozygotes AS n'ont pas des signes cliniques visibles, mise à part une faible anémie. L'anémie est discrète chez les hétérozygotes et on ne rencontre des crises drépanocytaires qu'en cas d'hypoxémie sévère ou d'une coexistence avec une autre anomalie ou maladie. Par conséquent, tous les patients présentant une hémoglobinose ont besoin d'une surveillance régulière [8, 32, 33, 81, 82].

Selon les tableaux V et VII, les valeurs moyennes de l'hémoglobine dans les deux genres de statut drépanocytaire homozygote n'ont pas montré de différence significative ($p=0.6$). Ceci s'observait même si on classe la population d'étude selon leur degré d'anémie. Chez les patients féminins homozygotes et les patients masculins homozygotes, les valeurs moyennes de l'hémoglobine quel que soit le degré de l'anémie sont respectivement $77,211 \pm 3,72$ g/l et $78,32 \pm 14,34$ g/l. Bachir dans son étude sur 552 malades à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil a trouvé que la valeur moyenne de l'hémoglobine était de $89,4 \pm 12,3$ g/l pour les hommes et $85,3 \pm 11$ g/l pour les femmes ayant un statut génétique homozygote [16].

Selon les figures 14 et 15, les valeurs moyennes de l'hémoglobine augmentaient jusqu'à une valeur très élevée dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans. En effet, l'hémolyse chronique des patients entraînait une accélération de l'érythropoïèse. A partir de 30 ans, on observait une diminution des valeurs moyennes de l'hémoglobine. L'hyperstimulation de l'érythropoïèse était partiellement inefficace du fait d'un avortement intramédullaire. Même si la prise en charge des patients était correcte, l'anémie chronique était toujours retrouvée au cours de la drépanocytose [83].

A cette anémie chronique due à l'hémoglobinose S s'ajoutent d'autres causes d'origine périphérique, à savoir les anémies hémolytiques auto-immunes causées par la formation des auto-anticorps. Cette anémie auto immune représente 7,5 à 10 % chez les enfants et les adultes multitransfusés. Egalement l'accident transfusionnel retardé aggrave aussi l'anémie; cet accident transfusionnel est évoqué devant une accentuation des signes d'hémolyse et le déclenchement ou l'exacerbation d'une crise vaso-occlusive chez un patient drépanocytaire ayant été transfusé dans les semaines précédentes, ainsi que l'accès palustre survenant chez les patients présentant une hémoglobinose S [5].

Ndiaye M et al ont trouvé une valeur moyenne de l'hémoglobine de 83 g/l sur les données hématologiques de base chez 108 patients drépanocytaires homozygotes sénégalais âgés de plus de 20 ans [84].

Tout ceci explique la mortalité précoce des patients homozygotes SS. Pour certains auteurs, 95 % des enfants SS mourraient même avant l'âge de 15 ans [75].

D'après les tableaux IX et X, le taux d'hémoglobine des patients hétérozygotes est normal même augmenté quel que soit son âge. Ces données corroborent avec celles de la littérature, car les sujets hétérozygotes AS n'ont pas une modification de l'hémogramme et sont en règle générale asymptomatiques [16, 85].

Après cette analyse du taux d'hémoglobine, le taux de réticulocytes des drépanocytaires, objet de cette étude, mérite une place importante dans le suivi des patients atteint d'hémoglobinose. En effet, l'anémie dans les hémoglobinopathies est d'origine hémolytique donc périphérique et non centrale. Les réticulocytes circulantes prouvent ce mécanisme périphérique mais joue également un rôle de surveillance de la fonction médullaire qui risque de s'épuiser au fil des temps du fait de la forte sollicitation. L'étude du taux de réticulocytes chez les drépanocytaires s'en trouve ainsi bien justifiée.

6. Le taux de réticulocytes des patients drépanocytaires inclus dans l'étude

a) Valeurs moyennes des réticulocytes des patients selon les statuts génétiques

Selon le tableau XI, les valeurs moyennes des réticulocytes des individus quel que soit le genre et le statut génétique étaient supérieures à 120 giga par litre. Tous les patients inclus dans l'étude présentaient donc une anémie régénérative. Ceci confirme les données de la littérature, car la drépanocytose est caractérisée par une anémie hémolytique régénérative témoignant de l'origine périphérique de l'hémolyse. [16].

Dahmani F et son équipe ayant travaillé sur l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote au Maroc en 2016 ont trouvé que la valeur moyenne des réticulocytes était de $363 \pm 195,5$ G/l. Garnier Y et al en April 2017 ont trouvé une valeur moyenne des réticulocytes des patients homozygotes sans distinction du genre de 269 giga par litre dont les extrêmes étaient de 200 et 342 giga par litre [73, 86].

De même, Redelsperger MM et son équipe ayant travaillé sur l'analyse automatique des hématies matures et des réticulocytes chez les malades de statut SS et SC en 2004 ont trouvé une valeur moyenne des réticulocytes de $364,4 \pm 87$ giga par litre [87].

Minniti CP et al dans leur étude sur « *Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease : association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation* » en 2008 ont trouvé une valeur moyenne des réticulocytes de 212 giga par litre dans leur population d'étude dont les extrêmes étaient de 145 et 309 giga par litre [88].

Nous avons trouvé aussi que la valeur moyenne des réticulocytes des individus homozygotes était deux fois supérieure par rapport aux individus hétérozygotes.

