

LISTE DES ABREVIATIONS

µl	: Microlitre
AHA	: American Heart Association
AS	: drépanocytaire forme heterozygote AS
ATP	: Acide adénosine triphosphate
Ca	: Calcium
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
Cl	: Chlore
Cm	: Centimètre
CNTS	: Centre National de Transfusion Sanguine
CVO	: Crise vaso-occlusive
ET-1	: endothéline-1
FMPO	: Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie :
G/DL	: Gramme par décilitre
GB	: Globule Blanc
GEM	: Glomérulonéphrite extra membraneuse
GNMP	: glomérulonéphrite membrano-proliférative
GR	: Globule rouge
H/F	: Homme/Femme
Hb	: Hémoglobine
HbAS	: Trait drépanocytaire
HbF	: Hémoglobine fœtale
HbS	: Hémoglobine S
HbSS	: drépanocytaire homozygote SS
Hct	: Hématocrite
HSF	: Hyalinose Segmentaire et Focale
HTA	: Hypertension artérielle

IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMC	: Indice de masse corporelle
IRA	: Insuffisance rénale aigüe
ISC	: Cellules denses irréversibles
K	: Potassium
KCl	: Chlorure de potassium
Kg	: kilogramme
LDH	: Lactico-déshydrogénase
MA	: Micro-albuminurie
Mg	: Magnesium
NO	: monoxyde d'azote
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAM	: Pression artérielle moyenne
PApulsée	: Pression artérielle pulsée
PAS	: Pression artérielle systolique
PO₂	: Pression partielle de l'oxygène
PS	: Phosphatidylserine
R²	: Carré du coefficient de corrélation
RAC	: Rapport Albuminurie/ Créatininurie
ROS	: Espèces réactives de l'oxygène
SDM	: Syndrome drépanocytaires majeurs
SS	: Forme homozygote
Sβ	: β- thalassémies
TF	: Facteur Tissulaire
UCAD	: Université Cheikh Anta Diop de Dakar
VGM	: Volume globulaire moyen
ηb	: Viscosité sanguine
ηp	: Viscosité plasmatique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mode de transmission de la drépanocytose	7
Figure 2 : Répartition géographique de l'hémoglobine S dans le monde.....	9
Figure 3 : Structure d'un polymère d'hémoglobine S composé de brins d'hémoglobine S de forme hélicoïdale.....	11
Figure 4 : Mécanisme de la falciformation des hématies	12
Figure 5 : Influence de l'Hct sur la viscosité sanguine aux différentes vitesses de cisaillement.....	19
Figure 6 : phénomènes des crises vaso-occlusives	22
Figure 7 : Coupe de la néphropathie tubulo-interstitielle	38
Figure 8 : Tonométrie modèle de Pulse Pen (Diatechne)	44
Figure 9 : Viscosimètre cône-plan Brookfield, modèle LVDV-II ⁺ PRO	45
Figure 10 : Principe de fonctionnement du viscosimètre cône-plan.....	46
Figure 11 : Analyseur de microalbuminurie de type Hémocue	47
Figure 12 : Rapport entre albuminurie/ créatininurie	49
Figure 13 : Relation entre la microalbuminurie et la pression systolique artérielle carotidienne (PASc).....	50
Figure 14 : Relation entre la microalbuminurie et la pression artérielle diastolique carotidienne (PADc).....	51
Figure 15 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression artérielle moyenne carotidienne (PAMc).....	52
Figure 16 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression artérielle pulsée carotidienne (PApulséc)	53
Figure 17 : Relation entre le micro-albuminurie et la pression artérielle systolique brachiale (PASb).....	54
Figure 18 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression artérielle pulsée brachiale	55

Figure 19 : Relation entre la microalbuminurie et la pression artérielle diastolique brachiale	56
Figure 20 : Relation entre la micro-albuminurie et l'hémoglobine	57
Figure 21 : Relation entre la micro-albuminurie et les plaquettes	58
Figure 22 : Relation entre la microalbuminurie et la viscosité plasmatique.....	59

LISTE DES TABLEAU

Tableau I : Paramètres hématologiques et hémorhéologiques des drépanocytaires homozygotes SS	48
Tableau II : Corrélation entre le RAC et les différentes pressions artérielles mesurées.....	60
Tableau III : corrélation entre RAC et les variables hémato-rhéologiques	61

