

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACL: anticorps anticardiolipines

ADN: Acide Désoxyribonucléique

APL : anticorps anti-phospholipides

AT : Antithrombine

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

β_2 GP1 : béta 2 glucoprotéine 1

CaCl₂: chlorure de calcium

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CD : Cluster of Differentiation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

CVO : Crise Vaso-Occlusive

DRVVT : Temps de Venin de Vipère Russell Dilué

EDTA : Ethylène – Diamine – Tétra – Acétique

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

eNOS: NO synthase endothéiale

ET1 : Endothéline 1

FDR : Facteur de Risque

Fib : Fibrinémie

GR : Globule Rouge

Hb : Hémoglobine

HLA : Human Leucocyte Antigen

HTLV1 : Human T-cell Lymphoma Virus 1

HU : Hydroxyurée

IgA : Immunoglobine A

IgM : Immunoglobine M

INR : International Normalized Ratio

LA : Lupus Anticoagulant

NFS : numération formule sanguine

NO : Oxyde Nitrique

OxHb : oxy-hémoglobine

PC : Protéine C

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PS : Protéine S

SGC : Guanylate Cyclase Soluble

SNO Hb : hémoglobine nitrosylée

STA : Syndrome Thoracique Aigue

TCA : Temps de Céphaline avec Activateur

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyen en Hémoglobine

TGF : Transforming Growth Factor

TMB : tétraméthylbenzidine

TP : Taux de Prothrombine

TVPMI : Thrombose Veineuse Profonde des Membres Inférieures

VGM : Volume Globulaire Moyen

vWF : Facteur de von Willebrand

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : projection plane des principales zones de contact entre tétramères dans le polymère de désoxy Hb S	9
Figure 2 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose	14
Figure3 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose	41
Figure 4: Schematic diagram of mechanisms of acute sickle cell vaso-occlusive events involving the adherence of sickle red blood cells (RBCs) or reticulocytes and neutrophils to the abnormally activated endothelial cells	42
Figure5 : répartition des patients selon le sexe	61
Figure6: Répartition des patients selon les antécédents personnels.....	63
Figure7: signes cliniques décelés chez les SS.....	64
Figure8: prévalence de lupus anticoagulant chez les SS.....	67
Figure9: prévalence de lupus anticoagulant chez les AS	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Causes des décès de la drépanocytose en France, en Jamaïque et aux États-Unis	24
Tableau II : utilisation de l'Hydroxyurée dans la drépanocytose	28
Tableau III : répartition des patients de profil SS par classe d'âge.....	60
Tableau IV : répartition des patients de profil AS par classe d'âge.....	61
Tableau V : répartition des patients selon leurs activités.....	62
Tableau VI : Répartition des patients selon le groupe sanguin.....	65
Tableau VII : répartition des aCL en fonction du profil	68
Tableau VIII : répartition des types a β ₂ GP1 selon le profil.....	68
Tableau IX : proportion des différents FDR au sein de nos populations.....	69
Tableau X : comparaison entre les moyennes d'âge des différents profils.....	69
Tableau XI : croisement entre l'âge et les antécédents personnels.....	70
Tableau XII : croisement entre les FDR et le profil électrophorétique.....	70
Tableau XIII : croisement entre l'âge et les facteurs de risques	71
Tableau XIV : croisement entre les facteurs de risque et la CVO	72
Tableau XV : croisement entre les FDR et les AVC	73
Tableau XVI : croisement entre les FDR et les TVPMI	74
Tableau XVII : croisement entre les FDR et STA	75
Tableau XVIII : croisement entre les antécédents personnels et le groupe sanguin.....	76
Tableau XIX : croisement entre les facteurs de risque et le groupe sanguin.....	77

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE: REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
GENERALITES SUR LA DREPANOCYTOSE	4
1.Définition	4
2.Historique	5
3.Génétique	6
4.Epidémiologie	6
4.1. Dans le monde	6
4.2. En Afrique	7
4.3 Au Sénégal	7
5.Physiopathologie	7
5.1.La gélification.....	8
5.2.Le globule rouge drépanocytaire.....	12
6.Signes	15
6.1.Les syndromes drépanocytaires majeurs.....	15
6.1.1.La drépanocytose homozygote.....	15
6.1.2.Les hétérozygotes composites	20
6.2. La drépanocytose hétérozygote (forme mineure)	21
6.2.1. Clinique	22
6.2.2. Biologie	22
7.Mortalité de la drépanocytose	22
8.Traitemet.....	25
8.1. Traitement symptomatique.....	25
8.2. Transfusion sanguine.....	25
8.2.1. Transfusion sanguine simple	26

8.2.2. Échange transfusionnel	26
8.2.3. Programmes de transfusion sanguine au long cours	27
8.3 Hydroxyurée	27
8.4. Transplantation médullaire.....	29
DREPANOCYTOSE ET THROMBOSE.....	31
2.1Physiopathologie et facteurs influençant la thrombose dans la drépanocytose.....	32
2.1.1Les modifications rhéologiques	32
2.1.2Les anomalies des plaquettes et de la coagulation	33
2.1.2.1Les plaquettes	33
2.1.2.2Les marqueurs d'activation de la coagulation.....	34
2.1.2.3Les facteurs de la coagulation	35
2.1.2.4Les anticorps anti-phospholipides.....	35
2.1.3Rôle des vaisseaux dans la survenue de thrombose chez les drépanocytaires	36
2.1.3.1. Adhérence cellulaire dans la drépanocytose	37
2.1.3.2. Anomalies du tonus vasculaire dans la drépanocytose	39
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	43
I.OBJECTIFS	44
I.1.OBJECTIF GENERAL	44
I.2.OBJECTIFS SPECIFIQUES	44
II.PATIENTS ET METHODES	44
II.1. TYPE D'ETUDE	44
II.2.CADRE D'ETUDE	44

II.3.PATIENTS	45
II.3.1. CRITERES D'INCLUSION.....	45
II.3.2. CRITERES DE NON INCLUSION.....	45
II.4.METHODE	45
II.4.1.PROCEDURE DE COLLECTE DES DONNEES	45
II.4.2.ANALYSE DES DONNEES	45
II.4.3.VARIABLES ETUDES	46
II.4.3.1. Paramètres socio démographiques	46
II.4.3.2. Paramètres cliniques	46
II.4.3.3. Paramètres biologiques	46
II.4.4 Détermination des variables biologiques.....	47
II.4.4.1 Etape pré-analytique	47
II.4.4.2 Etape analytique.....	47
RESULTATS.....	60
DISCUSSION	78
CONCLUSION	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93

INTRODUCTION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie due à une anomalie qualitative de la chaîne β de la globine.

Elle s'accompagne de crises vaso-occlusives (crise douloureuse drépanocytaires) au cours desquelles les drépanocytes se bloquent dans le réseau capillaire et provoquent une ischémie. En dehors de ces crises vaso-occlusives, d'authentiques accidents thrombotiques peuvent survenir et sont responsables de plus de 10% des décès survenant après l'âge de 10 ans (38).

En effet, des études ont montré que 8% des décès survenant après l'âge de 10 ans chez les drépanocytaires étaient dus à une thrombose artérielle pulmonaire (89) et des études autopsiques montrent dans 25% des cas de lésions thrombotiques des artères pulmonaires (45). De plus, des thromboses au niveau des sinus placentaires compliquent dans un cas sur deux la grossesse des femmes drépanocytaires (67). De la même manière il a été constaté une augmentation de l'activation plaquettaire *in vivo* et à une augmentation des marqueurs d'activation de la coagulation. Ces éléments font que la drépanocytose est considérée comme un état prothrombotique.

Le but de ce travail était d'évaluer, dans la drépanocytose, certains facteurs de risque de thrombose, et plus particulièrement les inhibiteurs physiologiques de la coagulation et les anticorps anti-phospholipides.

La première partie de ce document constitue un rappel sur la drépanocytose suivi d'une description de la thrombose plus particulièrement des facteurs prédisposant à un état prothrombotique.

La seconde partie de ce mémoire est consacrée au travail réalisé.

Nous allons dans un premier temps évaluer le processus procoagulant chez les sujets drépanocytaires, homozygotes comme hétérozygotes. Afin de préciser le lien possible entre l'exposition des phospholipides acides par les érythrocytes et l'activation de la coagulation que l'on retrouve *in vivo*. Puis évaluer le processus anticoagulant chez les mêmes sujets.

PREMIERE PARTIE: REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

GENERALITES SUR LA MALADIE DREPANOCYTAIRE

9.Définition

La drépanocytose (ou hémoglobinose S) est une anémie hémolytique corpusculaire constitutionnelle liée à une anomalie de structure des chaines β de la globine dans laquelle l'acide aminé en position 6 de la globine en l'occurrence l'acide glutamique est substitué par un autre acide aminé la valine($\beta^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$) (61).

C'est une maladie autosomique récessive, à l'origine de synthèse d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S.

L'hémoglobine S est à l'origine d'une anémie hémolytique chronique, des complications aiguës par vaso-occlusion des microvaisseaux, des complications viscérales chroniques d'origine ischémique pouvant atteindre pratiquement tous les organes et enfin, un risque d'infections bactériennes lié à l'asplénie fonctionnelle. Les syndromes drépanocytaires « majeurs » regroupent la forme homozygote S/S et les formes hétérozygotes composites S/C et S β thalassémie. La forme homozygote SS a une évolution plus sévère, mais la plupart des complications y compris les plus graves peuvent être observées au cours des formes hétérozygotes composites. Par opposition, les sujets hétérozygotes AS (transmetteurs sains) sont en règle générale asymptomatiques.

Par comparaison avec l'enfant chez qui les causes de décès sont les infections à pneumocoque, l'anémie aiguë par séquestration splénique et les accidents vasculaires cérébraux, chez l'adulte, les décès par infection sont rares, la majorité de ceux-ci survenant lors d'une crise vaso-occlusive, se manifestant par une défaillance multiviscérale ou par un syndrome thoracique aigu. Une prise en charge pédiatrique très précoce permet à plus de 90 % des patients

drépanocytaires d'atteindre l'âge adulte aux États-Unis et dans les pays occidentaux. De plus, le pronostic des complications aiguës et chroniques a été transformé par une prise en charge optimisée fondée sur des approches combinées multidisciplinaires. L'espérance de vie des patients drépanocytaires suivis dans les centres spécialisés, dans les pays développés augmente, et dépasse en effet 45 ans pour les formes SS, et 65 ans pour les formes hétérozygotes composites et devrait encore progresser dans les années à venir(44).

10.Historique

C'est en 1910 pour la première fois que HERRICK observa la présence d'hématies falciformes chez un étudiant d'origine antillaise.

En 1917, EMMEL (35) nota la déformation des globules rouges chez un parent malade ; ce lui avait permis de soupçonner la transmission génétique de cette maladie.

HANN et GILLEPSIE en 1927 marquèrent une étape importante dans l'histoire de la maladie en découvrant la relation qui existe entre la déformation et l'oxygénation : la baisse de la tension de l'oxygène pouvant être la source de déformation cellulaire.

D'autres travaux ont été publiés depuis, c'est ainsi que :

En 1947, NEEL (66) après avoir défini le trait drépanocytaire établit le mode de transmission génétique qui se fait selon les lois mendéliennes.

SINGER et collaborateurs en 1948 dont les études porteront sur la durée de vie des hématies démontrent que celle-ci était plus raccourcie chez le malade drépanocytaire alors qu'elle était normale chez le porteur de trait.

En 1949, PAULING ITANO et SINGER découvraient la différence électrophorétique entre l'hémoglobine drépanocytaire S et l'hémoglobine normale A et déterminèrent en même temps la notion de maladie héréditaire.

En 1958, INGRAM démontre l'anomalie de structure biochimique de cette hémoglobine anormale et précise qu'il s'agit d'une mutation ponctuelle sur le plan moléculaire par substitution en position 6 de la chaîne bêta(β) d'un acide glutamique par une valine.

En fin 1962 MONOD et JACOB, par leurs travaux sur la synthèse protéique précisèrent le déterminisme génétique de la synthèse protéique en général. Ils montrent qu'un type de gène bien déterminé est responsable de l'apparition de l'anomalie qualitative ou quantitative de l'hémoglobine.

11. Génétique

La drépanocytose est une affection transmise selon le mode mendélien récessif autosomique.

Les sujets hétérozygotes sont dits AS et les homozygotes SS.

Il existe d'autres anomalies de l'hémoglobine pouvant s'associer à la drépanocytose : c'est le cas des thalassémies et d'autres anomalies qualitatives de l'hémoglobine.

Il s'agit d'anomalies génétiques qui se transmettent aussi sur le mode autosomique récessif.

Lorsqu'un sujet porteur de la drépanocytose contracte une union avec un sujet porteur de l'hémoglobine C ou de la β thalassémie, ces anomalies peuvent s'associer et donner naissance à des enfants « doubles hétérozygotes » (appelés aussi « hétérozygotes composites ») SC et S/ β thalassémiques(1).

12.Épidémiologie

La drépanocytose est devenue un véritable problème de santé publique.

12.1 Dans le monde

La drépanocytose est une maladie répandue dans le monde du fait des migrations.

En effet sa prévalence est de 9% aux Etats unis et elle affecte un enfant afro-américain sur 400 naissances (56). Elle est répandue aux Antilles et constitue la première maladie héréditaire en France. On la trouve également autour du bassin méditerranéen et en Asie.

12.2 En Afrique

Lehmann fut le premier à parler de la ceinture sicklémique. Elle s'étend depuis le sud du Sahara jusqu'au Zambèze selon une aire comprise entre le 15éme parallèle de latitude nord et le 20éme parallèle de latitude sud. Cette zone correspond avec les zones d'infestation par le Plasmodium falciparum.

En Afrique de l'ouest sa fréquence varie de 7 - 20% (40). On note également une fréquence pouvant aller jusqu'à 40% dans certaines ethnies d'Afrique centrale (Congo, RDC, Nigeria) (40).

12.3 Au Sénégal

Au Sénégal, la prévalence de l'hémoglobine S est de 11,1% en population générale et 1,9% des nouveau-nés homozygotes (24).

13.Physiopathologie

La vaso-occlusion a un rôle clé dans les manifestations cliniques de la drépanocytose (34, 38, 46, 74, 82). L'atteinte peut être microvasculaire et/ou macrovasculaire. De nombreux facteurs sont impliqués :

- occlusion microvasculaire :

- facteurs liés aux GR : polymères d’Hb S, anomalies rhéologiques globulaires (déshydratation, fragilité mécanique, baisse de déformabilité, augmentation de la viscosité sanguine, présence de cellules denses) ;
 - facteurs liés aux globules blancs (GB) ;
 - facteurs extraérythrocytaires : hémostase, endothélium vasculaire ;
- occlusion macrovasculaire : hyperplasie intime des vaisseaux cérébraux (vasculopathie) en particulier, et peut-être d’autres vaisseaux (pulmonaires, spléniques, rénaux, pénins...). L’occlusion macrovasculaire serait l’élément déterminant des accidents vasculaires cérébraux (AVC) par l’hyperplasie intime et concernerait peut-être d’autres organes (poumon, rate, reins, verge).

5.1. Polymérisation de l’hémoglobine S(28)

L’hémoglobine S (Hb S) est un tétramère de globine constitué de deux chaînes d’α- globine normale et de deux chaînes de β- globine présentant la mutation Glu6→Val.

A l’état désoxygéné (conformation T), la propriété essentielle de l’Hb S est sa capacité à polymériser par constitution d’une liaison hydrophobe entre la Val6 de la chaîne β-globine mutée et la logette hydrophobe située dans la région de la Phe85 de la chaîne β d’un autre tétramère de globine (Hb S ou non) (figure1).

La formation de polymère d’Hb S se produit par croissance d’une fibre élémentaire d’Hb S ; cette construction est stabilisée par des liaisons multiples dans les différentes zones de contact intermoléculaires, certaines impliquant la chaîne α.

Les tétramères non S (Hb A, Hb C, Hb F,...) peuvent s'intercaler ; certains de ces tétramères favorisent la polymérisation (Hb D Punjab β 121 Gln, Hb O Arab β 121 Lys, Hb S Antilles β 6 Val et 23 lle), d'autres sont différents (Hb C β 6 Lys, Hb A) et certains sont des agents dissociant du polymère (Hb F, Hb A₂,...).

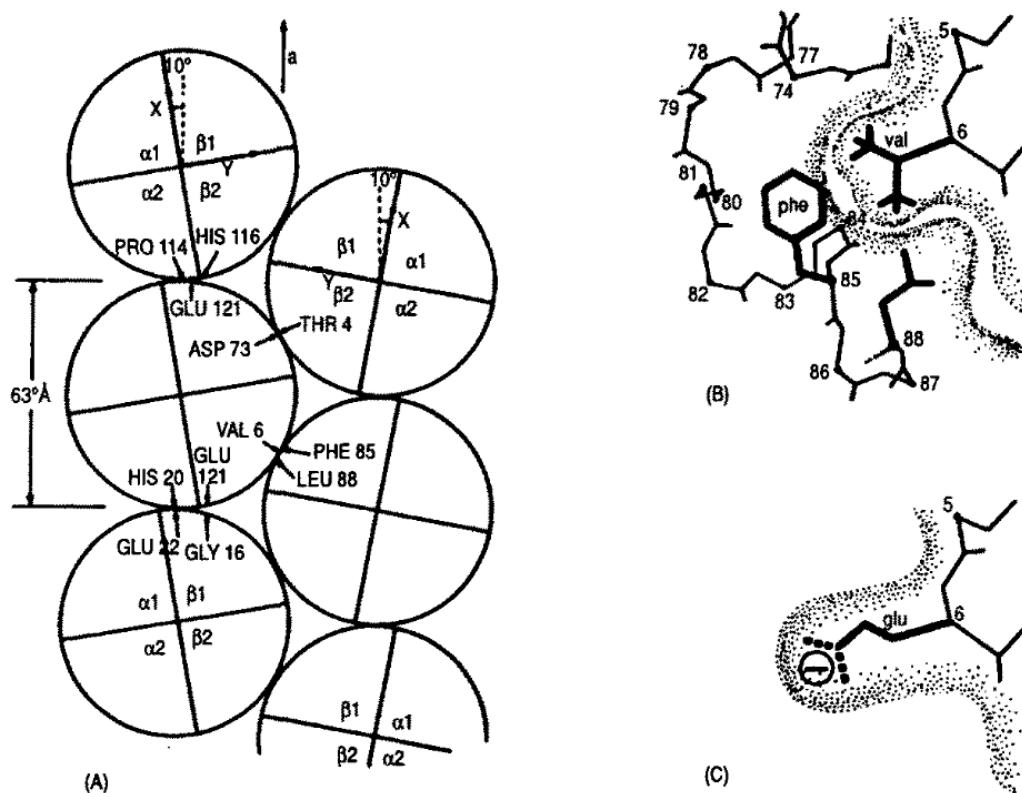


Figure 1 : projection plane des principales zones de contact entre tétramères dans le polymère de désoxy Hb S.

Interactions possibles entre les acides aminés d'un tétramère de globine $\alpha_2\beta_2$ S et les acides aminés avoisinant d'autres tétramères de globine normale $\alpha_2\beta_2$ ou anormale $\alpha_2\beta_2$ S (28).

Par contre dans l'état oxygéné (conformation R), la liaison hydrophobe ne peut pas se créer, et la polymérisation de l'Hb S est alors réversible.

L'organisation des polymères d'Hb S en larges fibres (structures à 7 paires de brins disposés en double hélice) confère au contenu intra-érythrocytaire une

structure cristalline, et est responsable de la déformation classique du globule rouge drépanocytaire donnant à celui-ci son aspect de « fauille ».