Ceci corrobore avec l'étude effectuée par Mounkaila B et son équipe en 2015 qui ont trouvé que la valeur moyenne des réticulocytes des individus homozygotes était 2,5 fois supérieure par rapport au sujet hétérozygote. De même que l'étude faite par Sene E sur le Déficit en G-6-PD chez les drépanocytaires à Dakar en 2000 qui a trouvé également une valeur moyenne des réticulocytes de $147,990 \pm 78,711$ giga par litre chez les homozygotes SS et $40,721 \pm 70,734$ giga par litre chez les hétérozygotes AS [64, 89]

Chez les porteurs de trait drépanocytaire, les valeurs moyennes des réticulocytes sont identiques à celles des sujets normaux, étant donné qu'ils sont asymptomatiques. Ils présentent ainsi également un phénotype clinique et biologique comparable à celui des sujets sains [46].

b) Valeurs moyennes des réticulocytes des patients selon le degré de l'anémie

Pour les individus féminins homozygotes, selon la figure 17, l'augmentation des valeurs moyennes des réticulocytes était inversement proportionnelle au degré de l'anémie jusqu'à une valeur maximale de 650,87 giga par litre au stade d'anémie assez sévère. Par contre lorsque l'anémie était sévère, la valeur moyenne des réticulocytes de nos patients diminuait de moitié par rapport à l'anémie assez sévère.

A cause de la chronicité de l'anémie au cours de la drépanocytose, il y avait une hyperstimulation de l'érythropoïèse médullaire et ceci s'adaptait en fonction de niveau de sévérité de l'anémie. Ceci expliquait l'augmentation des valeurs moyennes des

réticulocytes de nos patients jusqu'au stade d'anémie assez sévère. Mais la forte sollicitation de la moelle osseuse de façon chronique entraînait une inefficacité de l'érythropoïèse de façon transitoire. En plus, plusieurs causes entraînaient l'activité médullaire. Parmi ces causes, une carence en fer associée n'est pas à écarter. Il existait également et surtout la carence en folates. Cette carence était secondaire à l'augmentation de l'érythropoïèse provoquée par l'hémolyse périphérique de façon chronique; les besoins en folates devaient effectivement être couverts par jour contrairement à ceux de la vitamine B12 pour laquelle les réserves étaient énormes et n'ont pas besoin de supplémentation. Il y avait aussi l'insuffisance rénale qui nécessitait un traitement par l'érythropoïétine et une surveillance de taux de la créatininémie. Il y avait également la myélototoxicité provoquée par l'utilisation de l'hydroxyurée. Elle était rare mais nécessitait une surveillance régulière de l'hémogramme. Et enfin l'infection par parvovirus B19 favorisait aussi une atteinte centrale de l'érythropoïèse. Toutes ces causes entraînaient une diminution de la valeur moyenne des réticulocytes de nos patientes au stade d'anémie sévère [5, 83].

Chez les patients masculins homozygotes que nous voyions dans la figure 16, la valeur moyenne des réticulocytes diminuait de façon précoce au stade d'anémie assez sévère.

Chez les patients masculins homozygotes, la production d'hémoglobine fœtale était moins importante par rapport aux féminins homozygotes. Etant donné qu'un taux élevé d'hémoglobine fœtale protégeait les sujets drépanocytaires car ceci empêchait la polymérisation de l'hémoglobine S. On peut dire que les individus du sexe masculins homozygotes étaient longtemps exposés à des hémolyses périphériques par rapport aux patients féminins homozygotes. Par conséquent, l'inefficacité de l'érythropoïèse de façon transitoire s'observait de façon précoce chez les individus du genre masculin homozygote à cause de l'hyperstimulation de la moelle osseuse. En plus, tous les causes qui entraînaient l'activité médullaire que nous voyions chez les patients féminins homozygotes affectaient aussi les patients masculins homozygotes. Ceci peut expliquer la précocité de la diminution de la valeur moyenne des réticulocytes de nos patients masculins homozygotes. Tous ceux étaient responsables de la mortalité précoce des sujets masculins homozygotes par rapport aux sujets féminins homozygotes. Au stade d'anémie sévère, la moelle osseuse essayait encore de compenser les déficits en globules rouges.

D'où l'augmentation de la valeur moyenne des réticulocytes au stade d'anémie sévère [54, 83, 90].

Selon les tableaux XII et XIII, l'érythropoïèse des sujets hétérozygotes est identique au sujet normal ce qui conforte encore la normalité des sujets hétérozygotes.

c) Valeurs moyennes des réticulocytes des patients selon l'âge

Selon les figures 18 et 19, on observait en général une diminution de la valeur moyenne des réticulocytes des patients homozygotes au fur et à mesure que l'âge augmentait.

Avant l'âge de 20 ans, la diminution de la valeur moyenne des réticulocytes était minime même augmenté par rapport à l'âge. La moelle osseuse des patients était capable de régénérer efficacement au cours de l'hémolyse périphérique jusqu'à l'âge de 20 ans. Ces résultat rejoignent ceux de Miller JL et al sur « *Absolute Reticulocyte Count Acts as a surrogate for fetal hemoglobin in infants and children with sickle cell anemia* » en 2015 qui ont trouvé une valeur moyenne des réticulocytes quel que soit le sexe de 310 ± 131 G/l dans la tranche d'âge de 1 à 9 ans et 352 ± 106 G/l dans la tranche d'âge de 10 à 20 ans dans son étude [91].

Cette diminution de la valeur moyenne des réticulocytes s'observait surtout après l'âge de 20 ans. Une étude faite par Ndiaye M et al à Dakar à propos de la drépanocytose homozygote après l'âge de 20 ans en 2003 a trouvé que l'anémie sévère était le deuxième motif d'hospitalisation des patients homozygotes SS après l'âge de 20 ans après la crise vaso-occlusive. L'hémolyse de façon chronique durant ces vingtaines d'années engendrait encore une forte sollicitation de la moelle osseuse des patients homozygotes. Cette forte sollicitation médullaire s'observait même après l'âge de 20 ans à cause de la chronicité de l'anémie de ces patients. D'où l'inefficacité de l'érythropoïèse marquée par la diminution des valeurs moyennes des réticulocytes de nos patients au fur et à mesure que l'âge augmentait [83, 84].