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
CHAPITRE I : LA DREPANOCYTOSE	5
I. Historique.....	5
II. Aspects génétiques.....	6
III. Répartition géographique de l'allèle β^S	8
IV. Mécanismes physiopathologiques de la drépanocytose	9
IV.1. Polymérisation de l'hémoglobine S	10
IV.2. Falciformation	11
IV.3. Les conséquences de la falciformation	12
IV.3.1. Hémyolyse.....	13
IV.3.2. Crises vaso-occlusives (CVO)	17
IV.3.2.1. Rôle des modifications hémorhéologiques dans les CVO	17
IV.3.2.2. Le cercle vicieux de la drépanocytose	20
V. Traitement.....	22
V.1. La prise en charge thérapeutique.....	22
V.2. Eléments de prévention	25
V.3. Traitement de fond.....	27
CHAPITRE II : DREPANOCYTOSE ET REIN.....	30
I. Les manifestations fonctionnelles.....	30
I.1. Les troubles tubulaires distaux	30
I.2. Les troubles tubulaires proximaux	32
II. Les manifestations organiques.....	32
II.1. Atteintes glomérulaires.....	33
II.2. La néphropathie tubulo-interstitielle	37
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	40
I. CADRE GENERAL DE L'ETUDE	41
II. TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE	41

III. MATERIEL	41
III.1. Population d'étude.....	41
III.1.1. Critères d'inclusion	41
III.1.2. Critères de non inclusion.....	41
III.2. Instruments	42
IV. METHODES.....	43
IV.1. Déroulement du protocole.....	43
IV.1.1. Les paramètres anthropométriques	43
IV.1.2. Les paramètres cardio-vasculaires	43
IV.1.3. Mesure des paramètres hématologiques	44
IV.1.4. Mesure des paramètres hémorhéologiques	45
IV.1.5. Mesure des paramètres urinaires.....	46
IV.2. Analyses statistiques.....	47
V. RESULTATS.....	48
V.1. Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée.....	48
V.2. Paramètres hématologiques et hémorhéologiques	48
V.3. Les paramètres hémodynamiques chez les SS	49
V.4. Paramètres urinaires	49
DISCUSSION	62
I. Relations d'altération de la fonction rénale et anémie hémolytique	63
II. Fonction rénale, hémolyse et drépanocytose	65
CONCLUSION	66
REFERENCES	71

INTRODUCTION

La drépanocytose ou anémie falciforme est la maladie génétique la plus répandue dans le monde [22, 86]. Elle est causée par la présence d'un gène muté de l'hémoglobine (Hb) qui est une protéine contenue dans le globule rouge, servant à la fixation et au transport des gaz respiratoires. Les sujets drépanocytaires synthétisent une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S qui altère la forme et la consistance des globules rouges.

Elle constitue un problème majeur de santé publique particulièrement en Afrique noire de par sa fréquence, sa mortalité, son impact socio-économique [94].

La prévalence de la drépanocytose augmente au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'équateur. En Afrique centrale, elle est de 30 à 40% contre 5 à 20% en Afrique de l'ouest. Au Sénégal 10% de la population seraient porteurs de l'hémoglobine S.

Chez les patients drépanocytaires, deux sous-phénotypes cliniques ont été identifiés [61]:

- Le premier concerne l'hyperviscosité du sang des sujets drépanocytaires, liée à la polymérisation primaire de la falciformation d'hémoglobine (Hb), à laquelle les crises vaso-occlusives, le syndrome thoracique aigu et l'ostéonécrose sont associés.
- Le second concerne hyper-hémolyse qui est liée à une diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique et pouvant être associée à l'hypertension pulmonaire, au priapisme ou à l'ulcère de jambe [61, 75].

Jusqu'à une date récente, les altérations rénales de la drépanocytose n'ont pas été clairement liées à l'une de ces deux sous-phénotypes. Cependant des auteurs ont rapporté chez les patients drépanocytaires adultes que hémolyse chronique pourrait être une cause d'une hyper-filtration glomérulaire [58]. De plus, il a été rapporté chez les patients drépanocytaires ayant une micro-albuminurie un taux d'hémoglobine (Hb) bas [15]. Et récemment une relation a été identifiée entre la lactico-déshydrogénase (LDH) et la protéinurie [56] suggérant un lien entre le

dysfonctionnement rénal et hémolyse chronique chez les sujets drépanocytaires SS.

Cependant, peu d'études ont été réalisées dans le but d'évaluer les liens entre la micro/macro albuminurie et les marqueurs d'hémolyse chez les patients drépanocytaires adultes [3, 54].

L'objectif principal de cette étude est de rechercher les relations entre l'anémie hémolytique et les mécanismes de survenue des altérations rénales chez les patients drépanocytaires SS. De façon plus spécifique, nous avons évalué les corrélations entre les marqueurs de l'hémolyse et la protéinurie chez des sujets drépanocytaires homozygotes SS sénégalais.