L'équilibre entre les conformations R et T de l'Hb S peut être influencé par différents **facteurs physico-chimiques**. Les facteurs favorisant l'état T, et donc la polymérisation, sont :

- Une concentration d'hémoglobine intra-érythrocytaire élevée. En effet la polymérisation n'apparaît que si la concentration en Hb S désoxygénée est supérieure à 160g/l. Or, la concentration moyenne en Hb S totale (oxygénée ou non) est d'environ 300g/l chez les homozygotes S/S et de 240g/l chez les hétérozygotes A/S. Ceci explique que les hétérozygotes puissent être symptomatiques dans des cas extrêmes ; telles que les grandes hypoxies, ou certaines conditions d'anesthésie générale (pressions en oxygène inférieures à 35mm d'Hg).
- La déshydratation intracellulaire, qui augmente la concentration en Hb.
- La pression en oxygène basse, car plus l'Hb S est concentrée et plus elle présente une diminution d'affinité pour l'oxygène. Ceci constitue un phénomène d'auto-aggravation de la polymérisation qui se produit dans les drépanocytes.
- L'acidose.
- L'hyperthermie.
- Une concentration élevée en 2,3-diphosphoglycérate qui stabilise la désoxyhémoglobine.

A l'inverse, la concentration élevée en Hb F est un facteur favorisant l'état R.

Des **facteurs génétiques** influencent la polymérisation de l'Hb S.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation de fréquence de l’ α -thalassémie chez les sujets drépanocytaires par comparaison avec les sujets témoins des mêmes régions, et montré un effet protecteur d’une anomalie sur l’autre, en général, la sévérité clinique de la drépanocytose diminue avec le nombre de gène α présents. Mais ceci ne s’applique pas à toutes les manifestations cliniques de la drépanocytose ; par exemple, l’ α -thalassémie n’est pas corrélée avec les crises douloureuses. Les patients présentant une drépanocytose associée à une α -thalassémie ont une diminution du nombre de réticulocytes, du volume globulaire moyen (VGM), de la teneur corpusculaire en hémoglobine (TCMH) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), alors que la concentration d’hémoglobine et l’hématocrite sont plus élevés que chez les patients présentant une drépanocytose sans α -thalassémie associée. La CCMH étant plus faible, la polymérisation de l’Hb S désoxygénée est moindre, et donc la proportion de drépanocytes irréversible et de cellules denses est plus faible.

L’analyse de la séquence d’ADN du groupe des gènes de type β a montré qu’elle était très polymorphe. La combinaison des sites de polymorphisme a permis d’établir la cartographie, appelé haplotype, du groupe des gènes de type β (28). La mutation génique de la drépanocytose est associée à trois haplotypes majeurs qui sont spécifiques des régions géographiques d’où la mutation est originaire. Ces trois haplotypes majeurs sont l’haplotype Bantou recouvrant l’Afrique équatoriale, l’Est et l’Afrique du Sud, l’haplotype Bénin recouvrant l’Afrique Centrale de l’Ouest et l’haplotype Sénégal recouvrant l’Afrique de l’Ouest atlantique. Deux autres haplotypes ont également été décrits : l’haplotype India recouvrant l’Arabie Saoudite et l’Asie, et l’haplotype Cameroun retrouvé dans un foyer limité du Cameroun. Il n’a pas été possible d’attribuer une valeur fonctionnelle aux polymorphismes constituant les

haplotypes ; il s'agit seulement de marqueurs qui sont corrélés à la gravité de la maladie.

L'hémoglobine F interrompt le processus de polymérisation et diminue donc la rigidité cellulaire. Les taux d'expression de l'Hb F sont statistiquement différents d'un haplotype β -globine à l'autre. Les variations des taux d'Hb F sont également liées au sexe. Cette différence semble jouer au niveau de la production des cellules F (cellules riches en Hb F), qui est régulé par un facteur dont le gène est localisé sur le chromosome X, en position p22.2.

1.2. Le globule rouge drépanocytaire (81). (Figure 2)

La polymérisation de l'Hb S engendre une déformation progressive du globule rouge. Au début, la falcification est réversible par l'oxygénation, mais à terme les cycles répétés de désoxygénéation-oxygénéation entraînent des altérations irréversibles de l'érythrocyte. La perte de la déformabilité et la déshydratation intracellulaire conduisent à la formation de drépanocytes irréversibles. La vitesse à laquelle la polymérisation de l'Hb S survient dans l'érythrocyte mis brusquement dans un état de déshydratation, est très variable. Ce délai de polymérisation est important en ce qui concerne le franchissement de la microcirculation par l'érythrocyte, ou au contraire son blocage. Ce délai est d'autant plus court que la concentration initiale en Hb S est élevée et que sa solubilité est faible. La population d'érythrocytes présente dans le sang des sujets drépanocytaires est très hétérogène, en ce qui concerne le délai de polymérisation, la forme et la densité. En effet, la désoxygénéation rapide aboutit à une disposition aléatoire des polymères et agrégats, rendant l'hématie granuleuse et spiculée. L'aspect de ces érythrocytes paraît peu modifié, néanmoins ils ont les caractéristiques rhéologiques des drépanocytes. Lorsque la désoxygénéation est lente ou survient dans une cellule ayant un délai de

polymérisation plus long, les polymères à l'intérieur de l'érythrocyte, lui conférant la forme allongée du drépanocyte classique.

Chez les sujets drépanocytaires homozygotes, à l'état basal, 10 à 40% des érythrocytes circulants se distinguent par leur plus forte densité, liée en partie à une concentration très augmentée en Hb S et une diminution de la surface membranaire, et en partie à la déshydratation cellulaire importante.

Ces érythrocytes sont facilement séquestrés et sensibles à l'hémolyse. Cette population d'érythrocytes denses est constituée en grande partie par des drépanocytes irréversibles.

Les anomalies membranaires, dues à la polymérisation de l'Hb S et sa précipitation intra-érythrocytaire, entraînent une perméabilité accrue des cations monovalents (fuite de K^+ et entrée de Na^+) et divalents (Ca^{2+} , Mg^{2+}) qui dépend de leur gradient de concentration de part et d'autre de la membrane. La plus importante des modifications est la déshydratation cellulaire qui est associée à une baisse des ions : Cl^- , HCO_3^- et K^+ . Cette déshydratation cellulaire est directement en relation avec la polymérisation de l'Hb S, puisqu'elle a pour effet d'augmenter la concentration de l'Hb qui peut atteindre 500g/l dans les érythrocytes les plus déshydratés, qui contiennent des polymères même à l'état oxygéné.

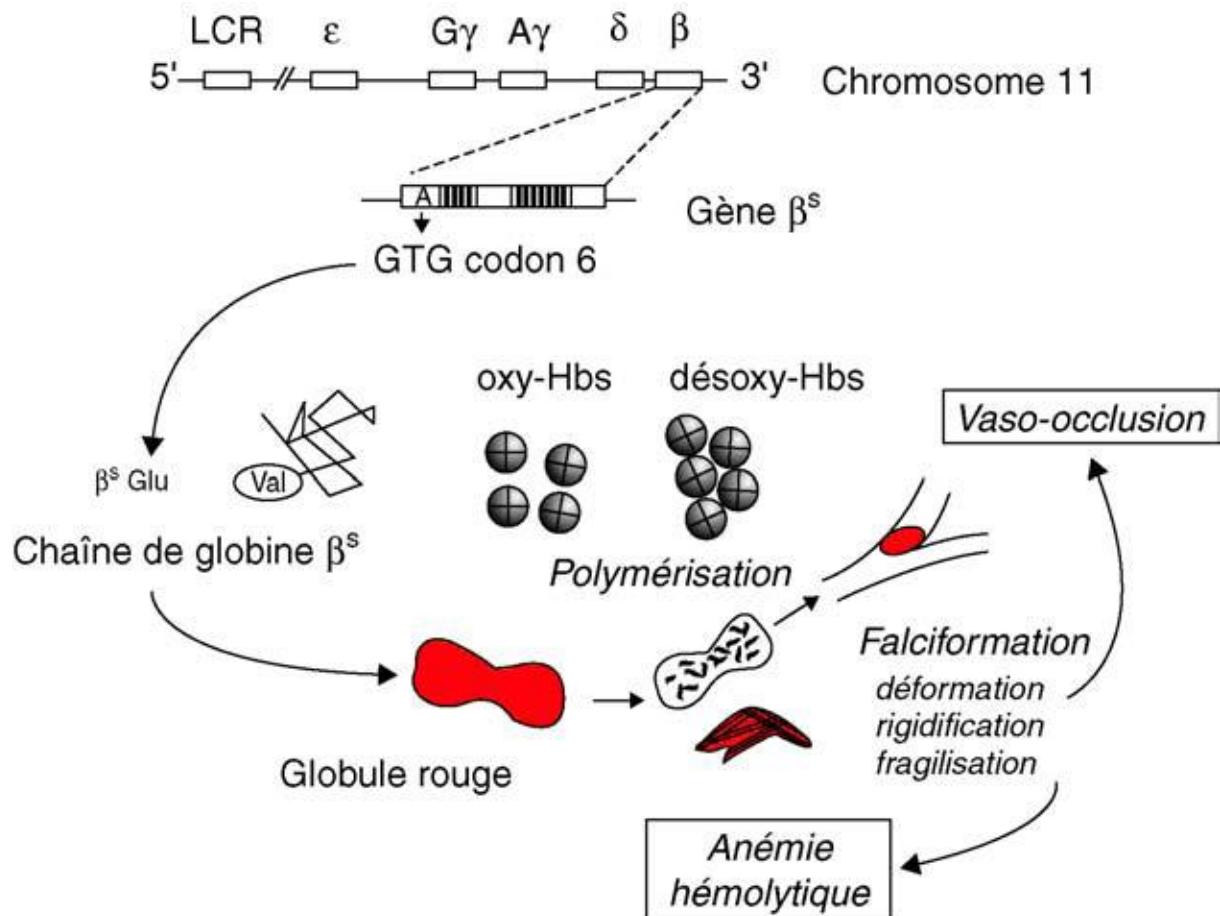


Figure 2 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose. La mutation au 6e codon du gène b-globine conduit à la substitution d'un acide glutamique par une valine et à une hémoglobine anormale : l'Hb S. À basse pression en oxygène, la désoxy-Hb S polymérise et entraîne une déformation, une rigidification et une fragilisation cellulaires, responsables de l'anémie hémolytique et de la vaso-occlusion (81).

14.signes

6.1. Les syndromes drépanocytaires majeurs

Ils regroupent la drépanocytose homozygote et les hétérozygoties composites SC et S β thalassémiques.

6.1.1. La drépanocytose homozygote

A. Signes cliniques

Les signes cliniques de la maladie font leur apparition dans les premiers mois ou les premières années de la vie quand l'hémoglobine S a progressivement remplacé l'hémoglobine fœtale. Des révélations cliniques plus tardives, après 4 à 5 ans ne sont pas exceptionnelles. La symptomatologie de la drépanocytose homozygote comprend trois types de situation :

- la phase stationnaire
- les complications aigues dont la fréquence diminue avec l'âge sans pour autant disparaître chez l'adolescent et l'adulte.
- les complications chroniques.

A.1. La phase stationnaire

Elle est marquée par un tableau d'anémie hémolytique chronique caractérisé par :

- l'anémie qui est constante (pâleur des muqueuses et téguments) ;
- un ictère conjonctival variable dans le temps et d'un cas à l'autre ;
- une splénomégalie constatée dès les premiers mois de la vie en même temps que s'installent l'anémie et l'ictère.

Les autres signes sont représentés par le retard staturo-pondéral.

Cependant, le développement pubertaire est généralement satisfaisant.

A.2. Les phases aigües

Les principales complications aigües observées chez les patients drépanocytaires homozygotes sont :

- les crises douloureuses drépanocytaires (crises vaso-occlusives)
- les infections
- l'aggravation de l'anémie chronique
- les accidents vaso-occlusifs graves.

A.2.1. Les crises vaso-occlusives(8)

Elles dominent la symptomatologie de la maladie drépanocytaire. Le signe principal est la douleur. La fièvre est inconstante. Les crises peuvent être spontanées (une fois sur deux environ) ou provoquées par un facteur déclenchant comme l'infection le froid la fatigue la fièvre la déshydratation et toute situation entraînant une hypoxémie.

Les crises vaso-occlusives se présentent sous diverses formes suivant leur siège et l'âge du patient. Ainsi on distingue :

- le syndrome pieds mains qui affecte l'enfant en général âgé de 6 à 12 mois et se caractérise par une tuméfaction douloureuse des mains et / ou des pieds qu'il ne mobilise plus.
- Les crises douloureuses abdominales qui sont retrouvées chez l'enfant.

Elles peuvent correspondre à des infarctus intéressant la rate et le mésentère : un tableau caractéristique est celui de l'iléus paralytique avec un météorisme abdominal et vomissements. Les coliques hépatiques révèlent souvent une lithiase.

- Les douloureuses des os longs : retrouvées en général chez le grand enfant et l'adolescent. Elles correspondent à des infarctus et touchent préférentiellement le fémur et l'humérus qui sont chauds, oedématiés, extrêmement douloureux, immobiles. Le sujet peut être fébrile. Il existe parfois un épanchement articulaire contigu.

Plus rarement, l'infarctus osseux peut intéresser les vertèbres, les côtes, le sternum.

A.2.2. Les infections (30,75)

La plus forte incidence des infections est observée chez les petits enfants dans les premières années de la vie. La fréquence des accidents infectieux diminue avec l'âge mais le risque persiste toute la vie.

Les méningites et les septicémies sont les infections les plus graves car elles peuvent mettre en jeu rapidement le pronostic vital et laisser des séquelles neurosensorielles. Le pneumocoque est le germe à redouter.

Les pneumopathies représentent l'accident infectieux le plus fréquent chez les drépanocytaires.

Les ostéomyélites sont des complications infectieuses courantes dans la drépanocytose.

Les germes responsables sont de façon prédominante les salmonelles puis les staphylocoques puis d'autres germes à gram négatif.

Il s'agit de salmonelles non typhiques non prévenues par la vaccination (80).

En ce qui concerne le paludisme, il a été montré que la drépanocytose conférait une protection relative dans les formes AS, mais leur survenue dans la forme SS est grave du fait de la fièvre et de l'hémolyse qui en résulte.

A.2.3. Aggravation de l'anémie chronique

Toute situation fébrile ou toute crise douloureuse peuvent accentuer l'anémie chronique des malades drépanocytaires. Les crises de séquestrations spléniques particulières au petit enfant de moins de 4 ans associent une anémie profonde se constituant en quelques heures à une splénomégalie considérable, due à une séquestration progressive de la masse globulaire par la rate.

Enfin, les crises d'érythroblastopénie peuvent survenir dans la drépanocytose comme au cours de toutes les anémies hémolytique chronique congénitale ou acquise.

Elles sont souvent imputables au parvovirus B19, mais pas exclusivement (7).

A.2.4 Les accidents vaso-occlusifs graves

Ils regroupent une série de complications caractérisées par un déficit organique.

Ce sont :

- **Les déficits neurologiques et sensoriels** : ils atteignent de 6 à 10% des malades drépanocytaires (68,79). Hémiplégie, monoplégie, amaurose soudaine ou progressives sont les manifestations les plus fréquentes.
- **Les syndromes thoraciques aigus** : ils sont favorisés par une hospitalisation pour CVO, une fièvre, une intervention chirurgicale et se définissent par l'association de douleurs thoraciques, dyspnée et image pulmonaire radiologique anormale.
- **Le priapisme** : rare dans l'enfance, il est chez l'adolescent et est caractérisé par des douleurs et un congestion vasculaire prolongée du pénis.

- **Autres** : enfin, on rattache à ce groupe des complications l'amaurose par occlusion de l'artère centrale de la rétine et les hématuries macroscopiques des nécroses papillaires dont l'évolution spontanée peut persister plusieurs semaines ou plusieurs mois.

A.3. Les complications chroniques

Elles sont volontiers observées chez les adolescents et les adultes que chez les enfants. Ce sont :

- **Les ulcères de jambes** : ils siègent dans les régions des chevilles et favorisés par des traumatismes et sont responsables des douleurs chroniques et de gênes fonctionnel. Leur guérison est difficile à obtenir et leur récidive est la règle. Ils peuvent se compliquer d'ankylose des articulations tibio-tarsiennes.
- **Les nécroses osseuses** : les principales articulations intéressées sont les hanches et les épaules. Ces nécroses sont asymptomatiques au début puis sont responsables de douleurs et gêne fonctionnelle. Leur prévalence faible chez l'enfant augmente progressivement avec l'âge.
- **Les complications oculaires** : les rétinopathies prolifératives sont les plus habituelles. Leur dépistage préventif par des examens réguliers de l'œil doit être fait régulièrement à partir de 10 ans environ pour intervenir à temps.
- **Les complications rénales** : près de 10% des malades évoluent vers IRC secondaire ou non à des infections et à l'ischémie chronique et dont le premier signe peut être une accentuation de l'anémie.
- **Les complications pulmonaires et cardiaques** : ce sont des accidents d'infarctus et des infections pulmonaires répétées pouvant être à l'origine d'insuffisance respiratoire chronique et d'hypertension

artérielle pulmonaire. L'insuffisance cardiaque globale est la complication cardiaque la plus fréquente.

- **Les complications hépatobiliaires :** l'hépatomégalie est un signe habituel sans pour autant être la traduction d'une complication. La lithiase est d'une grande fréquence au cours de la drépanocytose et concerne 1/3 des malades à partir de 17 ans.

B- Les signes biologiques

La drépanocytose homozygote est caractérisée par :

- un taux d'hémoglobine situé entre 6 et 9 g/l
- un volume globulaire moyen normal
- une réticulocytose entre 200 et 600 000/mm³
- la présence sur le frottis sanguin de drépanocytes
- une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile pouvant atteindre 30000/mm³
- le test de falcification (ou test d'Emmel) est positif montrant la présence d'hématies falciformes (drépanocytes)
- l'électrophorèse de l'hémoglobine montre la présence d'hémoglobine S, F, A₂ (un taux d'hémoglobine S > 80% ; d'hémoglobine A₂ entre 0 et 3,5% et d'hémoglobine F parfois élevé mais dépasse rarement 15%).

6.1.2. Les hétérozygotes composites

A. Les hétérozygotes composites SC

Au plan clinique, les patients drépanocytaires SC sont moins symptomatiques que les drépanocytaires SS. Ils sont atteints d'un syndrome

anémique moins important que celui des drépanocytaires homozygotes. La splénomégalie persiste au-delà de la petite enfance. Les malades font plus volontiers des complications osseuses chroniques que les drépanocytaires homozygotes.

L'état hématologique est caractérisé par un taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl, de nombreuses cellules cibles et quelques drépanocytes sur le frottis.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre deux bandes d'intensité égale migrant au niveau des hémoglobines S et C (taux d'hémoglobine S environ égal au taux d'hémoglobine C égal à 50%).

B. Les hétérozygotes composites S β -thalassémie

On les distingue en deux formes définies par l'électrophorèse de l'hémoglobine.

B.1. La forme S β 0 thalassémie

Caractérisée par l'absence de synthèse de la chaîne β de la globine. Ces signes cliniques sont identiques à ceux de la drépanocytose homozygote. À la biologie, l'anémie est de même intensité mais de type hypochrome microcytaire. Le frottis sanguin montre plusieurs anomalies morphologiques des globules rouges. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre un profil SFA₂ avec un taux d'hémoglobine S environ à 80% ; d'hémoglobine F > 15% et d'hémoglobine A₂ > 3,5%.

B.2. La forme S β + thalassémie

Avec la présence de chaîne β , cette forme est la moins grave des formes majeures. Les signes cliniques sont identiques à ceux de la double hétérozygotie SC.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre un profil SAFA₂ avec un taux d'hémoglobines S supérieur à 50% ; d'hémoglobine A abaissé et d'hémoglobine F et A₂ élevés.

6.2. La drépanocytose hétérozygote (forme mineure)

On dit aussi des sujets drépanocytaires hétérozygotes qu'ils sont porteurs du trait drépanocytaire.

6.2.1. Clinique (73)

La grande majorité des patients drépanocytaires hétérozygotes se porte bien. Cependant, dans certains cas, on peut observer chez le malade des infarctus spléniques dans des situations d'hypoxémie sévère et des hématuries macroscopiques.