Cette diminution des valeurs moyennes des réticulocytes était plus marqué chez les patients du genre féminins homozygotes à cause sa sensibilité pour la santé [66].

Pour Grünig Humberto DS et al dans son étude sur « *Severity of Brazilian sickle cell disease patients: Severity scores and feasibility of the Bayesian network model use* »

en 2015, la valeur moyenne des réticulocytes était de $240,2 \pm 91,4$ giga par litre dans la tranche d'âge de 5 à 17 ans, ceci diminuait de $229,0 \pm 93,8$ giga par litre dans la tranche d'âge de 18 à 40 ans et cette valeur moyenne était de $177,2 \pm 79,2$ giga par litre chez les individus âgés de plus de 40 ans malgré l'administration de l'hydroxyurée comme traitement [92].

7) Selon les traitements par l'hydroxyurée et/ou acide folique

Selon la figure 20, 94 % de nos patients prenaient seulement l'acide folique comme traitement. L'acide folique était un médicament indispensable à la synthèse d'ADN au cours de l'érythropoïèse. Donc, la prise de ce médicament de façon systématique chez nos patients était un effet bénéfique car seulement 5 % des cas possédaient une anémie macrocytaire qui était le signe principal de la carence en acide folique.

Outre le meilleur pris en charge de nos patients par l'échange transfusionnel, cet apport suffisant en acide folique était responsable de la prédominance de l'anémie modérée de nos patients homozygotes car ceci améliorait l'érythropoïèse des patients. D'autre étude montrait principalement cet avantage de la prise d'acide folique au cours de la drépanocytose. L'étude faite par Bazuaye GN et son équipe en 2010 montrait une différence du taux d'hémoglobine chez le drépanocytaire sous acide folique déjà après 14 jours de traitement [5, 93].

Dans notre étude, l'influence de la myélotoxicité provoqué par l'utilisation de hydroxyurée n'est pas démontrée car seulement les 6 % de nos patients prenaient ce médicament comme traitement. En plus, la littérature disait que la myélotoxicité causé par l'utilisation de l'hydroxyurée était rare. Pour Nkashama GM et al, les tolérances à court et à moyen termes étaient bonnes sous surveillance clinique et paraclinique (hématologique). Des épisodes de myélotoxicité modérés le plus souvent nécessitaient une diminution des doses parfois un arrêt transitoire du traitement. L'étude réalisée par Scott JP et al montrait une importante augmentation de l'HbF sans effets secondaires, permettant l'utilisation plus large de l'hydroxyurée. Pour Charache et al, l'hydroxyurée était un médicament indispensable pour les patients drépanocytaires car il réduirait le nombre de crise douloureuse drépanocytaire, la fréquence d'hospitalisation et la durée de séjour en Réanimation [5, 94-96].

Notre étude nous a permis de connaître l'évolution de l'érythropoïèse des patients présentant une hémogobinose S et de décrire les caractéristiques de l'anémie de ces patients. Nos suggestions sont alors basées sur la prévention de la forte sollicitation de la moelle osseuse:

1. Etablissement d'une politique national d'éducation de tous les malgaches surtout la région Sud Est de l'Ile à propos de la maladie pour que tous les enfants drépanocytaires recevaient une pris en charge précoce:

- Maladie responsable d'une destruction chronique des globules rouges nécessaires pour le transport d'oxygène dans tous nos organismes.
- Notre organisme n'avait pas la capacité à lutter contre cette maladie mais nécessitait une pris en charge hospitalière.
- Plus la pris en charge était précoce, plus la qualité et la durée de vie étaient meilleur.

2. Stabilisation du taux d'hémoglobine dès la découverte de la maladie par exsanguino-transfusion ou échange transfusionnel.

3. Surveillance clinique et biologique de façon périodique des patients homozygotes surtout après l'âge de 20 ans même sans signe clinique d'hémolyses pour détecter le plus préocurement tous les facteurs d'aggravation de l'anémie à savoir:

- carences en acide folique car elles font empirer l'anémie. Il faut donc s'assurer que l'alimentation fournit un apport accru en folate mais l'apport médicamenteux en folate doit être systématique chez tous les drépanocytaires.
- Surveillance et adaptation du traitement par hydroxyurée.
- Insuffisance rénale: il faut compléter les bilans de surveillance biologique par le dosage de créatininémie qui est important pour rechercher de façon précoce l'insuffisance rénale nécessitant un traitement par l'érythropoïétine.
- Anémie hémolytique auto-immune: réaliser un test de Coombs quand l'anémie s'aggrave sans raison claire. Le traitement se calque sur la prise en charge générale: corticoïdes et transfusions éventuelles en notant que la corticothérapie est

parfois déclencheuse de crise vaso-occlusive et ne doit donc être utilisée qu'en cas d'absolue nécessité.

- Un paludisme toujours à évoquer chez un patient revenant de zone d'endémie et aggravant son anémie.
- Infection par le parvovirus B19 à détecter le plus précocement par la sérologie et la PCR sanguine.
- Accident transfusionnel retardé: mesure du taux d'Hb A par chromatographie liquide haute pression, les études immunohématologiques (présence d'agglutinines irrégulières, test de Coombs, élution). Le traitement est celui de la crise (hospitalisation, hyperhydratation, morphine, oxygénothérapie) associé à une surveillance rapprochée de l'hémoglobine, parfois en réanimation et l'utilisation de fortes doses d'érythropoïétine (EPO) recombinante lorsque l'anémie devient menaçante ($Hb < 5-6 \text{ g/dl}$).

CONCLUSION

CONCLUSION

Nous avons mené une étude prospective sur le taux des réticulocytes des drépanocytaires au sein du service de l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie (UPFRH) au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUA/HJRA) lequel est un centre référent de la drépanocytose à Madagascar.