Ce travail s'articule sur deux parties :

- Dans la première partie, nous abordons les généralités sur la drépanocytose et les conséquences de la maladie sur la fonction rénale.
- La deuxième partie sera consacrée à la contribution personnelle.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : LA DREPANOCYTOSE

I. Historique

La drépanocytose semble être une maladie connue depuis des générations par les peuples noirs. Des descriptions informelles ont été longtemps utilisées pour parler de cette maladie dont les symptômes seraient exacerbés au moment de la saison froide, d'où l'appellation de « rhumatisme de la saison froide ». L'histoire médicale de cette maladie trouve son origine au début du 20^{ème} siècle. En effet, en 1910, Dr James Herrick de Chicago publia le premier cas de malade drépanocytaire dans « *Archives of Internal Medicine* ». Il y décrit un jeune étudiant afro-caraïbéen, originaire de l'île de Grenade, admis à l'hôpital presbytérien pour une forme sévère d'anémie, dont le frottis sanguin présentait des globules rouges en forme de faucille ou en feuille d'acanthé. Cette publication est le point de départ de la série d'études qui viendra au fil des années enrichir les connaissances de cette maladie. Trois mois après la première publication, un second article rapportait le cas d'une jeune femme afro-américaine de 25 ans admise au centre hospitalo-universitaire de Virginie pour de multiples symptômes chroniques [93]. Un troisième cas a été rapporté chez une autre jeune fille noire [27].

A partir de ce moment, des cas d'anémies à hématies falciformes de plus en plus fréquents ont été trouvés, ils concernaient tous des sujets de race noire ou métisse. En 1917, le caractère familial est évoqué par EMMEL [38].

En 1927, HANN et GILLEPSIE démontrent que la falciformation des hématies est réversible et n'apparaît que lorsque la pression partielle de l'oxygène (PO₂) est inférieure à 50mm Hg [5].

En 1947, NEEL définit le trait drépanocytaire à partir de l'existence de formes homozygotes héritées de parents hétérozygotes ; il établit alors le mode de transmission génétique selon les lois de Mendel [77].

En 1948, SINGER et ses collaborateurs démontrent que la durée de vie des hématies était raccourcie chez le malade drépanocytaire alors qu'elle était normale chez le porteur du trait drépanocytaire [91].

En 1949, PAULING, ITANO, SINGER, WELLS mettent en évidence une différence de migration électrophorétique : l'hémoglobine S est plus lente que l'hémoglobine A. Cette découverte de PAULING marque le point de départ de l'étude moléculaire de cette pathologie [5].

En 1959, INGRAM, démontre les bases moléculaires de cette maladie génétique. En effet, il a pu montrer que la drépanocytose est due au remplacement en position 6 de la chaîne polypeptidique β de l'acide glutamique par la valine [48].

Cela sera expliqué dans les années suivantes par une mutation au niveau du 6^{ème} codon du chromosome 11 du triplet GAG en GTG.

En 1972, KAN et coll. envisagent le diagnostic prénatal de la drépanocytose [45].

En 1978, Tom Maniatis isole le gène de la beta globine muté (allèle β^S)

Par la suite, des recherches se sont orientées vers les thérapies médicamenteuses.

En 1995, l'hydroxyurée devient le premier médicament permettant de prévenir les complications liées à la drépanocytose [46].

II. Aspects génétiques

La drépanocytose est une affection génétique due à une anomalie de l'hémoglobine (Hb) [69] qui résulte d'une mutation du sixième codon du gène beta(β) de l'Hb. La mutation provoque la synthèse d'une Hb anormale, l'HbS, caractérisée par la substitution d'un acide glutamique par une valine (GAG→GUA). La mutation de l'Hb normale est liée à la présence de l'allèle muté (β^S). La drépanocytose se manifeste principalement sous deux formes : la forme hétérozygote (AS) encore appelée « trait drépanocytaire » et la forme homozygote (SS) appelée la maladie drépanocytaire.

Dans le trait drépanocytaire, le gène muté n'est présent que sur un seul des deux chromosomes. Cette forme se caractérise par la présence au sein des globules

rouges d'Hb anormale S (<50%) et d'Hb normale A (>50%). Le taux d'Hb normale est toujours supérieur à celui d'HbS.

Quant à la drépanocytose maladie, le gène muté est présent sur les deux chromosomes avec un taux d'HbS supérieur à 50%. La transmission de la drépanocytose est de type mendélien et se fait selon un mode autosomique récessif. Le risque drépanocytaire est la possibilité qu'a un individu de porter le trait drépanocytaire (HbAS) ou être drépanocytaire (HbSS). Ainsi, deux parents hétérozygotes AS par exemple présentent la probabilité de donner naissance dans 25% des cas à un enfant drépanocytaire(SS), dans 25% des cas à un enfant à hémoglobine normale (AA) et dans 50% des cas à un enfant hétérozygote AS [69], voir figure1.