6.2.2. Biologie

Les caractéristiques hématimétriques du sang périphérique des patients hétérozygotes sont identiques à celle du sang normal, tant en ce qui concerne la lignée érythrocytaire que les lignées leucocytaire et plaquettaire.

La morphologie des hématies est normale et il n'y a pas de drépanocytes en circulation. Cependant, lorsque les hématies sont incubées dans un milieu privé d'oxygène (test d'Emmel), le phénomène de la falcification se manifeste et fait apparaître des drépanocytes.

L'électrophorèse de l'hémoglobine confirme le diagnostic et montre :

- une fraction majeure d'hémoglobine A (55 à 60%)
- une fraction importante d'hémoglobine S (40 à 45%)
- un constituant mineur d'hémoglobine A₂ (2 à 3%)

15. Mortalité de la drépanocytose

Une étude rétrospective effectuée en Île-de-France sur une cohorte d'enfants suivis de 1985 à 1992 a rapporté une mortalité de 0,29/100 patient-années avec un âge moyen au décès de 5,5 ans (43).

Il existe une grande variabilité de la mortalité selon les études en raison de la situation géographique des patients qui détermine la qualité de leur prise en charge indépendamment de facteurs génétiques qui influenceraient, au moins partiellement, la gravité de leur pathologie (91). La courbe de mortalité a souvent une forme biphasique avec un premier pic entre 1 et 5 ans et un second après 20 ans chez les drépanocytaires SS (après 40 ans chez les SC). Les principales causes de décès (tableau1) sont les infections, les STA, la séquestration splénique, les AVC, les crises aplasiques et les décès dus aux complications chroniques de la drépanocytose (insuffisances cardiaque, rénale, séquelles d'AVC). Les morts subites semblent fréquentes chez le drépanocytaire. Les décès postopératoires et périopératoires en général, fréquents dans les séries les plus anciennes, sont plus rares aujourd'hui compte tenu de l'amélioration de la prise en charge des malades.

➤ CHEZ L'ENFANT (71, 43, 3)

Les infections, favorisées par l'asplénie fonctionnelle, sont la première cause de mortalité entre 6 mois et 5 ans. Les principaux germes concernés sont le pneumocoque, cause de sepsis foudroyant, *Haemophilus influenzae* de type b responsable de méningites purulentes, et les salmonelles avec une mortalité secondaire aux complications diarrhéiques dans les pays en voie de développement.

Depuis le milieu des années 1980, une prophylaxie est appliquée systématiquement à la fois contre le pneumocoque (pénicillinothérapie orale par oracilline et vaccination antipneumococcique) et contre *Haemophilus*

(vaccination). La séquestration splénique concerne surtout de jeunes enfants (< 2 ans).

Elle est responsable d'une morbidité élevée et de fréquentes récidives. Sa prévention nécessite le diagnostic précoce de la drépanocytose et l'éducation des parents (palpation de la rate, consultation rapide...). Des programmes transfusionnels ou la splénectomie peuvent la prévenir ou l'éviter. La prise en charge précoce des patients, notamment grâce au dépistage néonatal, est l'un des facteurs essentiels de l'amélioration de la survie.

➤ CHEZ L'ADULTE

Dans une étude nord-américaine (5), l'espérance de vie médiane chez les drépanocytaires homozygotes était de 48 ans pour les femmes et 42 ans pour les hommes (chez les hétérozygotes SC : 60 ans pour les hommes, 68 ans pour les femmes). Des facteurs de risque de mortalité précoce chez les drépanocytaires homozygotes d'âge supérieur ou égal à 20 ans ont été mis en évidence : augmentation de la survie si le taux d'HbF est supérieur à 8,6 %, et diminution si le chiffre basal de leucocytes est inférieur à 15 000/mm³, en cas de convulsions, d'insuffisance rénale ou de STA. Plus la maladie est symptomatique, plus la mortalité augmente. Dans cette étude, l'absence ou la présence d'une a-thalassémie n'a eu aucune influence sur la mortalité.

Tableau I : Causes des décès de la drépanocytose en France, en Jamaïque et aux États-Unis(69)

	France (enfants suivis de 1985 à 1992) (n = 26)	Jamaïque (enfants nés entre 1973 et 1981, suivis 15 ans) (n = 61)	États-Unis (adultes ≥ 20 ans décédés entre 1978 et 1988) (n = 209)
Infections	61,5 %	28 %	6 % (3)
- septicémie/méningite	100 % (2)	82 %	38,5 %
- gastroentérites	11,5 % (2)	18 %	0 %
Syndrome thoracique aigu	4 %	26 %	14 %
Accident vasculaire cérébral	11,5 %	13 %	9,5 % (4)
Séquestration splénique	13 %	13 %	0 %
Crise aplasique (anémie aiguë)	-	3 %	-
Autres causes	15,5 %	17 %	71,5 %
- décès post- et périopératoire	4 % (5)	5 %	7 % (6)
- suites de crise vaso-occlusive	-	-	12 %
- néphropathie chronique	-	-	10,5 %
- cardiopathie chronique	-	-	5 %

16. Traitement

8.1. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique a été envisagé à l'occasion de la description de chacune des complications pouvant survenir au cours de la drépanocytose.

8.2. Transfusion sanguine (83, 93, 14, 15)

En règle générale, le produit sanguin utilisé est le concentré déleucocyté.

Avant toute transfusion, les malades doivent être phénotypés dans les systèmes ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Kidd et Lewis. Les concentrés érythrocytaires transfusés doivent être compatibles dans les systèmes ABO, Rhésus et Kell au minimum.

L'accord n'est pas fait entre les tenants d'un phénotypage compatible plus complet incluant aussi les systèmes Kidd, Duffy et Lewis et ceux qui n'en tiennent pas compte en raison de la faible incidence des allo-immunisations dans ces systèmes, du coût de cette attitude, et de la difficulté pratique de trouver des donneurs compatibles provenant des populations ethniquement différentes de celles des receveurs. Dans tous les cas, la recherche d'agglutinines irrégulières doit être faite systématiquement avant et si possible après toute transfusion. La surveillance sérologique (VIH, *human T-cell lymphoma virus* [HTLV]-1, VHC) doit être faite régulièrement.

Tous les patients drépanocytaires doivent être immunisés contre le VHB. Les diverses indications de la transfusion sanguine ont été mentionnées à l'occasion de la description des principales complications pouvant survenir dans la drépanocytose. Il existe trois modalités différentes de la transfusion sanguine dans la drépanocytose : la transfusion sanguine simple, l'échange transfusionnel et la transfusion sanguine au long cours.

8.2.1. Transfusion sanguine simple

Le taux d'Hb habituel des drépanocytaires homozygotes SS est compris entre 6 et 9 g/dl, celui des autres syndromes drépanocytaires étant plus élevé. L'objectif de la transfusion sanguine simple est de ramener un taux d'Hb abaissé à sa valeur habituelle. En effet, il n'est pas souhaitable de dépasser le chiffre habituel car le pourcentage d'hématies drépanocytaires résiduelles, même faible, peut provoquer des accidents vaso-occlusifs sévères en raison de l'hyperviscosité sanguine qu'elles induisent lorsque l'hématocrite s'élève.

8.2.2. Échange transfusionnel

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

On procède en trois temps :

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

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

de l'ordre de 25 % d'Hb S résiduelle, on doit soustraire environ 60 ml/kg et apporter environ 45 ml/kg.

Deux variantes de cette technique peuvent être utilisées :

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

8.2.3. Programmes de transfusion sanguine au long cours

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

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

8.3 Hydroxyurée (20, 36, 16, 10)

Il a été montré il y a quelques années que l'hydroxyurée était susceptible d'augmenter le pourcentage d'Hb fœtale au sein de l'hématie drépanocytaire (92). Cette Hb a un rôle protecteur contre les effets délétères de l'Hb S. Cette observation biologique a été à l'origine de la proposition de prescrire de

l'hydroxyurée dans la maladie drépanocytaire. Le tableau 2 résume les principales indications et les modalités du traitement par l'hydroxyurée. Sept à huit malades sur dix répondent initialement à l'hydroxyurée. Chez l'homme, les risques sur la fertilité à long terme étant inconnus, il est conseillé de faire une cryoconservation de sperme avant le traitement. Le risque de leucémogenèse est inconnu chez les malades traités au long cours. Jusqu'à présent, ce médicament n'est pas conseillé dans les formes SC de drépanocytose.

Tableau II : utilisation de l'Hydroxyurée dans la drépanocytose.(69)

Indications
Les crises douloureuses itératives, les syndromes thoraciques fréquents, l'arrêt des transfusions régulières pour des raisons autres que des accidents neurologiques sont des indications. Les autres complications vaso-occlusives sont à discuter cas par cas. Les indications sont moins larges chez l'enfant que chez l'adulte
Conditions
<ul style="list-style-type: none">• Les patients acceptent un suivi médical régulier• Ils sont informés des complications potentielles (hématologiques, dermatologiques et oncologiques). La contraception est pratiquée par les hommes et par les femmes, mais la survenue accidentelle d'une grossesse n'est pas une indication à une interruption
Surveillance biologique
<ul style="list-style-type: none">• Taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen, réticulocytes, leucocytes, plaquettes, HbF, créatinine, transaminases ASAT, ALAT• Aux doses usuelles, le taux d'hémoglobine s'élève de 1 à 4 g/dL en quelques semaines en même temps que celui des neutrophiles et des plaquettes s'abaisse
Traitemen
<ul style="list-style-type: none">• Débuter avec 10 à 15 mg/kg/j pendant 6 à 8 semaines ; contrôle hématologique bimensuel• Continuer en augmentant les doses jusqu'à 20-25 mg/kg/j par paliers de 5 mg tous les 2-3 mois en fonction de la tolérance hématologique ; contrôle hématologique trimestriel• Poursuivre le traitement tant qu'il est cliniquement efficace
Interrompre le traitement
<ul style="list-style-type: none">• En cas de myélotoxicité (diminution du taux d'hémoglobine de 1 à 2 g/dL par rapport au taux usuel, neutrophiles < 2 500/mm³, plaquettes < 100 000/mm³)• Chez les non-répondeurs (absence d'élévation du taux d'HbF à 2-3 mois de traitement)• En cas de persistance de la symptomatologie clinique avec un effet biologique modéré• En cas de complications potentiellement imputables à l'hydroxyurée (ulcères, insuffisance rénale, atteinte hépatique)• En cas de grossesse

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase.

8.4. Transplantation médullaire (37, 88)

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

L'expérience est encore récente et le recul peu important mais, à 6 ans, la survie globale est de 94 % et la survie sans événements de 84 %. Près de 10 % des drépanocytaires greffés ont un rejet de la greffe ou une récidive de la drépanocytose. La guérison de la drépanocytose est obtenue dans 75 à 85 % des cas et presque tous les patients ont au moins une stabilisation de leur vasculopathie cérébrale. Les traitements utilisés pour la préparation à la greffe, immunosuppresseurs et antimitotiques, posent cependant le problème de l'infertilité et de l'oncogénicité qu'ils induisent. Ces risques incitent à la prudence concernant les indications de la greffe.

DREPANOCYTOSE ET THROMBOSE

DREPANOCYTOSE ET THROMBOSE

La drépanocytose s'accompagne de crises vaso-occlusives (crise douloureuses drépanocytaires) au cours desquelles les drépanocytes se bloquent dans le réseau capillaire et provoquent une ischémie. En dehors de ces crises vaso-occlusives, d'authentiques accidents thrombotiques peuvent survenir et sont responsables de plus de 10% des décès survenant après l'âge de 10 ans.(38)

En effet, des études ont montré que 8% des décès survenant après l'âge de 10 ans chez les drépanocytaires étaient dus à une thrombose artérielle pulmonaire(89), et des études autopsiques montrent dans 25% des cas de lésions thrombotiques des artères pulmonaires(45). De plus, des thromboses au niveau des sinus placentaires compliquent dans un cas sur deux la grossesse des femmes drépanocytaires. La thrombose joue probablement un rôle important dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux qui sont également très augmentés, en fréquence, et sont responsables d'une grande partie de la morbidité de la drépanocytose (67).

Les accidents vaso-occlusifs sont liés à des modifications rhéologiques et le rôle de la coagulation plasmatique, s'il existe n'y est pas clairement défini, à l'inverse des accidents thrombotiques vrais.

De nombreuses anomalies de l'hémostase induisent un état d'hypercoagulabilité biologique chez les sujets drépanocytaires (38) :

- thrombocytose liée à l'asplénie fonctionnelle/auto splénectomie ;
- coagulopathie avec génération de thrombine, formation de fibrine, activation plaquettaire ;
- diminution des protéines inhibitrices (PC, PS) de la coagulation ;
- augmentation du facteur von Willebrand (VIII/vWF) ;

- activation de la prothrombine (in vitro) par les GR SS denses falciformés en raison de l'exposition de phospholipides membranaires procoagulants (phosphatidylsérine) à la surface des drépanocytes.

2.2 Physiopathologie et facteurs influençant la thrombose dans la drépanocytose.

2.2.1 Les modifications rhéologiques

L'écoulement sanguin est fonction des propriétés de l'érythrocyte (déformabilité, élasticité), de la viscosité plasmatique et des propriétés de la paroi vasculaire. Dans la drépanocytose, ces trois facteurs peuvent être modifiés et contribuent à l'augmentation de la viscosité sanguine (88).

Les érythrocytes falciformés ont tendance à se plaquer contre les parois vasculaires. Leur adhésion à l'endothélium vasculaire est nettement accrue.

Ceci pourrait être dû à diverses modifications membranaires, telles qu'une oxydation des lipides et des protéines membranaires, une diminution des résidus sialiques à la surface de l'érythrocyte, et/ou la réorganisation des phospholipides membranaires. Les interactions de l'érythrocyte avec les protéines adhésives comme le fibrinogène, la fibronectine, les multimères de haut poids moléculaires du facteur Willebrand et la thrombospondine, pourraient encore favoriser l'adhésion à l'endothélium.

Parmi les sous populations érythrocytaire, du sujet drépanocytaire, les populations les plus adhérentes sont constituées par les populations les moins denses. Celle-ci en adhérant à l'endothélium vont ralentir la microcirculation et entraîner l'adhésion des cellules denses peu déformables et engendrer ainsi une occlusion totale.

La viscosité plasmatique peut être modifiée par la qualité des protéines présentes dans le plasma et leur concentration. Dans la drépanocytose

l'augmentation des protéines de l'inflammation lors des crises ou des infections favorise l'hyperviscosité sanguine.

L'hyperplasie intime décrite dans la drépanocytose provoque des lésions sténosantes des vaisseaux, principalement au niveau des bifurcations de la vascularisation cérébrale, mais également au niveau des vaisseaux spléniques, de l'artère pulmonaire, de l'artère rénale et des artéries de la rétine et des tissus entourant les ulcères de jambe (58).

Cette hyperplasie intime peut être due à des lésions endothéliales répétée du fait de l'adhésion des érythrocytes, et/ou à l'action de deux mitogènes d'origine plaquettaire, le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et le TGF β (Transforming Growth Factor β), libérés par les plaquettes lorsqu'elles adhèrent à l'endothélium lésé (58). Il n'y a pas de précision sur le mécanisme exact de l'hyperplasie intime, mais on sait que les transfusions sanguines au long cours améliorent l'état anatomique des vaisseaux, suggérant que les anomalies endothéliales sont liées à la perfusion permanente des vaisseaux par les globules rouges drépanocytaires.

Au total, au cours de la drépanocytose, les modifications de l'érythrocyte du vaisseau et du milieu plasmatique sont à l'origine d'une stase circulatoire, qui favorise la survenue des accidents vaso-occlusifs, et vraisemblablement aussi celle des thromboses.

2.2.2Les anomalies des plaquettes et de la coagulation (81).

2.2.2.1Les plaquettes

L'asplénie fonctionnelle, par infarctus splénique répétés, est responsable d'une thrombocytose modérée et de la circulation de mégathrombocytes, chez les enfants et les adultes en état stable. Le défaut de séquestration splénique provoque une augmentation de la durée de vie des plaquettes selon certains

auteurs, tandis que d'autres décrivent une diminution de la durée de vie plaquettaire attribuée à leur activation et leur dépôt dans la vascularisation. Les auteurs s'accordent par contre à dire qu'au cours de la crise drépanocytaire, il y a diminution du nombre des plaquettes par consommation, puis thrombocytose réactionnelle maximale vers le 15ème jour.

Les tests d'agrégation plaquettaire donnent des résultats différents selon que les études portent sur des enfants ou des adultes, et selon que les plaquettes sont testées dans leur propre plasma ou après lavage.

Chez les enfants à l'état stable, on note une agrégation normale ou diminuée à l'ADP, l'épinéphrine et le collagène.

Chez les adultes, on note une agrégation plaquettaire normale à l'ADP, l'épinéphrine, le collagène et la thrombine ou une augmentation de la sensibilité aux faibles doses d'ADP. En fait les plaquettes lavées ont un comportement identique à celle des témoins. En revanche, une hypoagrégabilité est mise en évidence lorsque les plaquettes sont testées dans leur propre plasma, suggérant ainsi un rôle inhibiteur du plasma. Les différences entre les adultes et enfants pourraient s'expliquer par les différences de fonction splénique et la présence chez les adultes de mégathrombocytes qui sont métaboliquement plus actifs. L'hypothèse la plus vraisemblable est que les plaquettes soient soumises à une activation permanente *in vivo* qui pourrait expliquer qu'elles paraissent épuisées *in vitro*. Cette activation permanente est suggérée par l'observation d'une augmentation de la production de thromboxane A2 chez les adultes drépanocytaires, mise en évidence par l'augmentation de ses métabolites urinaires. Un effet bénéfique de l'aspirine et du dipyridamole a été montré sur la prévention des crises douloureuses.

2.1.2.2. Les marqueurs d'activation de la coagulation

On note chez les drépanocytaires à l'état stable, une augmentation des D Dimères , du fibrinopeptide A , des complexes thrombine-antithrombine et une augmentation, pas toujours significative, du fragment 1+2 de la prothrombine qui se normalise lors de la prise d'acénocoumarol à faibles doses (INR 1,6) .

2.1.2.3. Les facteurs de la coagulation

Il existe une augmentation du facteur VIII et du facteur Willebrand à l'état stable et leur concentration n'est pas modifiée durant la crise.

Le fibrinogène a souvent été décrit comme augmenté chez drépanocytaires, mais une étude récente utilisant des sujets témoins de même race montre que dans la race Noire les taux de fibrinogène sont significativement plus élevés que dans la race caucasienne et ainsi que le fibrinogène est normal chez les sujets drépanocytaires. Toutefois vers le quatrième jour de la crise drépanocytaire survient une élévation du fibrinogène.(48)

La protéine C et la protéine S libre sont diminuées en dehors des crises (29).

La diminution de la protéine S libre pourrait être due à sa liaison calcium-dépendante aux phospholides anioniques anormalement exposés à la surface érythrocytaire, comme l'a montré une étude de liaison de la protéine S radiomarquée aux drépanocytes irréversibles. Il est à noter que les taux de protéine S chez les sujets S/C et les sujets A/S sont intermédiaires entre ceux des sujets S/S et des témoins. Le taux d'antithrombine III est normal à l'état stable ; en revanche, il diminue au cours de la crise, semble- t-il par augmentation de génération de thrombine et donc de la formation de complexes thrombine-antithrombine.(48)

2.1.2.4. Les anticorps anti-phospholipides.

Les anticorps anti-phospholipides, qui sont retrouvés chez les malades atteints de lupus érythémateux disséminé, d'autres maladies auto-immunes, d'infections virales, ou encore en dehors de toute maladie sous-jacente, sont associés à un risque accru de thrombose veineuse et parfois artérielle. Leur présence semble être une conséquence, plutôt qu'une cause, d'altération des cellules vasculaires ou sanguines qui acquièrent un phénotype thrombogène.

Ces auto-anticorps semblent le plus souvent le résultat d'une réponse immunologique normale à des néo-épitopes formés lors de l'interaction des protéines plasmatiques avec des phospholipides anioniques ; les protéines le plus souvent rencontrées comme cible sont la β_2 -glycoprotéine I, la prothrombine, les protéines C et S et les kininogénés.