La connaissance du taux des réticulocytes permet de savoir l'état de l'érythropoïèse et de déterminer ainsi le pronostic des malades. Notre objectif était de décrire l'évolution de taux des réticulocytes des patients drépanocytaires.

Le taux d'hémoglobine variait selon le statut génétique de nos patients. Nous avons trouvé que le taux d'hémoglobine des sujets présentant un trait drépanocytaire était identique à ceux des sujets normaux. Tandis que les sujets homozygotes étaient tous anémiques à des degrés variables.

Concernant le taux des réticulocytes, nos patients avaient tous une anémie régénérative. Et chez tous les patients homozygotes une diminution des valeurs moyennes des réticulocytes par rapport à l'âge a été notée surtout après l'âge de 20 ans quel que soit son genre.

Ces différents résultats nous ont amené à avancer des suggestions qui seront portées à l'endroit du Ministère de la Santé et des autorités compétentes, des personnels médicaux et paramédicaux, des patients drépanocytaires et leur famille, des associations de lutte contre la drépanocytose. Toutes ces suggestions ont pour but d'éviter la forte sollicitation médullaire de façon précoce responsable d'une inefficacité de l'érythropoïèse. D'où l'intérêt d'une prise en charge précoce des enfants drépanocytaires et la surveillance plus rapprochée par rapport aux enfants normaux pour que tous les patients drépanocytaires atteignent l'âge adulte. Dans notre étude nous avons trouvé quatre sujets hétérozygotes; pour avoir donc une donnée statistique probante sur le taux de réticulocytes chez les sujets hétérozygotes, une étude ultérieure serait nécessaire avec un large échantillonnage des hétérozygotes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rajofera T. Intérêt du test de falciformation d'emmel pour le dépistage de la drépanocytose à Madagascar[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2010. 37p.
2. Rakotoarimanana DR. Epidémiologie de la drépanocytose à Madagascar. Site officiel de l'association LCDMF. 2004.
www.drepanocytosemadagascar.org/index.php.fr
3. Girot R, Bégué P, Binet JL, Vacheron A, Queneau P, Sraer JD. La drépanocytose chez l'enfant en 2004. Bull Acad Nat le Méd. 2004;188(3):491-506. PubMed | Google Scholar
4. Redelsperger MM, Bardakdjian Michau J, Neonat OMG, Girot R. Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires, In: Girot R, Bégué P, Galacteros F, dir. La drépanocytose. Paris: Ed John Libbey Eurotext. 2003; p1329. Google Scholar
5. Arlet J, Bartolucci P, Habibi B, Ribeil C, Stankovic D, Lionnet D. L'anémie chez le patient drépanocytaire adulte. Rev Med Int. 2009;30:319-322

6. Girot R. Drépanocytose: physiopathologie et diagnostic. Rev Prat. 1999;49:667-74
7. Galactéros F. Drépanocytose: physiopathologie et diagnostique. Rev Prat. 1995;45:351-60
8. Schmugge M, Speer O, Hulya AO, Martin G. La drépanocytose en Suisse. Forum Med. 2008;8(33):582-6
9. Bardakdjian, J. and H. Wajcman. Epidemiology of sickle cell anemia. Rev Prat. 2004;54 (1):p 1531-3
10. Girot R, Bégué P, Galactéros F. La drépanocytose. John Libbey Eurotext ed, Paris; 2003.p: 41-9.
11. OMS.59^{ème} assemblée mondiale de la santé .Point 11,4 de l'ordre de jour provisoire .Avril 2006
12. Liégeois S. La drepanocytose. nature outlook.2014;515:1-8

13. Elion J, Labie D, Drépanocytose et adhérence cellulaire. Hématologie. 1998;4:201-11.

14. Recommandations pour la pratique clinique: Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. HAS 2005.
<Http://www.cocof.irisnet.be/>; 2005.

15. Rakotovao A. Etude epidemio-clinique de la drépanocytose au service de pédiatrie HJRB / CHU Antananarivo[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2012. 50p.

16. Bachir D. La drépanocytose. Dossier sci.1999 Mars;324:29-35

17. Rakotoarivony L. Les complications pulmonaires aigues au cours de la drépanocytose[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2007. 51p.

18. Rakotondrazafiarimana F. Evaluation de la prise en charge transfusionnelle peropératoire des drépanocytaires au CHU-JRA[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2016.50p

19. Kazazian HH, Antonarakis S. Molecular genetics of the hemoglobin genes. In: Singer M, Berg P, eds. Exploring genetic mechanisms. California: University Science Book, Sausalito, 1997:301–36.
20. Thomas C, Lemerle S, Bernaudin F, Feingold J, Guilloud-Bataille M, Reinert P. Drepanocytose : étude de la mortalité pédiatrique en Ile-de-France de 1985 à 1992. Arch Pediatr. 1996;3:44-55.
21. Ankri A, Binet JL, Choquet S, Davi F, Dhédin N, Leblond V. La lignée erythrocytaire. Hematologie.2008
<http://www.kb.u-psud.fr/etudes-medicales/cours/DECM3/polykopiehematologie-cellulaire/7-A.regenerative.pdf>.
Anémies régénératives. 2007.
22. Andriamampionona R. Contribution à l'étude des mesures préventives en matière de drépanocytose[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 1988. n°1400.
23. Aloui N, Nessib N, Darghouth H, I.Baccouche I, Sayed M, Bellagha I et coll. Douleurs osseuses fébriles chez l'enfant drépanocytaire. Apport de l'IRM. 2005;86(11):1693-7

24. Beauvais P, Verlhac S, Bernaudin F. Complications neurologiques et vasculopathies cérébrales aux coups de la drépanocytose. In: Griot R, Begun P, Galactose F, eds. La drepanocytose. Paris: John Libby Euronext; 2003:145-60.
25. Habibi A, Bachir D, Schaeffer A, Godeau B. Drépanocytose vue à l'âge adulte et réanimation. Réanimation. 2002 Avril;11:317-25
26. Bachir D, Virag R. Priapisme drépanocytaire. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, eds. La drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext; 2003:183-94.
27. Bégué P. Infection et drépanocytose. Path Biol. 1999;47:19-25.
28. Wierenga KJ, Hambleton IR, Wilson RM, Serjeant BE and Serjeant GR. Significance of fever in Jamaican patients with homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child. 2001;84:156-9.
29. Bachir D. Prise en charge du patient drépanocytaire adulte. Hereditary Med Blood Cell Disorders Sub committee BHS. 2007.
<http://erasmeinfo.ulb.ac.be/globule/Doc/guidelines/Suivi%20drepago%20adulte%20fr.pdf>.