La fréquence des anticorps anti-phospholipides dans la drépanocytose est de 68% en dehors de tout contexte de maladie auto-immune, et de 50% dans une étude de rouquette A.M. (communication personnelle). Ces anticorps pourraient être dus à l'augmentation de phospholipides en phase hexagonale à la surface des erythrocytes des sujets drépanocytaires comparés aux erythrocytes des sujets témoins, cette formation en phase hexagonale étant connue pour faciliter l'apparition des anticorps anti-phospholipides.

Tous ces résultats mettent en évidence une activation permanente de la coagulation chez les sujets drépanocytaires même à l'état stable, sans augmentation particulière de celle-ci lors des crises drépanocytaires vaso-occlusives. Ces conditions constituent des conditions favorables à l'apparition de véritables accidents thrombotiques. Ces variations de concentrations des protéines de la coagulation sont susceptibles d'induire un déséquilibre de l'équilibre entre les mécanismes procoagulant et anticoagulant, et d'être ainsi un facteur de risque thromboembolique.

2.1.3. Rôle des vaisseaux dans la survenue de thrombose chez les drépanocytaires.

Satisfaisant pour l'esprit, le schéma physiopathologique primaire décrit précédemment s'avère insuffisant pour comprendre la maladie drépanocytaire, car il n'a pas pris en compte la notion du *delay time*, le temps de latence nécessaire pour la polymérisation de la désoxy-HbS. Dans les conditions basales, celui-ci est supérieur au temps de passage dans la microcirculation. On s'est donc normalement orienté, ces dernières années, vers la recherche d'évènements induisant un ralentissement circulatoire.

Deux ont été identifiés :

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

2.1.3.1. Adhérence cellulaire dans la drépanocytose (figure3 et 4).

Les processus d'adhérence avaient été évoqués dès les années 80, et c'est RP. Hebbel et son équipe qui, depuis 10 ans, ont montré au mieux que, si la drépanocytose est une maladie moléculaire, elle est aussi une maladie rhéologique (29). Des données se sont progressivement accumulées, montrant une adhérence accrue de l'érythrocyte drépanocytaire à l'endothélium. Pratiquées dans des systèmes expérimentaux différents, à l'état statique ou en flux, sur des systèmes cellulaires ou sur des protéines purifiées, sur le mésocæcum de rat ou chez la souris transgénique, les expériences sont restées longtemps d'interprétation difficile car non comparables entre elles. Il est maintenant clair que l'adhérence cellulaire à l'endothélium est le fait de mécanismes multiples, coopératifs, et souvent redondants, dont l'un ou l'autre peut être impliqué dans le déclenchement d'une crise vaso-occlusive. L'hypothèse actuelle est celle d'un mécanisme en deux étapes. La première

ferait intervenir des globules rouges jeunes, réticulocytes prématulement sortis de la moelle qu'on a pu assimiler à des « réticulocytes de stress ». Les globules rouges falciformés et les drépanocytes irréversibles ne sont entrappés que secondairement. Les réticulocytes drépanocytaires expriment des protéines utilisées normalement pour leur fixation intramédullaire: une intégrine, VLA-4 (ou a4b1) qui se lie directement à la protéine VCAM-1 de l'endothélium, et CD36 qui interagit avec une autre molécule CD36 exprimée sur l'endothélium par l'intermédiaire d'une molécule de thrombospondine.(47) Ces partenaires protéiques, les premiers identifiés, sont vraisemblablement les plus importants, mais ne sont de loin pas les seuls. On sait, entre autres, que l'antigène BCAM/Lu interagit avec la laminine sous-endothéliale et que le facteur von Willebrand intervient au niveau des gros vaisseaux. Le groupe de RP. Hebbel a mis en évidence chez les drépanocytaires une activation des cellules endothéliales qui s'exagère au moment des crises vaso-occlusives, avec libération de cellules endothéliales activées dans la circulation(32).

Ces cellules expriment en excès des molécules adhésives, VCAM-1, ICAM-1, sélectine, etc. Sans doute faut-il aussi penser qu'interviennent des interactions de faible affinité facilitées par un ralentissement circulatoire et un phénomène de ballottement (« *rolling* ») ; interviennent aussi les autres éléments figurés du sang, plaquettes et surtout globules blancs, ainsi que d'autres protéines plasmatiques. On sait qu'une hyperleucocytose est presque constante chez le drépanocytaire, et les granulocytes, par leur volume et leurs propriétés adhésives, sont un facteur important de ralentissement de la circulation. La liste suggérée ici n'est sûrement pas exhaustive. Les processus adhésifs, les troubles rhéologiques complexes restent un phénomène majeur de la drépanocytose en général et de presque toutes ses complications aiguës. Quelques essais thérapeutiques ont été suggérés, ciblés sur l'un ou l'autre des mécanismes connus. Aucun n'a encore semblé décisif, sans doute en raison du caractère

redondant et supplétif de ces mécanismes. Un fait intéressant, néanmoins, est la description récente que l'hydroxyurée (HU) : seul médicament actif dans la drépanocytose, initialement administrée dans le but d'augmenter le taux d'HbF, elle modifie l'expression des protéines d'adhérence aussi bien sur l'endothélium que sur les érythrocytes (85, 12).

2.1.3.2. Anomalies du tonus vasculaire dans la drépanocytose

Un développement plus récent est la mise en évidence du rôle du monoxyde d'azote (NO) et de l'endothéline-1 (ET-1) dans la pathologie vasculaire en général, et plus spécifiquement celle de la drépanocytose. Les propriétés vasodilatatrices du NO sont connues depuis longtemps, utilisées en anesthésie, ainsi que les dangers de sa libération excessive (au cours d'un choc septique, ou dans les essais de transfusion d'Hb libre). ET-1 est un puissant vasoconstricteur.

On sait que le NO est produit par la NO-synthase endothéliale (eNOS). L'hypothèse a été faite que le NO réagirait avec la Cys b93 pour former une hémoglobine nitrosylée ($\text{Hb} + \text{NO} \leftrightarrow \text{SNOHb}$). Il y aurait fixation au groupe hème de la désoxyhémoglobine, puis transfert vers la Cys b93 (par oxydation d'un électron). C'est SNOHb qui contrôlerait le flux sanguin. Cette régulation endocrine n'a, cependant, jamais été prouvée. Une autre hypothèse est possible, celle d'un vasorégulateur paracrine : ($\text{NO} + \text{OxyHb} \rightarrow \text{nitrate} + \text{MetHb}$). La réaction étant stœchiométrique, le taux élevé d'Hb circulante risquerait de capter la totalité du NO, et donc d'inhiber son action vasodilatatrice. La membrane du globule rouge, en compartimentalisant l'Hb, réduit environ

1000 fois l'interaction NO-Hb (33). Le NO produit localement, extracellulaire, est alors suffisant pour un effet paracrine vasodilatateur. Il s'agit d'un équilibre

finement contrôlé entre captation et production de NO. Cet équilibre est détruit dans la drépanocytose par l'effet de l'hémolyse intravasculaire qui est d'environ 10 % par 24 heures. La décompartimentalisation de l'Hb vers le plasma entraîne une insuffisance de la disponibilité en NO et la perte de la régulation vasodilatatrice. L'ET-1, dont le taux est augmenté chez les sujets drépanocytaires, prend alors le dessus et la tendance est à la vasoconstriction.

Il est intéressant de noter que l'HU diminue la production d'ET-1 par des cellules endothéliales en culture(85) et que le taux d'ET-1 circulante est abaissé chez les drépanocytaires traités par l'HU (77). On a rattaché au NO le mécanisme moléculaire d'action de l'HU. Dans cette hypothèse, l'HU induit la production d'HbF par activation de la guanylatecyclase soluble (sGC), qui est elle-même dépendante de NO (59). Selon une hypothèse antérieure, c'était la ribonucléotide réductase qui était considérée comme la cible de HU, mais ce mécanisme n'a, en fait, pas été réellement identifié. On a pu démontrer que des donneurs de NO (CysNO) et l'HU produisent les mêmes effets sur la lignée érythroïde K562 et sur les progéniteurs érythroïdes. On observe au cours de ces expériences une expression de Gc qui est fonction de la dose et du temps, ainsi qu'une augmentation de la sGC. Enfin, les inhibiteurs de la sGC inhibent la production de globine Gc. NO est un produit volatil et très instable. On a pu montrer que ce sont les nitrites qui produisent NO et induisent une vasodilatation. Un gradient artéioveineux de NO est observé après infusion de nitrites, même à des concentrations physiologiques (ce qui n'est pas vrai pour les réactions enzymatiques de transformation). C'est la désoxyhémoglobine qui a une activité réductrice des nitrites (17). Il y a donc association entre l'hypoxie tissulaire, l'allostéries de l'Hb et la bioactivation des nitrites. L'hémoglobine a ainsi, outre son rôle de transporteur d'oxygène, un rôle physiologique, contribuant à la vasodilatation

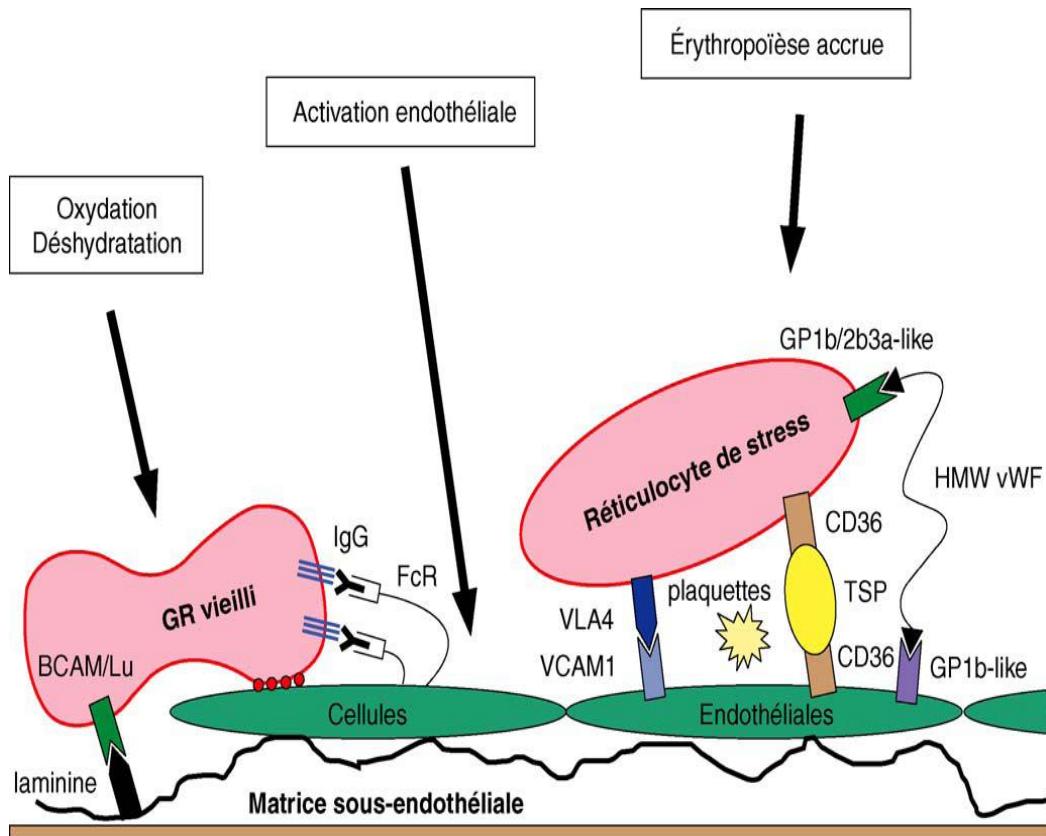


Figure3 : Adhérence des globules rouges à l'endothélium dans la drépanocytose. La maladie drépanocytaire est une maladie rhéologique. La figure schématise les différents systèmes impliqués. Ils sont multiples, encore incomplètement connus. Deux systèmes semblent jouer un rôle prépondérant : l'interaction a4b1/VCAM1, et celle de deux molécules CD36 par l'intermédiaire de la thrombospondine (voir texte). (18)

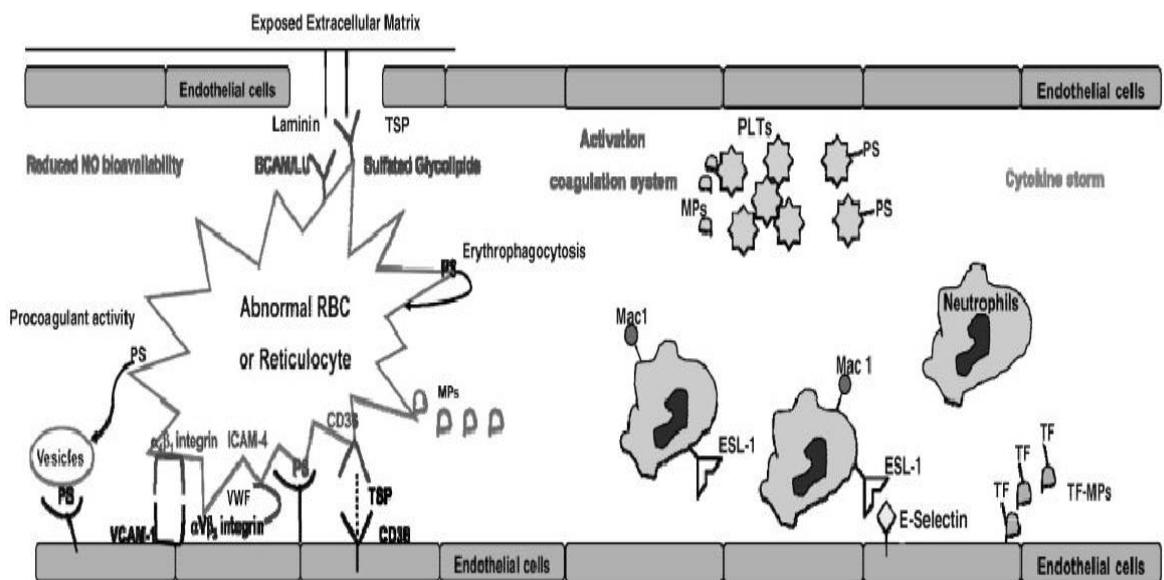


Figure 4: Schematic diagram of mechanisms of acute sickle cell vaso-occlusive events involving the adherence of sickle red blood cells (RBCs) or reticulocytes and neutrophils to the abnormally activated endothelial cells with the participation of activated and phosphatidyl-serine (PS)-rich platelets (PLTs), activation of the coagulation system, and a resulting cytokine storm. BCAM/LU, Lutheran blood group protein; ESL, neutrophil E-selectin ligand; ICAM-4, Landsteiner-Weiner (LW) blood group glycoprotein; Mac1, b2 integrins (aMb₂ or CD11b/CD18); MPs, microparticles; NO, nitric oxide; TSP, thrombospondin; VWF, von Willebrand factor (29).

DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL PERSONNEL

I.OBJECTIFS

I.1.OBJECTIF GENERAL :

Il s'agissait d'étudier les facteurs de risque hématologiques de thrombose chez les sujets drépanocytaires SS et AS.

I.2.OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Déterminer la prévalence du déficit en PS, PC et AT chez les drépanocytaires et les porteurs de trait drépanocytaire.
- Déterminer la prévalence des anticorps anti-phospholipides chez ces mêmes populations.
- Corréler la présence de ces facteurs de risque à la survenue de thrombose chez les drépanocytaires.

II.PATIENTS ET METHODES

II.1. TYPE D'ETUDE :

Il s'agissait d'une étude descriptive, transversale et comparative portant sur une période de quatre années allant de Janvier 2009 à Décembre 2012.

II.2.CADRE D'ETUDE

Nous avions mené cette étude dans les services d'hématologie clinique de l'hôpital Aristide Le Dantec et du Centre National de Transfusion du Sénégal (CNTS).

Ces différents services nous fournissaient les données cliniques tandis que les données biologiques nous ont été données par le laboratoire d'hématologie de l'hôpital Aristide Le Dantec.

II.3.PATIENTS

II.3.1. CRITERES D'INCLUSION :

✓ PATIENTS

Etaient inclus dans l'étude tous les patients suivis pour une drépanocytose homozygotes (SS) et des sujets porteurs du trait drépanocytaire (AS) et n'ayant pas reçus une transfusion depuis 120 jours dans les différents services clinique.

Les patients étaient en phase stationnaire (en dehors des crises).

II.3.2. CRITERES DE NON INCLUSION

Ont été exclus de l'étude les patients drépanocytaires ayant récemment reçus une transfusion ou ayant reçus un traitement anticoagulant ou tout autre traitement pouvant induire la production des anticorps anti-phospholipides.

II.4.METHODE

II.4.1.PROCEDURE DE COLLECTE DES DONNEES

La collecte des données s'était faite à l'aide d'un questionnaire soumis aux patients dans lequel on pouvait relever les données cliniques composées de constantes, des antécédents personnels et familiaux mais aussi du diagnostic clinique et du traitement reçu.

Dans ce même questionnaire on avait aussi des données biologiques. (Annexes1)

Les données cliniques étaient fournies par les cliniciens et les données biologiques étaient obtenues après analyse au laboratoire.

II.4.2.ANALYSE DES DONNEES

L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel RGUI et le test de Fisher a permis une estimation des risques avec un **p** significatif s'il est inférieur à 0,05.

II.4.3. VARIABLES ETUDES

Les variables suivantes ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire préétabli (fiche d'enquête).

II.4.3.1. Paramètres socio démographiques :

Il s'agissait de l'âge, du sexe, de l'adresse et de la profession.

II.4.3.2. Paramètres cliniques :

L'interrogatoire nous a permis de retrouver généralement des crises vaso occlusives comme antécédent personnel, la drépanocytose comme antécédent familial et l'anémie parfois associée à un syndrome infectieux comme diagnostic clinique.

II.4.3.3. Paramètres biologiques :

Les paramètres biologiques suivants ont été effectués :

- Hémogramme ;
- groupage sanguin dans les systèmes ABO et Rhésus ;
- taux de prothrombine (TP) ;
- temps de céphaline avec activateur (TCA) ;
- dosage du fibrinogène ;
- dosage de l'activité anticoagulante des protéines S et C ;
- dosage de l'activité cofacteur de l'héparine de l'antithrombine ;
- recherche d'un lupus anticoagulant ;
- recherche d'anticorps antiphospholipides : anticardiolipine (ACL) et anti-beta 2 glycoprotéine I (anti- β 2GP1) de type Ig G et Ig M.

II.4.4 Détermination des variables biologiques

II.4.4.1 Etape pré-analytique

Les prélèvements ont été effectués au niveau des services cliniques mais également au laboratoire et ont nécessité certaines conditions.

Ils ont été effectués sous vide au niveau de la veine du pli du coude. Le sang a été prélevé dans :

- 1 tube EDTA servant pour l'hémogramme et le groupage sanguin ;
- 2 tubes contenant du citrate trisodique 0,109M (à raison d'un volume de citrate pour neuf volumes de sang).

Les prélèvements sur tubes citratés ont été toujours précédés par le prélèvement sur tube EDTA.

L'un des tubes contenant du citrate a été centrifugé deux fois à 3000 tours par minute pendant 15 minutes, le plasma pauvre en plaquette a été aliquoté puis conservé à -80° pour le dosage ultérieur des PC, PS, AT et l'autre tube citraté a été centrifugé une fois à 3000 tours par minute pendant 15 minutes pour l'hémostase de routine (TP, TCA, fibrinogène) puis centrifugé une deuxième fois et le plasma conservé également à -80° pour la recherche de LA et la recherche des anticorps antiphospholipides de type ACL et anti- β 2GP1.

II.4.4.2 Etape analytique

• La numération

La numération des éléments figurés du sang a été effectuée par un automate de type KX 21®™ des laboratoires Sysmex (Japon).

- **Groupage sanguin dans les systèmes ABO et Rhésus**
- **Bilan d'hémostase de routine**

Il s'agit du TP, TCA et fibrinogène, ce bilan a été effectué par un automate de type STA compact™ des laboratoires Diagnostica Stago (France).

- **Le taux de prothrombine**

Le taux de prothrombine correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de thromboplastine calcique.

Le coffret contenant les réactifs provenait des laboratoires Diagnostica Stago

Réactifs utilisés :

- néoplastine CI plus® contenant de la thromboplastine précalibrée lyophilisée préparée extrait de tissu cérébral de lapin et contenant en plus un inhibiteur de l'héparine ;
- réactif unicalibrator® pour la réalisation de la droite d'étaffonnage ;
- système de contrôle® normal (N) et pathologique (P)

Les résultats ont été déterminés en pourcentage et en secondes par l'automate.

Les valeurs usuelles étaient supérieures à 70%.

- **Le temps de céphaline avec activateur**

C'est le temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'activateur.

Réactifs utilisés :

- chlorure de calcium 0,05M ;
- STA PTTA® contenant en plus d'un activateur en milieu tamponné un substitut plaquettaire extrait de tissu cérébral de lapin ;

- système de contrôle N® et P®

Les réactifs utilisés provenaient tous des laboratoires Diagnostica Stago (France).

Les résultats ont été déterminés en secondes et le TCA du patient comparé au TCA du témoin.

Le temps normal était comprise entre 27 et 43secondes avec un écart type de +/- 2 secondes.

- **Dosage du fibrinogène**

Selon la méthode de Claus : c'est le temps de coagulation d'un plasma citraté dilué qui est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique, en présence de fortes concentrations de thrombine calcique.

Les réactifs utilisés : des laboratoires Diagnostica Stago (France).

- STA Fibrinogen® précalibré contenant de la thrombine calcique (80 NIH/ml) humaine ;
- solution en tampon Owren Koller® utilisée pour les dilutions des plasmas par l'automate ;
- système de contrôle N® et P®

Les résultats étaient donnés par l'appareil en secondes et en grammes/L

Les valeurs usuelles étaient comprises entre 2 et 4g/L.

- **Dosage de l'activité cofacteur de l'héparine de l'antithrombine: dosage colorimétrique**

C'est un dosage quantitatif de l'activité de l'antithrombine sur un appareil STA compact™ des laboratoires Diagnostica Stago (France) par méthode amidolytique sur substrat synthétique chromogène.

✓ **Principe du test :**

Il repose sur la neutralisation de la thrombine par l'antithrombine en présence d'héparine. Le dosage proposé se décompose en 2 temps :

- incubation du plasma en présence d'héparine et d'une quantité en excès de thrombine bovine ;
- mesure de la thrombine résiduelle par son activité amidolytique sur le substrat chromogène CBS 61.50 entraînant une libération de pNA dosée à 405 nm.

La quantité de thrombine neutralisée est proportionnelle à la quantité d'antithrombine présente dans le plasma.

✓ **Réactifs utilisés :**

- STA Stachrom AT III® des laboratoires Diagnostica Stago (France) contenant :
 - thrombine bovine lyophilisée
 - substrat chromogène CBS 61.50 lyophilisé
 - solvant contenant de l'héparine
- système contrôle N® et P®
- Owren Koller®
- Unicalibrator®

✓ **Mode opératoire**

L'étalonnage est réalisé à l'aide de l'Unicalibrator®

Différents points de la gamme d'étalonnage seront effectués automatiquement par l'appareil en tampon Owren Koller®.

Le tampon Owren Koller® seul correspond au point 0%.

Les plasmas purs à tester sont chargés dans l'automate et les dilutions en tampon Owren Koller® seront réalisées automatiquement.

Les contrôles N et P sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats.

Le contrôle a été validé selon la fourchette établie par le laboratoire qui est de +/- 10%.

✓ Résultats

Le taux d'antithrombine des échantillons testés s'affichait en pourcentage.

Les valeurs usuelles étaient celles supérieures à 76%.

• **Dosage de l'activité anticoagulante de la protéine C : dosage chronométrique**

Ce dosage chronométrique de la protéine C a été réalisé sur un appareil STA compact™.

✓ Principe du test

En présence de l'activateur spécifique extrait du venin d'Agkistrodon contortrix, la protéine C est transformée en protéine C activée, capable de dégrader le facteur Va et le facteur VIIIa et, ce faisant de prolonger le temps de céphaline activateur d'un système contenant tous les facteurs nécessaires à la réaction à l'exception de la protéine C à doser apportée par le plasma du patient.

✓ Réactifs utilisés

- Staclot Protein C des laboratoires Diagnostica Stago (France) contenant :
 - plasma humain lyophilisé dépourvu de protéine C

- fraction hautement purifiée de venin d'Agkistrodon contortrix capable d'activer spécifiquement la protéine C, lyophilisée en présence d'un activateur spécialement sélectionné pour le dosage de la protéine C
- CaCl₂ 0,025 M
- Owren Koller®
- Contrôles N® et P®
- Unicalibrator®
- ✓ Mode opératoire

L'étalonnage est réalisé à l'aide de l'Unicalibrator® par l'automate.

Les plasmas à tester ont été utilisés purs et les dilutions en tampon Owren Koller® qui seront automatiquement effectuées par l'automate.

Les contrôles N et P seront également dilués en tampon Owren Koller® et ils sont nécessaires pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats. Ils ont été validés s'ils se situaient dans la fourchette établie par le laboratoire.

- ✓ Résultats

Le taux de protéine C des échantillons s'affichait en pourcentage.

Les valeurs usuelles étaient les valeurs supérieures à 54%.

- **Dosage de l'activité anticoagulante de la protéine S : dosage chronométrique**

Il s'agit d'un dosage chronométrique qui a été effectué sur un STA compact™.

- ✓ Principe du test

Le principe repose sur l'activité cofacteur de la protéine S potentialisant l'effet anticoagulant de la protéine C activée objectivé par l'allongement du

temps de céphaline + activateur d'un système enrichi en facteur Va, substrat naturel de cet inhibiteur.

✓ Réactifs utilisés

- Staclot Protein S® contenant :
 - Plasma humain lyophilisé dépourvu de protéine S
 - Protéine C activée humaine lyophilisée
 - Préparation contenant du facteur Va bovin lyophilisée
- CaCl2, Owren Koller®, Unicalibrator®
- Contrôles N® et P®

✓ Mode opératoire

L'étalonnage est réalisé à l'aide de l'Unicalibrator® par l'automate.

Les plasmas à tester et les contrôles N® et P® ont été utilisés purs. Les dilutions en tampon Owren Koller® seront automatiquement effectuées par l'automate.

Les contrôles N® et P® sont nécessaires pour vérifier la reproductibilité et l'exactitude des résultats. Les valeurs étaient validées s'ils se situaient dans la fourchette établie par le laboratoire.

✓ Résultats

Le taux de protéine S des plasmas testés s'affichait en pourcentage et les valeurs usuelles étaient les valeurs supérieures à 48%

- **Dosage semi quantitatif immuno-enzymatique des anticorps antiphospholipides de classe IgG, IgM : type ACL**

C'est un dosage immuno-enzymatique par méthode ELISA.

✓ Principe

Il repose sur l'utilisation d'une plaque de microtitration recouvert de phospholipides (cardiolipine), de phosphatidylsérine et d'acide phosphatidique qui fixe les anticorps antiphospholipides éventuellement contenus dans le plasma à tester. Les anticorps antiphospholipides fixés sont ensuite révélés à l'aide d'un immuno-conjugué constitué d'anticorps monoclonaux anti-IgM ou IgG humains couplés à la peroxydase ; cet immuno-conjugué se fixe sur les déterminants antigéniques libres. Le taux de peroxydase lié est mesuré par son activité sur le substrat TMB.

✓ Réactifs

Les réactifs (Asserachrom APA des laboratoires Diagnostica Stago) contenaient:

- 3 lots de barrettes de 16 trous recouvertes d'un mélange de cardiolipine, de phosphatidylsérine et d'acide phosphatidique ;
- des anticorps monoclonaux de souris anti-IgG et anti-IgM humains couplés à la peroxydase lyophilisée ;
- du tétraméthylbenzidine (TMB < 1%) ;
- tampon phosphate ;
- une solution de lavage 20 fois concentrée ;
- une solution contenant une quantité connue d'anticorps anti-β2GP1 lyophilisée ;
- de l'acide sulfurique 1 M utilisé pour arrêter la réaction ;
- du plasma humain normal lyophilisé utilisé comme contrôle négatif ;
- une solution lyophilisée contenant une quantité connue d'anticorps anti-β2GP1 utilisée comme contrôle positif ;
- un réactif utilisé comme référence (étalon).

✓ Mode opératoire

Des dilutions au 1/2, 1/4, 1/8 et 1/16 de l'échantillon.

Les plasmas ont été dilués dans des tubes en plastique au 1/101 en tampon phosphate.

Les contrôles de qualité négatif et positif reconstitués ont été testés purs.

Sitôt les barrettes sorties de leur emballage, 200 µl de plasma dilué à tester, les dilutions de l'étalon, les contrôles ont été distribués en double.

Les puits ont été couverts et maintenus 30 minutes à température ambiante.

Après 5 lavages, 200 µl de solution d'immuno-conjugué contenant les anticorps monoclonaux ont été immédiatement ajoutés dans les puits.

Les puits ont été à nouveau couverts puis maintenus 30 minutes à température ambiante et ensuite lavés 5 fois.

200 µl de TMB ont été ajoutés puis après 5 minutes 50 µl d'acide sulfurique 1 M. 15 minutes à 1 heure après l'arrêt de la réaction, l'absorbance a été mesurée à 405 nm.

✓ Résultats

Une droite d'étalonnage a été tracée à l'aide d'un papier bilogarithmique portant en abscisse le taux d'anticorps antiphospholipides IgG ou IgM des différentes dilutions de la gamme d'étalonnage et en ordonnée la valeur de l'absorbance correspondante.

Le taux des anticorps antiphospholipides était normalement inférieur à la valeur seuil de positivité qui était de :

10 unités GPL/ml pour les Ig G

10 unités MPL/ml pour les Ig M

• **Dosage semi-quantitatif immuno-enzymatique des anticorps anti- β 2GP1 de classe IgM et IgG**

Il s'agit d'un dosage immuno-enzymatique par méthode ELISA

✓ Principe

Le principe repose sur l'utilisation d'une plaque de microtitration recouvert de β 2GP1 humain qui fixe les anticorps anti- β 2GP1 éventuellement contenus dans le plasma à tester. Les anticorps anti- β 2GP1 fixés sont ensuite révélés à l'aide d'un immuno-conjugué constitué d'anticorps monoclonaux anti-IgM ou IgG humains couplés à la peroxydase ; cet immuno-conjugué se fixe sur les déterminants antigéniques libres. Le taux de peroxydase lié est mesuré par son activité sur le substrat TMB.

✓ Réactifs

- les réactifs (Asserachrom anticorps anti- β 2GP1 de classe IgM,IgG des laboratoires Diagnostica Stago) contenaient :
- 3lots de barrettes de 8 puits recouvertes de β 2GP1 humain ;
- des anticorps monoclonaux de souris anti-IgG et anti-IgM humains couplés à la peroxydase lyophilisée ;
- du tétraméthylbenzidine (TMB < 1%) ;
- un tampon phosphate ;
- une solution de lavage 20 fois concentrée ;
- une solution contenant une quantité connue d'anticorps monoclonal anti- β 2GP1 lyophilisée couplé à des IgM ou IgG ;
- de l'acide sulfurique 1 M utilisé pour arrêter la réaction ;
- du plasma humain normal lyophilisé utilisé comme contrôle négatif ;
- une solution lyophilisée contenant une quantité connue d'anticorps monoclonal anti- β 2GP1 couplé à des IgM ou IgG utilisée comme contrôle positif ;

- un réactif utilisé comme référence (étalon).

✓ Mode opératoire

Des dilutions au 1/2, 1/4, 1/8 et 1/16 de l'étalon.

Les plasmas ont été dilués dans des tubes en plastique au 1/101 en tampon phosphate.

Les contrôles de qualité négatif et positif reconstitués ont été testés purs.

Sitôt les barrettes sorties de leur emballage, 200 µl de plasma dilué à tester, les dilutions de l'étalon, les contrôles ont été distribués en double.

Les puits ont été couverts et maintenus 1 heure à température ambiante.

Après 5 lavages, 200 µl de solution d'immuno-conjugué contenant les anticorps monoclonaux ont été immédiatement ajoutés dans les puits.

Les puits ont été à nouveau couverts puis maintenus 1 heure à température ambiante et ensuite lavés 5 fois.

200 µl de TMB ont été ajoutés puis après 5 minutes 50 µl d'acide sulfurique 1 M. 15 minutes à 1 heure après l'arrêt de la réaction, l'absorbance a été mesurée à 405 nm.

✓ Résultats

Une droite d'étalonnage a été tracée à l'aide d'un papier bilogarithmique portant en abscisse le taux d'anticorps anti- β 2GP1 IgM ou IgG des différentes dilutions de la gamme d'étalonnage et en ordonnée la valeur de l'absorbance correspondante.

Le taux des anticorps antiphospholipides était normalement inférieur à la valeur seuil de positivité qui était de :

1 unité GAU/ml pour les Ig G

9 unités MAU/ml pour les Ig M

- **Recherche et confirmation de la présence d'un anticoagulant de type lupique**

Il s'agit d'un test du temps de venin de vipère Russell dilué (DRVV).

✓ Principe

Le principe repose sur l'utilisation de réactifs contenant du venin de vipère Russell qui, en présence de calcium active directement le facteur X. les tests de dépistage et de confirmation sont insensibles aux anomalies de la phase de contact et aux déficits en facteurs VII, VIII, IX, XI et XII. Le réactif de confirmation étant surchargé en phospholipides pour neutraliser l'effet du lupus anticoagulant (LA). Cet effet se traduit par une diminution du temps de coagulation.

✓ Réactifs

Le réactif Staclot DRVV des laboratoires Diagnostica Stago contenait:

- un réactif de dépistage LA 1 (lac Screen®) et le réactif de confirmation LA 2 (lac Confirm®) contiennent du venin de vipère ;
- des phospholipides, agents anti-héparinique, calcium ;
- une solution tampon, stabilisants, azide de sodium, colorants.

✓ Mode opératoire

Le plasma d'un pool d'au moins 20 sujets sains a été testé. Et la valeur en LA 1 et LA 2 de ce plasma a été considérée comme référence.

Les plasmas sont utilisés purs puis mélangés à volume égal (75 µl) au LA 1 sur le STA compact™

Ensuite le temps de coagulation a été mesuré.

✓ Résultats

Le temps de coagulation (TC) du patient exprimé en secondes est alors comparé au temps de coagulation du pool.

Si le rapport $R1 = TC \text{ du patient}/TC \text{ du pool}$ était supérieur à 1,2, le test était positif. Dans ce cas le lac Confirm® était donc réalisé selon les mêmes modalités et le $R2 = TC \text{ du patient}/TC \text{ du pool}$ calculé.

Si le rapport $R1/R2$ était supérieur ou égal à 1,2, le test était positif et l'allongement du lac Screen® pouvait dû à la présence d'un lupus anticoagulant.

Si le rapport $R1/R2$ était inférieur à 1,2, le test était négatif. L'allongement du lac Screen® pouvait être lié à une anomalie du fibrinogène ou à un déficit en facteur II, V et X.

RESULTATS

1. Résultats descriptifs

1.1 Caractéristiques socio démographiques

Notre population d'étude était constituée de 80 patients dont 40 drépanocytaires homozygotes et 40 porteurs du trait drépanocytaires hétérozygotes répartis selon les critères suivants :

1.1.1 Age

- Drépanocytaires homozygotes (SS)

L'âge variait entre 13 ans et 42 ans et l'âge moyen des patients était de 25,5 ans avec un écart type de 7,17.

La classe d'âge la plus représentée était celle de [25-30[soit 27,5%.(Tab III)

Tableau III : répartition des patients de profil SS par classe d'âge

Classe d'âge (ans)	Fréquence	
	Absolue	Relative
-20	08	20%
[20-25[10	25%
[25-30[11	27,5%
[30-35[05	12,5%
+35	06	15%
TOTAL	40	100%

- Drépanocytaire hétérozygote (AS)

L'âge variait entre 16 ans et 42 ans et l'âge moyen des patients était de 27,1 ans avec un écart type de 6,4.

La classe d'âge la plus représentée était celle de [25-30[soit 35%.(Tab IV)

Tableau IV : répartition des patients de profil AS par classe d'âge

Classe d'âge (ans)	Fréquence	
	Absolue	Relative
-20	03	7,5%
[20-25[09	22,5%
[25-30[14	35%
[30-35[07	17,5%
+35	07	17,5%
TOTAL	40	100%

1.1.2. Sexe

Quelque soit le profil électrophorétique de nos populations, le sexe féminin prédominait avec 56 femmes et 24 hommes soit un sexe ratio de 0,42 et une fréquence relative de 70% et 30% respectivement.(fig5)

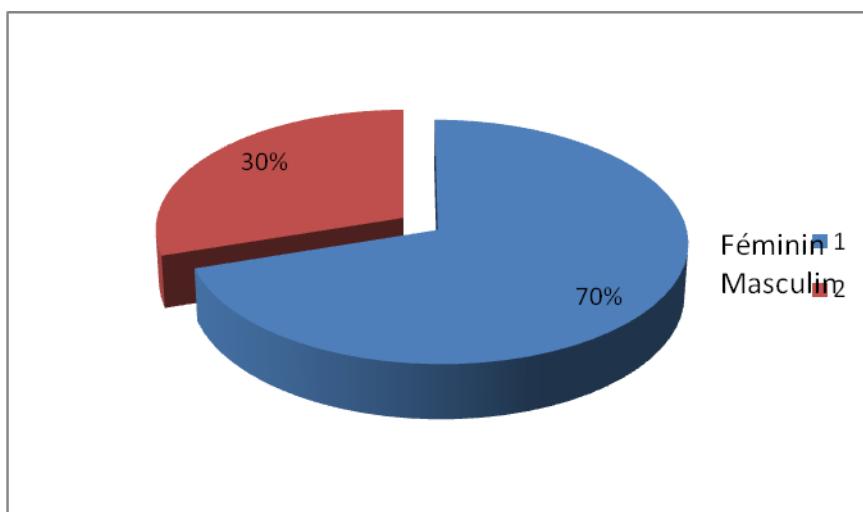


Figure 5 : répartition des patients selon le sexe.

1.1.3. Profession ou Activité

Le tableau ci-dessous relate la répartition des différentes catégories de nos patients selon leurs activités. (Tab V)

Tableau V : répartition des patients selon leurs activités.

AS		SS	
PROFESSION	FREQUENCE	PROFESSION	FREQUENCE
	ABSOLUE RELATIVE		ABSOLUE RELATIVE
Cadres		Cadres	
	04 10%		04 10%
Elèves et		Elèves et	
Etudiants	18 45%	Etudiants	16 40%
Ouvriers	18 45%	Ouvriers	20 50%

1.2. Paramètres cliniques

Sur le plan clinique nous avons recherché les antécédents personnels et familiaux et nous avons également apprécié l'état clinique au moment du recueil des donnés.