30. Habibi A, Bachir D, Godeau B. Les complications aiguës de la drépanocytose. Rev Prat. 2004;54:1548-56.
31. Gentillini M. Les anémies tropicales: drépanocytose. 5^{ème} édition Med Trop, Flammarion Médecine-science;1993:509-37.
32. Zandecki M. Drépanocytose et principales autres hémoglobinopathies[Thèse]. Médecine humaine: France ; 2006.
http://www.med-unio-angers.fr/discipline/lab_hema/pathol/erythr/11drepano.pdf, 2007.
33. Berkane N, Nizard J, Dreux B, Uzan S, Girot R. Sickle cell anemia and pregnancy. Complications and management. Pathol Biol. 1999;47(1):46-54.
34. Leborgne-Samuel Y. Sickle cell anemia and pregnancy: review of 68 cases in Guadeloupe. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2000;29(1):86-93
35. Rakotonirainy A. Connaissances, attitudes et pratiques des parents face à la maladie drépanocytaire de leurs enfants[mémoire]. Pédiatrie: Antananarivo; 2013.40p.

36. Rakotonaivo H. Profil épidémioclinique des enfants drépanocytaires membres de l'association pour la lutte contre la drépanocytose à Madagascar Antananarivo[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2015. 50p.
37. Balédent F. Diagnostic biologique de la drépanocytose. Dev santé.2008
38. Girot R, Bégué P. Hématologie des syndromes drépanocytaires. La Maladie Drépanocytaire. Sandoz;1994: 513-22.
39. Bégué P, Castello-Herbreteau B. Prise en charge de la drépanocytose de l'enfant à l'adolescent. Bull Soc Pathol Exot. 2001;94(2):85–9.
40. Hazoume FA, Bégué P. Traitement préventif général et surveillance de la drépanocytose en zone tropicale. Med Trop.Flammariion;1984:258-70.
41. Leblanc A, Retali B, May A, Lobut JB. Le suivi de proximité des enfants drépanocytaires. Méd Thérapi Pédiatr. 2008;11(1):25-31.

42. Tursz A, Cook J, Crost M. L'adolescent atteint d'une maladie chronique douloureuse: comment améliorer sa prise en charge médicale, sa vie quotidienne et celle de sa famille. Rapport final à l'Institut UPSA de la douleur. Paris: INSERM. 2003.
43. Razafimpanana N. Attitudes thérapeutiques chez les drépanocytaires à la clinique infantile de CEN-HO-SOA[Thèse]. Médecine Humaine: Antananarivo; 2004. n°7086.
44. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé. Evaluation et stratégie de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Paris: ANAES. 2000.
45. Fournier-Charrière E. Traitement de la douleur des crises vaso-occlusives de l'enfant drépanocytaire. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, eds. La drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext; 2003:51-76.
46. Ferester A, Kentos A, Bradstreet C, Vertongen F. Traitement de la crise douloureuse vaso-occlusive: prise en charge de la drépanocytose aux urgences. J Eur Urg. 2005;18(4):228-9
47. Girot R. La drépanocytose: de l'enfance à l'âge adulte. Arc Péd. 2007;14:605-06

48. Aubry P. Hémoglobinoses. Med Trop.2016
49. Bernaudin F, Verlhac S, Coïc L. Long-term results of related, myeloblastic stem cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood. 2007;110(7):2749-56.
50. Ralimanana Z. Surveillance biologique des drépanocytaires[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2009. 73p
51. Dembele A. Prise en charge de la crise douloureuse drépanocytaire selon les critères de l'OMS en milieu pédiatrique[Thèse]. Médecine humaine: Mali;2008;92p
52. Olaniyi JA, Abjah UM. Frequency of hepatomegaly and splenomegaly in Nigerian patients with sickle cell disease. West Afr J Med. 2007;26(4): 274-7.
53. Diebkile A, Koffi G, Nanho D, Sawadogo D, Kouakou B, Siransy L et al. Drépanocytose homozygote chez l'adulte ivoirien de plus de 21 ans. Cahiers Santé. 2010;2(20): 63-7

54. Couderette S. Prise en charge ambulatoire d'une pathologie chronique rare, la drépanocytose : place et rôle du médecin traitant à partir d'un questionnaire patient[Thèse]. Médecine humaine: Paris;2012;69p
55. Bitwe MR, Amengo KC, Feza MG, Mazirane KP, Mashako RM, Ruriho A. Le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif du syndrome drépanocytaire majeur à l'hôpital provincial du Nord-Kivu. Annales de l'unigom. 2017;1(7):247-54
56. Guyotat. Cellules souches hématopoïétiques. Transfus Clin Biol. 2003;10:206-8.
57. Charpentier A. L'hématopoïèse, un système complexe. Soins. 2008;53:38-40.
58. Arlet JB. Rôle de la chaperonne hsp70 dans l'érythropoïèse inefficace des β-thalassémies majeures[Thèse]. Cancérologie: Paris; 2013.103p
59. Diane A. Erythropoïèse normale et pathologique, internalisation de c-Kit et morphologie du nucléole[Thèse]. Hématologie et Oncologie: Paris; 2013. 160p