1.2.1. Les antécédents personnels

- ✓ Chez les patients SS

Tous les patients ont fait des crises vaso-occlusives associées d'autres manifestations cliniques chez 35% d'entre eux. (fig6)

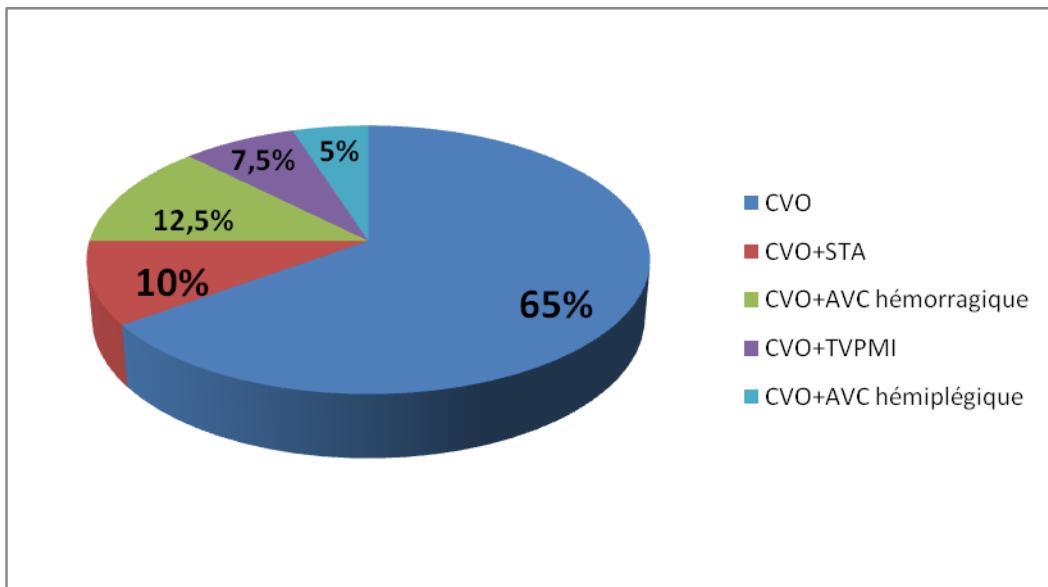


Figure 6: Répartition des patients selon les antécédents personnels

✓ **Chez les patients AS**

Ils ont tous été consultés pour des CVO uniquement.

1.2.2. Les antécédents familiaux

Aucune notion familiale de thrombose n'a été retrouvée chez tous nos patients, seule la drépanocytose était relevable.

1.2.3. Le diagnostic clinique

✓ **Chez les patients SS**

A l'issu de l'examen clinique l'anémie était retrouvée chez tous nos patients, seuls 30% (n=12) des patients avaient une hépato-splénomégalie associée. (fig7)

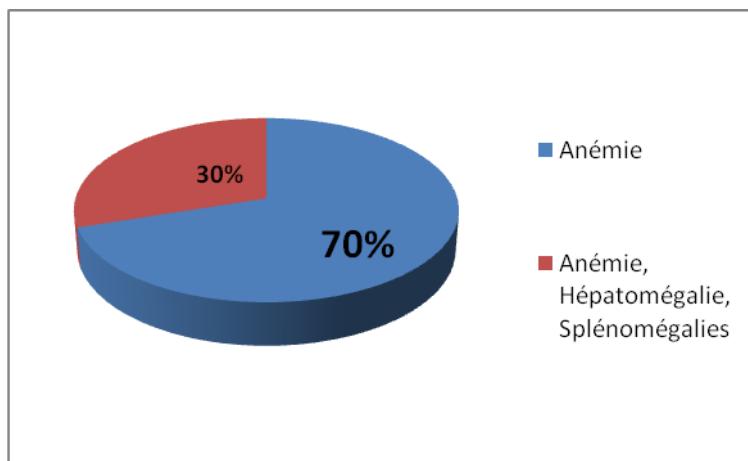


Figure7: signes cliniques décelés chez les SS

✓ **Chez les patients AS**

Dans ce groupe seule l'anémie clinique était retrouvée a l'issu de l'examen physique.

1.3. Variables biologiques

1.3.1. Hémogramme

L'hémogramme à l'état basal chez nos patients montrait les valeurs moyennes suivantes :

- Nombre de globules blancs :

Chez les SS, le nombre moyen de globules blancs était de $10200/\text{mm}^3$ (Ecart type 2145) dont 47,5% (n=19) avaient présenté une hyperleucocytose contre $5150/\text{mm}^3$ (Ecart type 1816) chez les AS, seul un patient présentait une hyperleucocytose.

- Taux d'hémoglobine :

- La moyenne était de 7,8 g/dl chez les SS (Ecart type 1,75) : dans ce groupe tous présentaient une anémie avec 55% d'anémie sévère et 45% d'anémie modérée.

- Dans le groupe des AS la moyenne était de 12,35 g/dl (Ecart type 1,64). Seule 10% des patients présentaient une anémie.
- Taux de plaquettes : 469000/mm³ (Ecart type 158099) chez les SS avec 52,5% des patients qui avaient une thrombocytose et 267500/mm³ (Ecart type 84634) chez les AS avec 2 patients qui présentaient une thrombocytose soit 5%.

1.3.2. Groupage Sanguin dans les systèmes ABO et Rhésus.

Dans notre population d'étude, le groupe OO et Rhésus positif dominaient largement avec respectivement 45% et 92,5% chez les SS contre 52,5% et 97,5% chez les AS. (Tab6)

Tableau VI : Répartition des patients selon le groupe sanguin

GSRH	AS		SS		RELATIVE
	ABSOLUE	FREQUENCE	GSRH	FREQUENCE	
		RELATIVE		ABSOLUE	
AA+	08	20%	AA+	09	22,5%
AA-	00	00%	AA-	01	2,5%
BB+	10	25%	BB+	08	20%
OO+	20	50%	OO+	16	40%
OO-	01	2,5%	OO-	02	05%
AB+	01	2,5%	AB+	04	10%
TOTAL	40	100%	TOTAL	40	100%

1.3.3. Taux de prothrombine

Dans notre étude un seul patient avait un TP bas c'est-à-dire inférieur à 70% chez les AS contre 3 chez les SS.

1.3.4. Temps de céphaline avec activateur

Dans notre observation il n'a été noté aucune anomalie du TCA au sein des différents profils.

1.3.5. Taux de fibrinogène

Le taux moyen de la fibrinémie était de 3,8 g/l, cependant 17,5% (n=7) des SS présentaient une hyperfibrinémie contre 12,5% des patients chez les AS avec un taux moyen de 3,33 g/l.

1.3.6. Les inhibiteurs de la coagulation

1.3.6.1. Protéine C

Les patients SS avaient un taux moyen de protéine C de 89,5% (Ecart type 29,6) avec un minimum de 0% et un maximum de 100%. Dans ce groupe 22,5% (n=09) des patients présentaient un déficit parmi lesquels deux n'avaient pas du tout cette protéine.

Chez les AS la moyenne était de 100% et aucun d'eux n'a présenté un déficit en protéine C.

1.3.6.2. Protéine S

La moyenne du taux de PS était de 18,5% (Ecart type 26,6) chez les SS avec un minimum de 0% et un maximum de 88%. Dans ce groupe 67,5% (n=27) des patients présentaient un déficit en cet inhibiteur physiologique de la coagulation dont trois avaient une activité anticoagulant de la protéine S indétectable.

Parmi les AS 07 patients présentaient un déficit avec une moyenne de 87% (Ecart type 27,8).

1.3.7. Les anticorps antiphospholipides

1.3.7.1. Lupus anticoagulant

Dans notre cohorte 09 patients des SS étaient porteurs de LA soit 22,5% contre 16 patients AS soit 40%. (fig8 et 9)

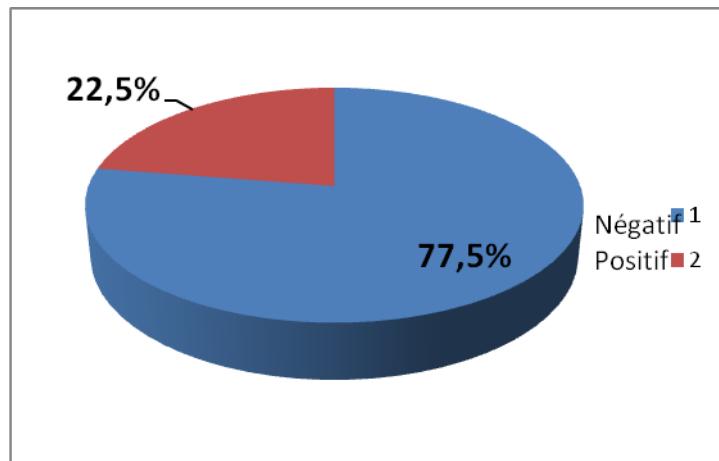


Figure8: LA/SS

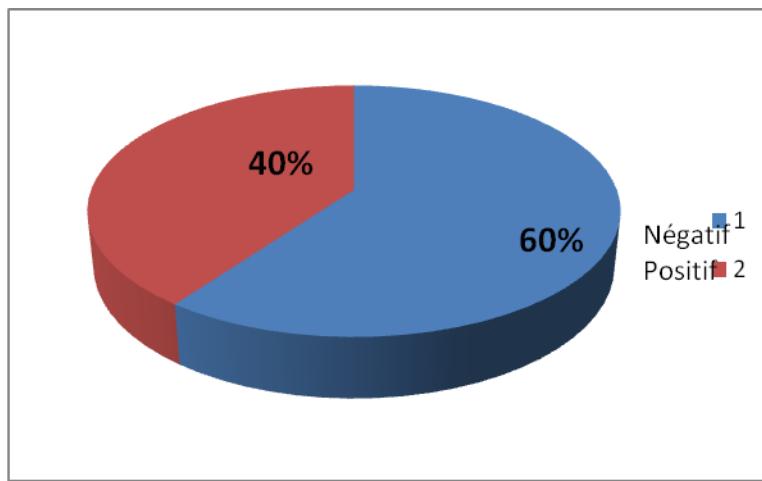


Figure9: LA/AS

1.3.7.2. Les anticorps anticardiolipines (aCL)

Ces types d'APL recherchés par méthode ELISA ont fait l'objet d'un dépistage et d'une identification du type d'anticorps et les IgG étaient retrouvés

chez 17,5%(n=07) de nos patients SS. Par contre ce type d'anticorps n'a pas été retrouvé chez les AS.

Le type IgM n'a été retrouvé chez qu'un seul patient SS soit 2,5%. (Tab VII)

Tableau VII : répartition des aCL en fonction du profil

ACL					
	SS		AS		
	Fréquence		Fréquence		
	Absolue	relative	IgG	absolue	relative
IgG	07	17,5%		00	00%
IgM	01	2,5%	IgM	00	00%

1.3.8.3. Les anticorps anti- β_2 GP1

Les anticorps anti- β_2 GP1 de type IgG étaient retrouvés chez 07 patients SS soit 17,5% des patients de ce groupe. Aucun patient AS n'avait ce type d'anticorps.

Le type IgM était retrouvé chez 10 patients SS soit 25% contre 03 patients AS soit 7,5%. (Tab VIII)

Tableau VIII : répartition des types a β_2 GP1 selon le profil.

a β_2 GP1					
	SS		AS		
	Fréquence		Fréquence		
	Absolue	relative	IgG	absolue	Relative
IgG	07	17,5%		00	00%
IgM	10	25%	IgM	03	7,5%

Tableau IX : proportion des différents FDR au sein de nos populations

FDR	AS	SS
Déficit en PS	17,5%	67,5%
Déficit en PC	00%	22,5%
Présence de LA	40%	22,5%
Présence d'aCL	00%	20%
Présence d'a β_2 GP1	07,5%	42,5%
Groupe non O	47,5%	55%

2. Résultats analytiques

Les biais de sélections des deux populations ont été éliminés en appréciant l'appariement selon l'âge et le sexe.

2.1. Comparaison des moyennes d'âge et du sexe.

L'âge moyen de la population SS était comparable à celle de la population AS ($P=0,41$). (Tableau IX)

Tableau X : comparaison entre les moyennes d'âge des différents profils.

MOYENNE D'AGE		
AS	SS	P
27,1	25,5	0,41

2.2. L'âge et les antécédents personnels

Les CVO étaient plus fréquentes avant 25 ans ($p=0,021$).

Par contre les autres accidents thrombotiques semblaient plus fréquents chez les sujets de plus de 25 ans. (Tab XI)

Tableau XI : croisement entre l'âge et les antécédents personnels

Antécédents personnels	AGE		P
	< 25 ans	≥ 25 ans	
CVO	OUI	16	10
	NON	3	11
AVC	OUI	2	5
	NON	17	16
TVP/MI	OUI	1	2
	NON	18	19
STA	OUI	0	4
	NON	19	17

2.3. FDR et profil électrophorétique

Le tableau XII rapporte l'influence des FDR sur le taux d'hémoglobine S.

Tableau XII : croisement entre les FDR et le profil électrophorétique.

FDR	Valeurs usuelles	PROFIL		P
		AS	SS	
PS	≤48	7	27	0,00001
	>48	33	13	
PC	≤54	0	9	0,0023
	>54	40	31	
ACL/G	POSITIF	0	7	0,01
	NEGATIF	40	33	
ACL/M	POSITIF	0	1	1,00
	NEGATIF	40	39	
B2GP1/G	POSITIF	0	7	0,01
	NEGATIF	40	33	
B2GP1/M	POSITIF	3	10	0,06
	NEGATIF	37	30	
LA	POSITIF	16	9	0,14
	NEGATIF	24	31	

Le déficit en inhibiteurs de la coagulation comme la présence des APL étaient significativement associés au profil électrophorétique SS ($p < 0,05$)

2.4. L'âge et les FDR

Le déficit en PS et en PC avait été plus retrouvé parmi les sujets de moins de 25 ans alors que les sujets de plus de 25 ans étaient plus exposés aux APL sans que la différence ne soit significative. (Tab XIII)

Tableau XIII : croisement entre l'âge et les facteurs de risques.

FDR	AGE		P	
	-25	25 et +		
PS	≤48	15	12	0,2
	>48	4	9	
PC	≤54	5	4	0,7
	>54	14	17	
ACL/G	POSITIF	3	4	1,00
	NEGATIF	16	17	
ACL/M	POSITIF	1	0	0,5
	NEGATIF	18	21	
B2GP1/G	POSITIF	2	5	0,4
	NEGATIF	17	16	
B2GP1/M	POSITIF	3	7	0,28
	NEGATIF	16	14	
LA	POSITIF	5	4	0,7
	NEGATIF	14	17	

2.5. FDR et CVO

La lecture analytique du tableau XIV nous renseigne sur la relation entre les FDR et les crises vaso-occlusive.

Même si celle-ci n'était pas statistiquement significative, un rapport entre le déficit en PS et les CVO est établi.

Ainsi, parmi les patients présentant uniquement de cvo on peut noter que :

- 19 patients d’entre eux avaient un déficit en PS soit 73,07%
- 6 patients présentaient un déficit en PC soit 23,07%
- des aCL de type IgG ont été décelés chez 4 patients soit 15,38%
- des a β_2 GP₁ de type IgM étaient retrouvés chez 5 patients contre 3 qui avaient des IgG soit respectivement 19,23% et 11, 53%.
- 15,38% présentaient des lupus anticoagulant soit 4 patients.

Tableau XIV : croisement entre les facteurs de risque et la CVO.

FDR	CVO		P
	OUI	NON	
PS	≤48	19	8
	>48	7	6
PC	≤54	6	3
	>54	20	11
ACL/M	POSITIF	0	1
	NEGATIF	26	13
ACL/G	POSITIF	4	3
	NEGATIF	22	11
B2GP1/M	POSITIF	5	5
	NEGATIF	21	9
B2GP1/G	POSITIF	3	4
	NEGATIF	23	10
LA	POSITIF	4	5
	NEGATIF	22	9

2.6. FDR et AVC

Sur un total de 40 sujets homozygotes 7 avaient présenté un AVC.

La survenue d’AVC était significativement associée à un déficit en PS (P=0,03). Aucun lien n’a pu être mis en évidence entre les autres facteurs de risque et la survenue d’AVC. (Tab XV)

Cependant les observations suivantes peuvent être décrites :

- Parmi les 7 patient présentant un AVC, le déficit en PS et en PC était respectivement noté chez les 5 et 2 soit 71,42% et 28,57%.
- Des aCL de type IgM et IgG étaient retrouvés respectivement chez 1 et 3 patients soit 14,28% et 42,85%.
- Seul un patient avait des a β_2 GP₁ de type IgM soit 14,28%.
- Pour le LA 3 patients en présentaient soit 42,85%.

Tableau XV : croisement entre les FDR et les AVC.

FDR	AVC		P	
	OUI	NON		
PS	≤48	5	22	0,03
	>48	2	11	
PC	≤54	2	7	0,6
	>54	5	26	
ACL/M	POSITIF	1	0	0,17
	NEGATIF	6	33	
ACL/G	POSITIF	3	4	0,08
	NEGATIF	4	29	
B2GP1/M	POSITIF	1	9	0,52
	NEGATIF	6	25	
B2GP1/G	POSITIF	0	7	0,28
	NEGATIF	7	27	
LA	POSITIF	3	6	0,31
	NEGATIF	4	27	

2.7. FDR et TVPMI

Seuls trois patients drépanocytaires SS avaient fait un épisode de thrombose veineuse profonde (TVP), dont deux étaient porteurs d'anomalies biologique prédisposant à la TVP :

Tous deux présentaient à la fois un déficit en PS, des $\alpha\beta_2GP_1$ et des anticoagulants de type lupique. (Tableau XVI)

Tableau XVI : croisement entre les FDR et les TVPMI

FDR	TVP MI		P	
	OUI	NON		
PS	≤48	2	25	0.54
	>48	1	12	
PC	≤54	0	9	0.8
	>54	3	28	
ACL/M	POSITIF	0	1	0.10
	NEGATIF	3	36	
ACL/G	POSITIF	0	7	0.9
	NEGATIF	3	30	
B2GP1/M	POSITIF	2	8	0.19
	NEGATIF	1	29	
B2GP1/G	POSITIF	2	5	0.07
	NEGATIF	1	32	
LA	POSITIF	2	7	0.12
	NEGATIF	1	30	

2.8. FDR et STA

Sur les 4 patients qui ont développé un STA, deux étaient porteurs de FDR :

L'un associait un déficit en PS, en PC et des $\alpha\beta_2\text{GP}_1$ de type IgG comme IgM et l'autre n'avait que des $\alpha\beta_2\text{GP}_1$ tous types confondus. (Tableau XVII)

Tableau XVII : croisement entre les FDR et STA.

FDR	STA		P	
	OUI	NON		
PS	≤ 48	1	26	0.09
	> 48	3	10	
PC	≤ 54	1	8	0.6
	> 54	3	28	
ACL/M	POSITIF	0	1	0.17
	NEGATIF	4	35	
ACL/G	POSITIF	0	7	0.7
	NEGATIF	4	29	
B2GP1/M	POSITIF	2	8	0.30
	NEGATIF	2	28	
B2GP1/G	POSITIF	2	5	0.13
	NEGATIF	2	31	
LA	POSITIF	0	9	0.55
	NEGATIF	4	27	

2.9. Groupe sanguin et CVO

Sur le plan du groupe sanguin, sur les 26 patients qui présentaient une CVO, les 14 n'étaient de groupe non O soit 53,84%.

Sur un total de 7 patients qui avaient un AVC, 5 sujets n'étaient pas de groupe OO soit 71,42%.

Tous les patients qui avaient fait une TVPMI étaient de groupe OO.

Sur les 4 patients qui présentaient un STA, seul 1 était de groupe OO soit 75% de non O. (Tableau XVIII)

Tableau XVIII : croisement entre les antécédents personnels et le groupe sanguin.

Antécédents personnels		GSRH		P
		OO	AUTRE	
CVO	OUI	12	14	0.89
	NON	6	8	
AVC	OUI	2	5	0.42
	NON	16	17	
TVPMI	OUI	3	0	0.08
	NON	15	22	
STA	OUI	1	3	0.61
	NON	17	19	

Groupe sanguin et FDR

Le tableau XIV nous renseigne qu'il n'y a aucun rapport significatif entre le GS et le déficit en inhibiteur de la coagulation et/ou la présence des APL.

Tableau XIX : croisement entre les facteurs de risque et le groupe sanguin.

FDR	Valeurs usuelles	GSRH		P
		OO	AUTRE	
PS	≤48	13	14	0,7
	>48	5	8	
PC	≤54	4	5	1,00
	>54	14	17	
ACL/M	POSITIF	1	0	0,45
	NEGATIF	17	22	
ACL/G	POSITIF	3	4	1,00
	NEGATIF	15	18	
B2GP1/M	POSITIF	5	5	0,73
	NEGATIF	13	17	
B2GP1/G	POSITIF	4	3	0,68
	NEGATIF	14	19	
LA	POSITIF	4	5	1,00
	NEGATIF	14	17	

DISCUSSION

La drépanocytose constitue la maladie héréditaire la plus fréquente au Sénégal, elle est caractérisée par une mutation génétique portant au niveau du 6^{ème} codon des chaines β de la globine entraînant une substitution de la glutamine par la valine.

Cependant elle est dite maladie moléculaire et rhéologique, cela fait d'elle une potentielle maladie thrombotique.

Dans cette étude préliminaire nous avons colligé 80 patients drépanocytaires, 40 homozygotes et 40 hétérozygotes dans le but d'évaluer les facteurs de risque hématologiques de thrombose dans la drépanocytose.

Les biais de sélection constitués quelque fois des limites dans cette étude.

En effet une notion de contraception a été retrouvée chez une patiente, un autre avait subit un acte chirurgical (une prothèse totale de la hanche) mais surtout l'absence de populations témoins AA.

Il faut également noter la faiblesse de notre échantillon comme limite de cette étude.

Comme contraintes nous avons été confrontés aux problèmes suivant:

- la rupture de notre chaîne de froid due parfois à des pannes techniques.
- l'acquisition des réactifs qui étaient très couteux
- mais surtout du fait que nos patients avaient souvent une anémie nous ne pouvions pas prélever le volume sanguin nécessaire pour l'analyse biologique.

➤ L'AGE et SEXE

La jeunesse de notre population était matérialisée par sa moyenne d 'âge qui était de 25,5 ans avec des extrêmes allant de 13 à 42 ans chez les patients homozygotes contre 27,5 ans chez les hétérozygotes avec des extrêmes de 16 à 42 ans.

La classe d'âge [25-30[était la plus représentative dans nos différentes populations avec respectivement 27,5% chez les SS et 35% chez les AS.

Cette moyenne d'âge est en accord avec la littérature.

En effet au Sénégal **S.DIOP et al** dans leurs différentes études menées au laboratoire hématologie du CNTS ont rapporté les résultats suivants :

- 25,2 ans en 1999 lors d'une étude portant sur 40 drépanocytaires homozygotes (51)

- 27 ans en 2003 dans une étude prospective longitudinale intitulée « Drépanocytose après l'âge de 20 ans : suivi d'une cohorte de 108 patients au CHU de Dakar » où la tranche d'âge [20-29[était plus fréquente avec 67,5%.(25)

- 24 ans en 2007 dans une thèse de doctorat en médecine « Pratique transfusionnelle et allo immunisation dans la drépanocytose homozygote » où 58,7% des patients étaient âgés de plus de 20 ans. (26)

- 24,5 ans en 2010 dans une étude cas témoin « Sickle cell disease and malaria ». (27)

Cette même tendance est notée en France dans la mesure où durant cette même période **C. Belizna et al** (9) et **P. Bartolucci et al** (6) ont rapporté respectivement une moyenne d'âge de 27ans dans une étude transversale portant

sur 49 drépanocytaires homozygotes faite au CHU d'Anger et 27, 3 ans dans une étude portant sur 101 patients faite au CHU Henri Mondor.

Ces résultats reflètent une espérance de vie relativement basse malgré les importants efforts consentis au Sénégal pour une prise en charge précoce des patients drépanocytaires dès l'enfance (21), ce qui permet aujourd'hui de retrouver de plus en plus des patients porteurs d'hémoglobinopathie à l'âge adulte, sans compter les facteurs associés à une plus longue survie telque : la précocité du diagnostic, du taux élevé d'HbF et du sexe féminin. (55)

Trente pourcent des patients étaient de sexe masculin contre soixante dix pourcent de femmes soit un sex-ratio de 0,42 en faveur des femmes.

Ces résultats sont conformes avec ceux de **P. Bartolucci et al** qui rapporte un sex-ratio de 0,5 en faveur des femmes dans une cohorte de 60 drépanocytaires homozygotes.

Sur le plan clinique ces patients drépanocytaires ont été présentant des accidents occlusifs à type de :

- Les crises vaso-occlusives

La crise vaso-occlusive représente la première cause de consultation et d'hospitalisation. (25, 42)

Elle est retrouvée chez tous nos patients avec une fréquence moindre à l'âge adulte ($P=0,021$).

Ces résultats corroborent les constatations antérieures faites par **S. DIOP (25) et Platt OS et al (72)**.

- En dehors de la CVO l'AVC a constitué le 2^{ème} type d'accident occlusif retrouvé au sein de notre population : 17,5% des patients ont fait cet accident.

Cinq patients sur sept l'ont fait après l'âge de 25 ans.

Ces résultats sont comparables avec ceux de **I. Crassard et al (19)** qui ont rapporté une prévalence de 3- 17% chez les drépanocytaires homozygotes.

Par contre **J. M. Girardel et al (41)** ont rapporté un âge de survenue d'AVC avant 15 ans chez des drépanocytaires avec une prévalence de 10%.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait la drépanocytose est un potentiel facteur de risque de survenue d'AVC, **I. Tazi (87)** rapporte un facteur multiplicatif de 220 entre la drépanocytose et le risque d'AVC.

- Le syndrome thoracique aigué

L'incidence du STA est de 10% au sein de notre population d'étude.

Cette complication était exclusivement retrouvée chez les sujets âgés de 25 ans et plus.

Comme l'atteste les travaux de **S. DIOP et al (62)** qui a trouvé une prévalence de 8,4%.

Par contre **B. MAITRE et al (63)** ont rapporté une prévalence de 17% chez des drépanocytaires homozygotes au niveau de l'Antenne de Pneumologie, Hôpital Henri Mondor.

- Thrombose veineuse profonde

La thrombose veineuse profonde, a été retrouvée chez 7,5% des patients dans notre série.

Cette thrombose était essentiellement localisée au membre inférieur, elle était aussi retrouvée surtout chez les patients âgés de 25 ans et plus avec un moyen de survenue de thrombose de 29 ans.

Nos résultats sont en disparité avec ceux rapportés par **Maboury DIAO et al (22)** dans une thèse portant sur Récidive de la maladie veineuse thromboembolique et qui estime une prévalence hospitalière de la TVP de 2,9%.

P. BUCCIARELLI et al (13) ont trouvé un âge de survenue de 42 ans dans une population normale.

L'âge précoce trouvé chez les patients drépanocytaires est expliquait par **S. LE JEUNE et al (60)** qui a établi le fait que la présence à l'état homozygote de l'HbS multiplie par 4,5 le risque de survenu de TVP.

➤ FACTEURS DE RISQUE HEMATOLOGIQUES

* Groupe sanguin

Dans notre série, 55,5% des drépanocytaires homozygotes étaient de groupe non O contre 47,5% des hétérozygotes.

Par faute de puissance nous n'avons pas pu établir un lien significatif entre le groupe non O et les accidents thrombotiques mais on peut noter les observations suivantes :

- parmi les sept patients qui avaient fait un AVC, les cinq étaient de groupe non O.
- les ¾ des patients qui avaient développés le STA étaient de groupe non O.
- néanmoins tous ceux qui avaient une TVPMI étaient de groupe O.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **A.O.TOURE et al, Rabih Houbballah et al et Pieter W. (90, 76,70)** qui ont rapporté respectivement des incidences de 68,9% et 61,7% de groupe non O chez des populations atteintes de thrombose veineuse profonde avec des risques de thrombose respectivement estimés à 3, 2,9 et 1,3.

La relation entre le FVIII et la thrombose de l'artère coronaire fut décrite en 1960. **Egeberg O et al (31)**

Durant cette même période, **Allan TM et Stormorker H (2, 86)** ont établit les liens de causalité entre le groupe non O et un taux élevé de FVIII pour en faire par la suite un facteur de risque de thrombose artérielle.

Ce n'est que ultérieure en 1969 que **JICK et al (53)** ont confirmé cette relation entre groupe non O et TVP.

*Déficit en protéine C

Dans cette étude nous avons trouvé une prévalence de déficit en protéine C de 22,5% chez les drépanocytaires homozygotes.

Ce déficit été plus retrouvé chez les patients de moins de 25ans, chez six patients qui avaient présentés que des CVO et chez deux qui avaient fait un AVC mais aussi chez seulement un patient parmi ceux qui avaient développés un STA.

Par contre ce déficit n'a pas été noté chez les sujets qui avaient présentés une TVPMI.

Concernant le profil électrophorétique ce déficit était significativement lié au taux d'hémoglobine S ($P=0,0023$) et les travaux de **J.B. Schnog et al. (78)** réconforment nos résultats.

Ces résultats sont comparables à ceux de **D.M. Houénassi et al (50).** et **Bhattacharyya et al.(11)** qui ont rapporté respectivement des prévalences de 15% et 21,1% chez des populations noires et indiennes.

Tandis que **Jerrard-Dunne et al. (52)** ont trouvé une incidence de 8% chez des noires caribéens atteints ischémie cérébrale.

*Déficit en protéine S

Le déficit en protéine S était le FDR hématologique le plus noté dans notre étude.

En effet 27 patients homozygotes avaient présenté ce déficit soit une prévalence de 67,5% contre 7 patients hétérozygotes soit 17,5%.

De la même façon que la protéine C, le déficit en PS était plus noté chez les patients âgés de moins de 25 ans.

Ce déficit était retrouvé chez 19 patients qui n'ont fait que des CVO, chez 5 sujets qui ont présentés un AVC, chez deux qui ont fait une TVPMI et chez seulement un patient parmi ceux qui avaient développés un STA.

Il faut noter aussi que le déficit en PS était significativement associé au taux d'hémoglobine S et à la survenue d'AVC avec des P value respectifs de 0,00001 et 0,03.

Ces observations ont été confirmées par **J.B. Schnog et al (78)**.

Cette importante prévalence de ce déficit chez les AS devrait nous amener à surveiller d'avantage les drépanocytaires hétérozygotes.

La proportion de ce déficit retrouvée chez les SS dépasse même les prévalences retrouvées au sein des populations caucasiennes et asiatiques allant de 3 à 40% (**11, 84**).

***Les anticorps antiphospholipides**

Ces anticorps dans leurs diversité sont très incriminés dans la survenue de thrombose avec des risques pouvant aller jusqu'à 4. (**22,90,4,94**).

D'une manière générale les anticorps antiphospholipides sont retrouvés à titre élevé chez les drépanocytaires et sont significativement associés au taux d'hémoglobine S. (**23**)

Notre étude a permis de rapporter une prévalence de 17,5% d'aCL de type IgG et d'IgM 2,5% chez les drépanocytaires homozygotes.

Ces anticorps n'ont pas été retrouvés chez les drépanocytaires hétérozygotes.

Les patients âgés de 25 ans et plus étaient plus exposés à ces anticorps.

Les aCL ont été décelés chez quatre patients qui ne présentaient que des CVO, chez quatre qui ont fait un AVC.

Cependant ils n'ont pas été retrouvés ni chez les patients qui ont fait une TVPMI ni chez ceux qui ont développés un STA.

La présence de ces anticorps est significativement associée au taux d'hémoglobine S avec un P value de 0,01.

Avec une prévalence des aCL qui varie entre 5 et 65% au sein d'une population atteinte de thrombose selon **S. MIYAKIS et al (64)**.

Nos résultats s'accordent plus avec ceux retrouvés dans les études suivantes :

En effet **Mohamad Goldust et al. (65)** rapportent une prévalence de 24%, dans une cohorte de 25 drépanocytaires migraineux.

Par contre des études plus anciennes rapportent une prévalence plus élevée, **Juan R et al (54)** ont obtenu une prévalence de 63% dans une population de thrombose cérébrale.

Pour ce qui est des anticorps $\alpha\beta_2\text{GP}_1$ nous notons une proportion de 25% d'IgM et 17,5% d'IgG chez les SS contre 7,5% d'IgM chez les AS.

Nous assistons ici à un renversement de la tendance avec une prévalence des IgM plus importante que celle des IgG ce qui n'est pas souvent retrouvé dans la littérature.

Malgré cette tendance inversée les IgG restent les plus incriminés, cela a été noté dans notre étude avec un lien significatif entre ce type d'anticorps et le taux d'hémoglobine S (P=0,01).

Comme les aCL, ces anticorps étaient plus fréquents chez les patients de plus de 25 ans.

Ils ont été décelés chez 08 patients qui n'ont présentés que des CVO, chez un qui a fait un AVC et chez deux patients qui ont fait une TVPMI mais aussi chez deux patients qui ont développés des un STA.

Nos résultats sont plus proches de ceux de **Henrique Luiz Staub (49)**, qui rapportent une prévalence de 32% a β_2 GP₁ dont 19% d'IgG et 13% d'IgM dans une population atteinte de thrombose.

Concernant le lupus anticoagulant, il a été plus retrouvé chez patients AS que chez les SS avec des proportions respectives de 40% et 22,5%.

Cette forte présence des LA chez les hétérozygotes devrait faire l'objet de plus de suivi des AS d'autant plus qu'on retrouve de plus en plus des AS symptomatiques et qu'aussi certains auteurs comme **Galli (39)** retrouve un risque de thrombose veineuse profonde plus important avec le LA qu'avec les aCL.

Ils ont été retrouvés chez quatre patients présentant uniquement des CVO, chez trois patients qui ont fait un AVC, chez deux faisant une TVPMI.

Néanmoins ils n'ont pas été décelés chez les patients qui ont développé un STA.

CONCLUSION

La drépanocytose est une maladie héréditaire autosomique récessive qui touche préférentiellement la race noire mais qui est retrouvée partout dans le monde.

L'anomalie consiste en une substitution de l'acide glutamique, 6^{ème} acide aminé de la chaîne β de la globine par la valine responsable de la formation d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S. Cette anomalie favorise lors de la baisse de la pression en oxygène, la polymérisation de l'HbS en chaînes hélicoïdales responsables de la falcification des globules rouges.

La maladie se manifeste par :

- Des crises vaso-occlusives douloureuses fréquentes souvent déclenchées par l'effort physique intense, la déshydratation, une fièvre, le stress, le froid etc.
- Une susceptibilité accrue aux infections
- Une anémie chronique souvent très sévère.
- Mais aussi des accidents thrombotiques

En effet, des études ont montré que 8% des décès survenant après l'âge de 10 ans chez les drépanocytaires étaient dus à une thrombose artérielle pulmonaire, et des études autopsiques montrent dans 25% des cas de lésions thrombotiques des artères pulmonaires. De plus, des thromboses au niveau des sinus placentaires compliquent dans un cas sur deux la grossesse des femmes drépanocytaires. De la même manière il a été constaté une augmentation de l'activation plaquettaire *in vivo* et à une augmentation des marqueurs d'activation de la coagulation. Ces éléments font que la drépanocytose est considérée comme un état prothrombotique.

Nous avons voulu par ce travail :

- Evaluer la prévalence de facteurs de risque hématologiques de thrombose chez les drépanocytaires SS.
- Evaluer la prévalence de facteurs de risque hématologiques de thrombose chez les drépanocytaires AS.
- Comparer les prévalences entre les AS et SS.

Pour ce faire nous avons effectué une étude transversale qui a porté sur 80 patients drépanocytaires, 40 homozygotes et 40 hétérozygotes recrutés de façon systématique sur ceux qui se sont consécutivement rendus dans les services d'hématologie clinique de l'hôpital Aristide Le Dantec et du Centre National de Transfusion du Sénégal (CNTS).

Tous les patients étaient suivis régulièrement (tous les 3 mois) et disposaient d'un dossier où étaient mentionnées toutes les informations concernant les aspects sociodémographiques et clinico-biologiques.

Pour chaque patient, il a été réalisé un prélèvement sanguin recueilli sur un tube contenant de l'EDTA comme anticoagulant servant pour l'hémogramme et le groupage sanguin et 2 tubes contenant du citrate trisodique 0,109M (à raison d'un volume de citrate pour neuf volumes de sang).

Les prélèvements sur tubes citratés ont été toujours précédés par le prélèvement sur tube EDTA.

L'un des tubes contenant du citrate a été centrifugé deux fois à 3000 tours par minute pendant 15 minutes, le plasma pauvre en plaquette a été aliquoté puis conservé à -80° pour le dosage ultérieur des PC, PS, AT et l'autre tube citraté a été centrifugé une fois à 3000 tours par minute pendant 15 minutes pour

l'hémostase de routine (TP, TCA, fibrinogène) puis centrifugé une deuxième fois et le plasma conservé également à -80° pour la recherche de LA et la recherche des anticorps antiphospholipides de type ACL et anti- β 2GP1.

Le dosage des protéines S, C, antithrombine et la recherche d'anticoagulant lupique a été réalisé par méthode chronométrique et colorimétrique à l'aide de l'appareil STA compactTM des laboratoires Diagnostica Stago (France) utilisant respectivement les réactifs suivants :

- Staclot Protein S® des laboratoires Diagnostica Stago (France)
- Staclot Protein C® des laboratoires Diagnostica Stago (France)
- STA Stachrom AT III® des laboratoires Diagnostica Stago (France)
- Staclot DRVV des laboratoires Diagnostica Stago

Nous avons considéré comme positif tout échantillon contenant un taux de PS $< 48\%$, un taux de PC $< 54\%$, un taux AT $< 76\%$ et Si le rapport R1/R2 était supérieur ou égal à **1,2**, le test était positif et l'allongement du lac Screen® pouvait être dû à la présence d'un lupus anticoagulant.

Le dosage des anticorps antiphospholipides a été réalisé par méthode immuno-enzymatique ELISA utilisant les réactifs suivant :

- Aserachrom anticorps anti- β 2GP1 de classe IgM et IgG des laboratoires Diagnostica Stago
- Aserachrom APA des laboratoires Diagnostica Stago

Sont positifs les échantillons contenant un taux d'anticorps anti- β 2GP1 supérieur à :

- ✓ 1 unité GAU/ml pour les Ig G
- ✓ 9 unités MAU/ml pour les Ig M

Et/ou un taux d'anticorps anticardiolipines supérieur à :

- ✓ 10 unités GPL/ml pour les Ig G
- ✓ 10 unités MPL/ml pour les Ig M

Au terme de ce travail nous avons obtenu les résultats suivants :

L'âge moyen était de 25,5 ans avec des extrêmes de 13 à 42 ans chez les SS contre 27,1 ans avec des extrêmes de 16 à 42 chez les AS.

La tranche d'âge [25-30] était plus représentative dans deux catégories avec 27,5% chez les SS et 35% chez les AS.

Le sexe : sur les 80 patients de notre étude, 24 étaient de sexe masculin soit 30% et 56 étaient de sexe féminin soit 70%. Le sex-ratio était de 0,42 en faveur des femmes.

Sur le plan clinique, tous nos patients ont consulté pour des crises vaso-occlusives associées à d'autres manifestations cliniques chez 35% des homozygotes.

Après examen physique, l'anémie plus constante dans les deux catégories suivie de l'hépato-splénomégalie associée à cette anémie chez 30% des drépanocytaires homozygotes.

Les analyses biologiques ont montré que les différents FDR étaient beaucoup plus fréquents chez les SS que chez les AS avec des différences significatives $<10^{-5}$.

Avec 22,5% des patients homozygotes qui présentaient un déficit en PC, 67,5% de déficit en PS, 22,5% de porteurs de LA, 20% de porteurs d'aCL soit 17,5% de type IgG et 2,5% de type IgM et enfin 17,5% de porteurs d'anti- $\beta 2$ GP1 de type IgG et 25% de type IgM chez les SS contre 17,5% de déficit en PS, 40% de porteurs de LA et 7,5% d'a $\beta 2$ GP1 de type IgM chez les AS.

Ce travail mené à terme nous a permis de formuler les recommandations suivantes :

- Remplir les fiches des malades avec le maximum d'information ;
- Mettre en place un dispositif permettant aux malades de faire une évaluation des facteurs de risque de thrombose et de bénéficier d'un bon suivi médical
- Eduquer et sensibiliser les drépanocytaires sur les mesures de prévention des maladies veineuses thrombotiques
- Accompagner les laboratoires dans leurs travaux de recherche

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-ALEXANDRE L., KECLARD L., ROMANA M., SAINT – MARTIN C., LAVOCAT-BERNARD E.