60. Dinafanomezana H. Profil étiologique de la pancytopenie au centre hospitalier universitaire Joseph Rasetra de Befelatanana[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2015. 51p
61. Barosi G. Investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Blood*. 2009;113:4829-33
62. Chasis JA, Mohandas N. Erythroblastic islands: niches for erythropoiesis. *Blood*. 2008;112:470-8.
63. Koury MJ, Sawyer ST, Brandt SJ. New insights into erythropoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2002;9:93-100
64. Sene E. Déficit en G6PD chez les drépanocytaires: prévalence et influence sur le profil évolutif[Thèse]. Biologie: Dakar; 1999.85p
65. Ould A, Etxezaharreta M, Egarnes M, Mjbouloy, Zekhnini C, Rouvillain Jl. Prise en charge Transfusionnelle du drépanocytaire bénéficiant d'une PTH. Place de l'xsanguino-transfusion. L'expérience du CHU de Fort de France. France: Programme des 30e JOFDF; 2010.

66. Djiguimde W P. Les manifestations ophthalmologiques des hémoglobinopathies S et C au CHN-yo de Ouagadougou à propos de 115 cas[These]. Médecine humaine : Ouagadougou; 1999.
67. Zahra M, Mohamed M, Akila A. Assessment of perioperative transfusiontherapy and complications in sickle cell disease patients undergoing surgery. MEJ Anesth. 2008;19(5)
68. Beyeme Owono M, Chiabi A. Epidémiologie de la drépanocytose. Clinics in Mother and Child Health. 2004;1(1):6-8
69. Diagne I, Ndiaye O, Moreira C, Signate-Sy H, Camara B, Diouf S et al. Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar. Arch Pédiatr. 2000 Juillet;7:16-24
70. Dokekias EA, Nzingoula S. Profil d'un sujet drépanocytaire homozygote après l'âge de 30 ans. Med Afr Noire. 2001;48(10):411-8
71. Rakotondrasoa N. Profil radiologique des patients drépanocytaires vus au service d'imagerie du CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona Antananarivo[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2015. 50p

72. Ramanoaray A. Manifestations oculaires de la drépanocytose à propos de 40 cas vus au CHUA/JRA[Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2012. 70p
73. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumk A, Mamad H, Masrar A. Etude de l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote: à propos de 87 patients. Pan Afr Med. 2016;25:1-10
Disponible sur:<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/240/full/>
74. Gayer. Contribution à l'étude de la drépanocytose homozygote de l'adulte africain. Recherche de facteurs de protection[Thèse]. Pharmacie: Dakar; 1984;71.PubMed | Google Scholar
75. Barbotin-Larrieum. Drépanocytose: évolution et pronostic chez l'adulte In: Begue P. Eds. La maladie drépanocytose. Sando: Paris; 1984:240-50. Google Scholar
76. Shongo MY, Mukuku O, Mutombo AM, Lubala TK, Ilunga PM, Sombodi WU et al. Hematological and nutritional profile of homozygous sickle cell SS aged 6 to 59 months in Lubumbashi, Democratic Republic of Congo. Pan Afr Med J. 2015 Aug;21(276):1-6. PubMed | Google Scholar

77. Nacoulma E, Sakande J, Kafando E, Kpowbié ED, Guissou IP. Profil hématologique et biochimique des drépanocytaires SS et SC en phase stationnaire au Centre Hospitalier National Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou. *Mali Med.* 2006;21(1):8-11. PubMed | Google Scholar
78. Omoti CE. Haematological values in sickle cell anemia in steady state and during vaso-occlusive crisis in Benin City, Nigeria. *Annals of Afr Med.* 2005;4(2):62-7. PubMed | Google Scholar
79. Wajcman H, Lantz, Girot R. Les maladies du globule rouge. Médecine-Science Flammarion, Edition INSERM, Paris;1992. Google Scholar
80. Madzouka C. Crises aigues de déglobulisation chez le drépanocytaire homozygote: bilan étiologique et pronostique dans le service d'hématologie au CHU de Brazzaville[Thèse]. Biologie Médicale: Brazzaville; 2007. 51p.
81. Siguret V, Andreure JP. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype. *Ann Bio Clin.* 1997;2:103-12
82. Labie D. Histoire génétique de la drépanocytose. *Rev Prat.* 1992;42:1879-84.

83. Wu CJ, Krishnamurti L, Kutok JL, Biernacki M, Rogers S, Zhang W et al. Evidence for ineffective erythropoiesis in severe sickle cell disease. *Blood*. 2005;106:3639–45.
84. Ndiaye M, 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 méd int*. 2003 Mai;24:711–5
85. Begue P, Quinet B. Drépanocytose de l'enfant. *EMC*. Paris, France. 1985;4080(1):1–8
86. Garnier Y, Ferdinand S, Etienne J, Elana G, Petras M, Doumdo L et al. Differences of microparticle patterns between sickle cell anemia and hemoglobin SC patients. *PLoS ONE*. 2017;12(5):1-13.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177397>
87. Redelsperger MM, Flahault A, Neonato MG, Girot R, Labie D. Automated analysis of mature red blood cells and reticulocytes in SS and SC disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2004 Mai;33:15–24

88. Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Onyekwere O, Dham N. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica*. 2008 Octobre;94(3):340-7
89. Mounkaila B, Hamido OK, Maiga AR, Akpona SA, Sanogo I. Hémolyse chronique des sujets drépanocytaires SS et SC en phase stationnaire: étude comparative au centre national de référence de la drépanocytose à Niamey. *Rev Cames Sante*. 2015 Juillet;3:25-29
90. Labie D. la drépanocytose est de moins en moins monogénique. *Hématologie*. 2009 Janvier-Février; 15(1):98-9. PubMed | Google Scholar
91. Miller JL, Byrnes C, Weissman M, Lee YT, Miller JL. Absolute Reticulocyte Count Acts as a surrogate for fetal hemoglobin in infants and children with sickle cell anemia. *Plos One*. 2015;10(9):1-10
92. Grünig Humberto DS, Okumura JV, Lopes C, Bonini-Domingos RC, Belini EJ, Lidiane de Souza Torres. Severity of Brazilian sickle cell disease patients: Severity scores and feasibility of the Bayesian network model use. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;54:321-7

93. Bazuaye GN, Halim NKD, Omot CE. Response of sickle cell anemia patients to therapeutic trial of amples A&B. Gomal journal of medical sciences. 2010; 8(1): 71-78. PubMed | Google Scholar
94. Scott JP, Misiewicz VM , Labotka RJ et al . Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. J Pediatr. 1996; 128(6): 820-8.
95. Nkashama GM, Wakamb GK, Mulangu AM, Nkashama, Kupa B, Numbi OL. De l'hémoglobine SS à SF: intérêt de l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose chez 2 enfants congolais et revue de la littérature. PAMJ. 2015;121(21):1-4
96. Charache S, Terrin M, Moore R, Dover G . Design of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia: investigators of the multicenter study of hydroxyurea. Control Clin Trials. 1995;16(6):432–46

ANNEXES

ANNEXE 1

EVOLUTION DU TAUX DES RETICULOCYTES DES DREPANOCYTAIRES A L'UNITE PARACLINIQUE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN HEMATOLOGIE / CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'ANTANANARIVO / HOPITAL JOSEPH RAVOAHANGY ANDRIANAVALONA

Date:

Numéro dossier:

Drépanocytaire: Oui Non

Hémogramme: Oui Non

Dosage des réticulocytes: Oui Non

Statuts génétiques:

Traitement: Acide folique seule Acide folique + Hydroxyurée

Age		
Sexe	Masculin	Féminin
Taux d'hémoglobine (g/l)		
Taux des réticulocytes (G/l)		
VGM (fl)		
TCMH (pg)		

ANNEXE 2
LEXIQUE DES ABREVIATIONS DANS LA REGULATION DE
L'ERYTHROPOÏESE

Apaf-1 (Apoptotic Protease Activating Factor-1): protéines adaptatrices qui conduisent à l'activation des caspases et la mort par apoptose.

Bcl-Xl (B cell lymphoma-XL): protéine anti-apoptotique

BTG1 (B cell Translocation Gene1): facteur anti-prolifératif

BAD (Bcl2-associated Agonist of cell Death): protéine pro-apoptotique; elle retient Bcl-XL dans le cytoplasme lorsqu'elle n'est pas phosphorylée. Après phosphorylation, Bad libère Bcl-XL qui peut ainsi exercer ses fonctions anti-apoptotiques.

Cbl (Casitas B-lineage Lymphoma): protéines adaptatrices dont l'Epo active la voie de signalisation PI3-kinase de façon indirecte par le biais des plusieurs protéines intermédiaires telles que Cbl, Gab1 et Gab2, IRS-2.

c-fos: facteurs de transcription

c-jun: facteurs de transcription

C-kit: protéine responsable de la multiplication des cellules jeunes.

c-myc: facteurs de transcription

FOXO (Forkhead O): facteur de transcription

GATA 1 (GATA binding factor 1): facteurs de transcription

GSK3 (Glycogen Synthase Kinase-3): impliquée dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes humains induite en absence de facteurs de croissance.

GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor): facteur qui permet la survie, la prolifération et la différenciation des cellules souches après sensibilisation par les autres facteurs synergiques.

Grb2 (Growth factor Receptor-Bound protein 2): molécule adaptatrice impliquées dans la transduction du signal au cours de la régulation positive de l'érythropoïèse (voie Grb2-Ras-MAPK).

Growth factor-bound protein (Grb)-associated binder (Gab): protéine de métabolisme ou de signalisation

HIF (Hypoxia Inducible Factors): facteur de transcription

IRS (Insulin Receptor Substrate): protéine de métabolisme ou de signalisation

JAK (Janus kinase): tyrosines kinases cytoplasmiques impliquées dans la transduction des signaux issus des récepteurs aux cytokines (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2).

JNK (c-Jun NH₂-terminal): sérine/thréonine kinase qui active par phosphorylation la protéine Jun et lui permet d'exercer, au sein du complexe AP1, ses propriétés d'activation transcriptionnelle. AP1 est impliqué dans la régulation du cycle cellulaire et dans la régulation tant positive que négative de l'apoptose.

kinases Erk1/2: facteurs de transcription

MAP kinase (Mitogen-Activated Protein kinase): voie qui peuvent induire des réponses cellulaires spécifiques telles que: la prolifération, l'apoptose, la survie, la migration et la régulation transcriptionnelle en interagissant avec de nombreux stimuli (cytokines, facteurs de croissance, antigènes, toxines, médicaments, stress, changement de température, irradiation, changement de conformation cellulaire, interactions avec la matrice extracellulaire, interactions cellule-cellule...).

p27 Kip1: inhibitrice du cycle cellulaire. p27 est impliquée dans le contrôle de la migration cellulaire, de l'apoptose, de la transcription.

p38: protéines qui régulent les fonctions cellulaires comme la prolifération, la différenciation, la survie ou l'apoptose.

PIP3 (Phosphatidyl-Inositol-trisPhosphate): nécessaire à l'exposition des sites de phosphorylation qui permet la phosphorylation de la Sérine/Thrénine kinase Akt dans la voie PI3K / Akt.

STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription): facteurs de transcription qui transduisent l'effet de nombreuses cytokines suite à leur activation canonique par les JAK.

SHC (Src Homology 2 domain Containing): protéines de signalisation qui vont induire les voies de signalisation Jak/STAT, la voie des Map-kinases menant à la transcription de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et de la survie après liaison de l'Epo à son récepteur.

TGF (Transforming Growth Factor): cytokines inflammatoires qui agissent en diminuant la synthèse d'érythropoïétine au niveau du rein mais également au niveau de la moelle directement sur les progéniteurs érythroblastiques en diminuant leur prolifération.

SHP2 (Tyrosine phosphatase): régulation des diverses voies de signalisation majeures, telles que les voies Ras/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK), Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Akt et JAK2/STAT5.

PI3K (Voie PI-3 kinase): voie menant à la transcription de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et de la survie.

Voie Ras: voies de signalisation intracellulaire activées par le couple Epo/Epo-R.

VHL (Von Hippel Lindau): gène suppresseur de tumeur

VELIRANO

Eto anatrehan'Andriamanitra Andriananahary, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-mianatra tamiko eto amin'ity toeram-pianarana ity, ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho, fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaha-m-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samy irery ny tsiambaratelo haboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoafady na hanamorana famitankeloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho, ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabian'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVER

Le Directeur de thèse

Signé: Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé: Professeur SAMISON Luc Hervé

Name and first names: RAKOTOMALALA Rosa Patrick

Thesis title: « EVOLUTION OF THE RATE OF RETICULOCYTES IN DREPANOCYTAIRES IN UPFRH / CHUA / HJRA »

Rubric: biology

Number of bibliographical references: 96

Number of pages: 72

Number of tables: 15

Number of figures: 20

Number of annexes: 02

SUMMARY

The peripheric hyperhaemolyse of sickle cell induces an acceleration of the erythropoiesis distinguished by circulating hyper-reticulocytosis. Our study aims to describe the rate of reticulocyte as well as the characteristics of the anaemia of patients having a hemoglobinose S at the UPFRH CHUA HJRA.

A prospective and descriptive study: from January 1st, 2017 to June 30 th, 2017.

The sex-ratio being 0, 8. There is a predominance of the patients in the age-group of 0 to 10 years which represents 56, 14 % of cases, the 61, 53 % of which were feminine gender. The homozygotes subjects were most numerous in the study representing 93 % of the cases. Concerning the hemoglobin rate, the normocytary anaemia was the most frequent with 67 % of cases. This anaemia is rare within the heterozygotes (25 %) whereas all the homozygotes are bloodless, especially moderate anaemia in which 36 % for the masculin group and 42, 85 % for the feminine one. The rate of the reticulocyte of the subjects SS ($473, 71 \pm 295,9$ G/l) is twice superior to the AS subject. This one is very variable within the SS individual but the common point is that it is reduced from the age of 20. All our patients were taking folic acid as a treatment.

AS subjects had hemoglobin levels and reticulocyte levels identical to those of normal subjects. In contrast, to the homozygotes, anemia was constantly present with variable reticulocyte level depending on the degree of anemia. Folic acid improved the erythropoiesis of our patients. These patients require early management and regular monitoring to allow effective and sustainable erythropoiesis.

Keywords: anaemia, drepanocytosis, frequency, Madagascar, reticulocyte

Director of thesis: Pr RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Reporter of thesis: Dr RAKOTONIAINA Andriamiarimbola Irène

Author address: VS 52 CA Avaratr' Ankatso

Nom et prénoms: RAKOTOMALALA Rosa Patrick

Titre de la thèse : « EVOLUTION DU TAUX DES RETICULOCYTES DES DREPANOCYTAIRES A L' UPFRH / CHUA / HJRA »

Rubrique: biologie

Nombre de références bibliographiques: 96

Nombre de pages: 72

Nombre de tableaux: 15

Nombre de figures: 20

Nombre d'annexe: 02

RESUME:

L'hyperhémolyse périphérique des drépanocytaires induit une accélération de l'érythropoïèse caractérisée par une hyper-réticulocytose circulante. Notre étude visait à décrire l'évolution des taux des réticulocytes chez les drépanocytaires ainsi qu'à caractériser l'anémie des patient ayant une hémoglobinose S.

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive allant du 01 Janvier 2017 au 30 Juin 2017 à l'UPFR Hématologie du CHU HJRA.

Le sex-ratio a été de 0,84. La prédominance de la tranche d'âge de 0 à 10 ans a été trouvée dans 56,14 % des cas dont 61,53 % étaient de genre féminin. Les sujets homozygotes représentaient 93 % de nos patients. L'anémie a été normocytaire normochrome dans 67 % des cas. Cette anémie était de 25 % chez les hétérozygotes tandis que tous les homozygotes avaient une anémie modérée retrouvée chez le genre masculin et le genre féminin respectivement de 36 % et 42,85 %. Le taux des réticulocytes des sujets SS était 2 fois supérieur ($473,71 \pm 295,9$ G/l contre $234,5 \pm 166,36$) par rapport au sujet AS. Ceci est très variable en fonction du degré de l'anémie chez les individus SS mais leur point commun était la diminution de la réticulocytose à partir de 20 ans. Tous nos patients prenaient l'acide folique comme traitement.

Les sujets AS avaient un taux d'hémoglobine et taux des réticulocytes identique à ceux des sujets normaux. Par contre, les homozygotes avaient tous une anémie avec un taux de réticulocyte variable en fonction du degré de l'anémie. L'acide folique améliorait l'erythropoïèse de nos patients. Ces patients nécessitent une prise en charge précoce et une surveillance régulière pour permettre une érythropoïèse efficace et durable.

Mots clés: anémie, drépanocytose, fréquence, Madagascar, réticulocytes

Directeur de thèse: Pr RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Rapporteur de thèse: Dr RAKOTONAINA Andriamiarimbola Irène

Adresse de l'auteur: VS 52 CA Avaratr'Ankatso