Efficiency of prenatal counseling for sickle cell disease in Guadeloup.

Genet. Couns. 1997 ; 8 : 25-43

2-ALLAN TM, DAWSON AA.

ABO blood groups and ischaemic heart disease

in men. *Br Heart J.* 1968;30:377–382.

3-ARNAL C ET GIROT R.

Drépanocytose chez l'adulte.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 2002, 13-006-D-16,

15 p.

4-AUSTIN H,KEYNS, BENSON JM, LALLY C, DOWLING NF,WHITSETT C, ET AL.

Sickle-cell trait and the risk of venous thromboembolism among African Americans.

Blood 2007;110: 908–12.

5-BACHIR D, BONNET-GAJDOS M, GALACTEROS F.

La transfusion dans la drépanocytose.

Presse Méd1990 ; 19 : 1627-1631

6-BARTOLUCCI. P A, A. HABIBIB, M. KHELLAF A, G. MELICAC, A. SANTIND, A.-S. LASCAUXC, F. ROUDOT THORAVALE, S. MOUTEREAUF, Y. LEVYC, B. RENAUDE, F. GALACTEROSB, B. GODEAUA

Étude prospective du syndrome thoracique aigu au cours de la crise vaso-occlusive drépanocytaire de l'adulte initialement non compliquée. Analyse intermédiaire de l'étude PRESEV

Blood 2009;114:3742–7.

7-BEAUVAIS P., VERLHAC S., BERNAUDIN F., BEAUVAIS P., VERLHAC S., BERNAUDIN F.

Complications neurologiques et vasculopathies cérébrales au cours de la drépanocytose.

In La drépanocytose : John Liberry Eurotext ; 2003.145-160. Paris

8-BÉGUÉ P., CASTELLO-HERBRETEAU B.

Infection grave chez l'enfant drépanocytaire : aspects cliniques et prévention.

Arch. Pédiatr 2001; 8: 732s-741s.

9-BELIZNA. C , A. LAHARYB, J.-M. KERLEAUC, E. PRIMARDD, J.-P. LOUVELD, J.-Y. BORGE, L. LAHAXEF, D. NOELG, N. IFRAH H, H. LÉVESQUEI

Utilité des d-dimères dans une série de 49 patients drépanocytaires

Communications orales / La Revue de médecine interne 31S (2010) S35–S83

10-BERNAUDIN F.

Résultats et indications actuelles de l'allogreffe de moelle dans la drépanocytose.

Pathol Biol 1999 ; 47 : 59-64

11-BHATTACHARYYA M, KANNAN M, CHAUDHRY VP, SAXENA R.

venous thrombosis: prevalence of prothrombotic defects in north Indian population.

Indian J Pathol Microbiol 2003;46(4):621–4.

12-BRUN M, BOURDOULOUS S, COURAUD PO, ELION J, KRISHNAMOORTHY R, LAPOUUMEROULIE C.

Hydroxyurea downregulates endothelin-1 gene expression and upregulates ICAM-1 gene expression in cultured human endothelial cells.

Pharmacogenomics J 2003;3:215–26.

13-BUCCIARELLI. P, S. M. PASSAMONTI, E. BIGUZZI, F. GIANNIELLO, F. FRANCHI, P. M. MANNUCCI and I. MARTINELLI

Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2013; 10: 1783–1791

14-CHARACHE S.

Treatment of sickling disorders.

Curr Opin Hematol 1996 ; 3 : 139-144

15-CHARACHE S, TERRIN ML, MOORE RD, DOVER GJ, BARTON FB, ECKERT SV ET AL.

Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia.

NEngl J Med 1995 ; 332 : 1317-1322

16-CHARACHE S, DOVER GJ, MOORE RD, ECKERT S, BALLAS SK, KOSHY M ET AL.

Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia.

Blood 1992 ; 79 : 2555-2565

**17- COKIC VP, SMITH RD, BELESLIN-COKIC BB, NJOROGE JM,
MILLER JL, GLADWIN MT, ET AL.**

Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase.

J Clin Invest 2003;111:231–9.

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

Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation.

Nat Med 2003;9:1498–505.

19-CRASSARD. I, F. WOIMANT

Haematological disorders and stroke

EMC-Neurologie 2 (2005) 339–348

20-DE MONTALEMENT M, BELLOY M, BERNAUDIN F, GOURAUD F, CAPDEVILLE R, MARDINI R ET AL.

Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sicklecell disease.

J Pediatr Hematol Oncol 1997 ; 19 : 313-318

21- DIAGNE I, NDIAYE O, MOREIRA C, SIGNATE SY H, CAMARA B, DIOUF S, ET AL.

Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar (Sénégal).

Arch Pediatr 2000;7:16–24.

22-DIAO. M ; ET AL

Récidive de la maladie veineuse thromboembolique: étude prospective a propos de 43 patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE, N 125 ; 2012 P120

23-DIATTA. A, TOURÉ.A.O-FALL, N.-G. SARR, F. DIALLO, I. DIAGNE, P. LOPEZ-SALL, I. WONE, A. VASSAULT, N.-D. SALL, D. THIAM, M. TOURÉ

Prévalence des anticorps antiphospholipides au cours de la drépanocytose homozygote

Ann Biol Clin 2004, 62 : 291-4

24-DIOP. S; FABIENNE SOUDRE; MOUSSA SECK; YOUSSEOU BAMAR GUEYE; TANDAKHA NDIAYE DIEYE; AWA OUMAR TOURE FALL; ABIBATOU SALL; DOUDOU THIAM & LAMINE DIAKHATE

Sickle-cell disease and malaria: evaluation of seasonal intermittent preventive treatment with sulfadoxine pyrimethamine in Senegalese patients—a randomized placebo-controlled trial

Ann Hematol, Accepted: 27 July 2010

25- DIOP. S, S.O. MOKONO, M. NDIAYE, A.O. TOURÉ FALL, D. THIAM, L. DIAKHATÉ

La drépanocytose homozygote après l'âge de 20 ans : suivi d'une cohorte de 108 patients au CHU de Dakar

La revue de médecine interne 24 (2003) 711–715

26- DIOP. S et al

Pratique transfusionnelle et allo immunisation dans la drépanocytose homozygote

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE N48, 2007 P38

27-SALIOU DIOP, FABIENNE SOUDRE, MOUSSA SECK, YOUSSEOU BAMAR GUEYE, TANDAKHA NDIAYE DIEYE, AWA OUMAR TOURE FALL, ABIBATOU SALL, DOUDOU THIAM, LAMINE DIAKHATE

Sickle-cell disease and malaria: evaluation of seasonal intermittent preventive treatment with sulfadoxine pyrimethamine in Senegalese patients—a randomized placebo-controlled trial

Ann Hematol, Accepted: 27 July 2010

28-DOMINIQUE. H

Thèse : hémoglobinopathie et thrombose, rôle des phospholipides de la membrane érythrocytaire et autres facteurs de risques.

1997; *N 123* ; 38-44

29-DOMINIQUE. H

Thèse : hémoglobinopathie et thrombose, rôle des phospholipides de la membrane érythrocytaire et autres facteurs de risques.

1997, *N 123* ; 46-52

30-DOPPELT E., DE LA ROCQUE F., MORRIET. Y., REINERT P.

L'ostéomyélite chez le drépanocyttaire.

Arch. Fr. Pédiatr. 1990; 47: 715-720

31-EGEBERG O ET AL

Clotting factor levels in patients with coronary atherosclerosis

Scand J Clin Lab Invest. 1962;14:253–258

32-ELION J, LABIE D.

Drépanocytose et adhérence cellulaire.

Hématologie 1998;3:201–11.

33-ELION J, BRUN M, ODIEVRE MH, LAPOUMEROULIE CL, KRISHNAMOORTHY R.

Vaso-occlusion in sickle cell anemia: role of interactions between blood cells and endothelium.

Hematol J 2004;5(suppl3):S195–8.

34-EMBURYSH, HEBBEL RP, MOHANDASN, STEINBERG MH.

Sickle cell disease. In : Basic principles and clinical practice. New York : Raven Press, 1994 : 311-326

35-EMMEL V. E

A study of erythrocytes in case of severe anemia with elongated and sickle : shaped red blood corpuscles.

Arch. Inter. Med. 1917, 20 : 586-599

36-FERSTER A, VERMYLEN C, CORNU G, BUYSE M, CORAZZA F, DEVALCK C ET AL.

Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial.

Blood 1996 ; 88 : 1964-1960

37-FRANCIS R.B., AND JOHNSON C.S.

Vascular occlusion in sickle cell disease: Current concepts and unanswered questions.

Blood 1991, 77: 1405-1414.

38-FRANCIS RB JR, JOHNSON CS.

Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions.

Blood 1991 ; 77 : 1405-1414

39-GALLI M., REBER G., DE MOERLOOSE P., DE GROOT P.G. (39)

Invitation to the debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome

J Thromb Haemost 2008; AZZZ26: 399-401

40-GENTILINI M. DUFLO B.

Hémoglobinose in : Médecine tropicale ;

4^{ème} édition, 1986, Flammarion Médecine Sciences, 460-483 PARIS

41-GIRARDEL. J. M, I. MALKOUN

Which hematological examinations are useful in strokes?

Immuno-analyse et biologie spécialisée 21 (2006) 239–245

42- GODEAU B, BRUN-BUISSON C, ROUDOT-THORAVAL F, RUIVARD M, DURÈGNE L, LEFORT Y, ET AL.

Évolution et facteurs pronostiques des adultes atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur lors de leur admission en réanimation.

Rev Med Interne 1999;20(suppl 6):587.

43-GRAY A, ANIONWU EN, DAVIES SC, BROZOVIC M.

Patterns of mortality in sickle cell disease in the United Kingdom.

J Clin Pathol 1991 ; 44 : 459-463

44-HABIBI. A, GODEAU. B, GALACTEROS. F

Drépanocytose et réanimation.

Réanimation (2007) 16:310-317.

45-HAUPT H. M. , MOORE G. W. , BAUER T. W., HUTCHINS G. M.

The lung in sickle cell disease.

Chest 1982; 81: 332-337.

46-HEBBEL RP.

Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology.

Blood 1991 ; 77 : 214-237

47- HEBBEL RP.

Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium.

J Clin Invest 1997;99:2561-4.

48-HELLEY D, ELDOR A, GIROT R, DUCROCQ R, GUILLIN MC, BEZEAUD A.

Increased procoagulant activity of red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease and β -thalassemia.

Thromb Haemost 1996 ; 76 : 322-327

49-HENRIQUE LUIZ STAUB A, MARIA LAURA BERTOLACCINI B, MUNTHER A. KHAMASHTA

Anti-phosphatidylethanolamine antibody, thromboembolic events and the antiphospholipid syndrome

British Journal of dermatology 2008; 158, P141-144

50-HOUÉNASSI. D. M, A. BIGOT , Y. TCHABI , J. VEHOUNKPÉ-SACCA , R. AKINDES-DOSSOU YOVO , L. GBAGUIDI , M. D'ALMEIDA-MASSOUGBODJI , H. AGBOTON

Étude du déficit en protéine c dans la maladie thromboembolique veineuse au CNHU de Cotonou : étude réalisée chez 54 patients noirs africains vivant à Cotonou

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 62 (2013) 8–11

51- JARDIN F, SANE M, CLOATRE G, THIAM M, CAMARA P, POUPLIN S, ET AL. L'adulte drépanocytaire au Sénégal. Étude clinique de 40 sujets homozygotes.

Med Trop 1999;59:271–5.

52-JERRARD-DUNNE P, EVANS A, MC GOVERN R, HAJAT C, KALAR L, RUDD AG, ET AL.

Ethnic differences in markers of thrombophilia : implications for the investigation of ischemic stroke in multiethnic populations: The South London Ethnicity and Stroke Study.

Stroke 2003;34:1821–6.

53-JICK H., SLOANE D., WESTERHOLM B., and al

Venous thrombotic disease and ABO type: a comparative study

Lancet 1969; I: 539-42

54-JUAN R. CARHUAPOMA, PANAYIOTIS MITSIAS, STEVEN R. LEVINE

Cerebral Venous Thrombosis and Anticardiolipin Antibodies

Correspondence: Presented in part at the 48th Annual American Academy of Neurology meeting, San Francisco 1997, Calif, March 23-30, 1996.

55-KOTILLA TR, SHOKUNBIWA.

Survival advantage in female patients with sickle cell anemia.

East Afr J Med 2001;78:373–5

56-LABIE D., WAJCZMAN H.,

Biologie de l'hémoglobine S in : la maladie drépanocytaire

Ed. Sandoz, 1984 ; 14-63 BORDEAU

57-LABIE. D A, J. ELION B

Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine

EMC-Hématologie 2 (2005) 220–239

**58-LAMARRE Y, HARDY-DESSOURCES MD, ROMANA M,
LALANNE-MISTRIH ML, WALTZ X, PETRAS M, DOUMDO L,
BLANCHET-DEVERLY A, MARTINO J, TRESSIERES B, MAILLARD
F, TARER V, ETIENNE-JULAN M, CONNES P.**

Thrombosis and Sickle Cell Disease

Clin Hemorheol Microcirc. 2013 Jan 8; 37:226-236

**59-LAPOUMEROULIE C, BENKERROU M, ODIEVRE MH, DUCROCQ
R, BRUN M, ELION J.**

Decreased plasma endothelin-1 levels in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea.

Haematologica 2005;90:401–3.

60- LE JEUNE. S, M.-A. PISTORIUS, B. PLANCHON, P. POTTIER

Risk of venous thromboembolism in acute medical illnesses. Part 2: Situations at risk in ambulatory, hospital and internal medicine settings

La Revue de médecine interne 29 (2008) 462–475

61-LEFRERE F, LEFRERE J.J

Hématologie et transfusion,

Collection MED-LINE ESTEM 1995 ; 59-61PARIS

**62-LUCIA DE FRANCESCHI, M.D., MARIA DOMENICA CAPPELLINI,
M.D., AND OLIVIERO OLIVIERI, M.D.**

Thrombosis and Sickle Cell Disease

Seminars in Thrombosis and Hemostasis/volume 37, number 3 2011:206-236.

63- MAITRE. B

Syndrome thoracique aigu des patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur

Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2012) 4, 69-72

64-MIYAKIS S., LOCKSCHIN M D., ATSUMI T. and al.

International consensus statement on an update of classification criteria for definite antiphospholipid syndrome

J. Thromb. Heamost. 2006; 4: 295-306

65-MOHAMAD GOLDUST, MAHNAZ TALEBI, JAFAR MAJIDI, MOHAMMAD AMIN REZAZADEH SAATLOU, ELHAM REZAE

Evaluation of Antiphospholipid Antibodies in Youths Suffering from Cerebral Ischemia

International Journal of Neuroscience, 2012, 45; 993-1123

66-NEEL J.V.

The inheritance of sickle cell anemia

Science, 1949; 110: 543-548

67-OHENE – FREMPONG K.

Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic considerations.

Semin. Hematol.2003, 28: 213-219.

68-OHENE-FREMPONG K., WEINER S.J., SLEEPER L.A., MILLER S.T., EMBURY S.

Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors

Blood 1998; 91: 288-294.

69-OHENE-FREMPONG K.

Indications for red cell transfusion in sickle cell disease.

Semin Hematol 2001 ; 38 : 5-13

70-PIETER W. KAMPHUISEN, JEROEN C. J. EIKENBOOM AND ROGIER M. BERTINA

Elevated Factor VIII Levels and the Risk of Thrombosis

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:731-738

71-PLATTOS, BRAMBILLA DJ, ROSSEWF,MILNER PF, CASTROO,STEINBERG

MH et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death.

N Engl J Med 1994 ; 330 : 1639-1644

72- PLATT OS, THORINGTON BD, BRAMBILLA DJ, MILNER PF, ROSSE WF, VICHINSKY E, ET AL.

Pain in sickle cell disease.

N Engl J Med 1991;325:11-6.

73-POWARS D.R., CHAU L.S., SCHROEDER W.A.

The variable expression of sickle cell disease is genetically determined.

Semin Hématol 1990; 27: 360-376.

74-POWARS DR.

Sickle cell anemia and major organ failure.

Hemoglobin 1990 ; 14 : 573-598

75-QUINET B., MARY P., BÉGUÉ P.,

Les complications ostéoarticulaires de la drépanocytose chez l'enfant.

In La drépanocytose : John Liberry Eurotext 2003. 161-169 Paris

76- RABIH HOUBALLAH, MD, AND GLENN M. LAMURAGLIA, MD

Clotting Problems: Diagnosis and Management of Underlying Coagulopathies

Semin Vasc Surg 2011 23:221-227

77-REITER CD, WANG X, TANUS-SANTOS JE, HOGG N, CANNON RO, SCHECHTER AN, ET AL.

Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease.

Nat Med 2002; 8:1383-9.

78-SCHNOG. J. B, M.R. MAC GILLAVRY, A.P. VAN ZANTEN, J.C.M. MEIJERS, R.A. ROJER, A.J. DUIT, H. TEN CATE, AND D.P.M. BRANDJES

Protein C and S and Inflammation in Sickle Cell Disease

American Journal of Hematology 76:26–32 (2004)

79-SEARS D.A.

Sickle cell trait, Sickle cell disease.

Basic principles and clinical practice

New York: Raven Press; 1994.381-394

80-SERJEANT G. R., SERJEANT B. E., THOMAS P.W., ANDERSON M.J., PATOU J.

Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease

Lancet 1993; 341: 1237-1240

81-SERJEANT G.R.

The painful crisis sickle cell disease Oxford :

Oxford University Press; 2001. 281-300

82-SERJEANT GR.

Sickle cell disease. New York : Oxford University

Press, 2001 New York

83-SERJEANT GR.

Chronic transfusion programmes in sickle cell disease: problem or panacea?

Br J Haematol 1997 ; 97 : 253-255

84-SHEN M C., LIN J S., WOEI T.

Protein C and protein S deficiencies are the most important risk factor associated with thrombosis in chinese venous thrombophilic patients in Taiwan.

Thromb. Res. 2000: 447-452

85-SOLOVEY A, LIN Y, BROWNE P, CHOONG S, WAYNER E, HEBBEL RP.

Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia.

N Engl J Med 1997;337:1584-90.

86-STORMORKER H, ERIKSEN J.

Plasma antithrombin III and factor VIII antigen in relation to angiographic findings, aging and blood groups in middle-aged men

Thromb Haemost. 1977;38:874-880.

87-TAZI. I ET AL

Sickle cell disease revealed by a stroke

Journal de pédiatrie et de puériculture (2010) 23, 82—83

88-THOMAS A. N. , PATTISON C. , SERJEANT .G R.

Causes of death in sickle cell disease in Jamaica.

Br. Med. J. 1982; 285: 633-635.

**89-THOMAS C., LEMERLE S., BERNAUDIN F., FEINGOLD J.,
GUILLOU-BATAILLE M., REINERT P.**

Drépanocytose: étude de la mortalité pédiatrique en Ile de France de 1985 à 1992.

Arch pédiatr 1996 ; 3 : 445-451

90-TOURE.A.O et al

Contribution à l'étude des facteurs de risque de thrombose veineuse profonde au Sénégal

Thèse de doctorat en sciences biologiques et médicales, 2008 ; P81-82.

91-VICHINSKY EP, HURST D, EARLES AN, KLEMAN K, LUBIN B.

Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality.

Pediatrics 1988 ; 81 : 749-755

**92-WALTERS MC, STORB R, PATIENCE M, LEISENRING W,
TAYLOR T, SANDERS JE ET AL.**

Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease.

Blood 2000 ; 95 : 1918-1924

93-WAYNE AS, KEVY SV, NATHAN DG.

Transfusion management of sickle cell disease.

Blood 1993 ; 81 : 1109-1123

94- ZOHREH RAHIMI ET ABBAS PARSIAN

Drépanocytose et thromboembolie veineuse

Méditerr J Infect Dis Hematol. 2011; 3 (1)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par
délégation

Le Doyen