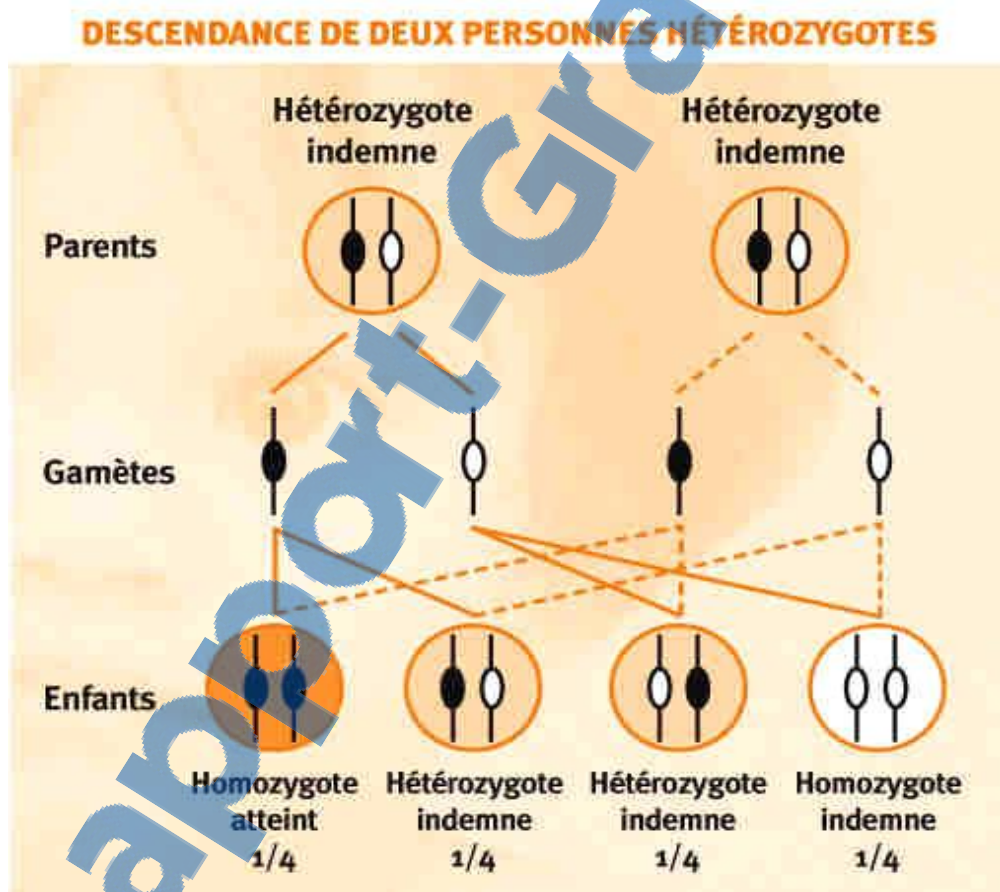


Figure 1 : Mode de transmission de la drépanocytose [69].

En dehors du génotype homozygote SS, on distingue d'autres génotypes pouvant réaliser des syndromes drépanocytaires d'expressions cliniques graves : on les

appelle les « syndromes drépanocytaires majeurs : SDM ». Les SDM sont très nombreux, on peut citer les hémoglobinoses SC, SD et SO Arabe, mais aussi les formes associées aux β -thalassémies ($S\beta^+$, $S\beta^0$) [20, 49, 68].

III. Répartition géographique de l'allèle β^S

La drépanocytose est la plus fréquente des hémoglobinopathies dans le monde avec environ 50 millions de personnes atteintes [21]. Elle est présente en Inde, aux Antilles, en Europe, en Amérique mais surtout en Afrique inter-tropicale.

Aux Antilles et en Guyane, 1/ 260 des naissances est atteinte de drépanocytose [73].

Au cours des dernières décennies, la distribution de ces anomalies génétiques a été considérablement modifiée par d'importants flux migratoires.

La drépanocytose est ainsi devenue une affection fréquente en Europe occidentale, principalement en France et au Royaume-Uni, anciens pays colonisateurs.

Au Royaume-Uni, il y aurait 300 naissances d'enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs chaque année [90] tandis qu'en Allemagne [31], en Belgique et aux Pays-Bas [55] les syndromes drépanocytaires majeurs restent rares. En Espagne, au vu du nombre croissant de migrants d'origine africaine et de cas de drépanocytose diagnostiqués dans les services de pédiatrie, un dépistage néonatal a été mis en place mais uniquement dans deux provinces du pays, dans l'attente de sa généralisation [83].

En Afrique, dans certaines parties sub-sahariennes, la drépanocytose touche jusqu'à 2% des nouveau-nés.

La fréquence du trait drépanocytaire c'est-à-dire le pourcentage de porteurs sains qui n'ont hérité du gène mutant que d'un seul des parents, atteint 10% à 40% en Afrique du Nord et moins de 1% en Afrique du Sud. Dans les pays d'Afrique de l'ouest (Ghana, Nigeria etc.), la fréquence du trait drépanocytaire est de 15% à 30% [79].

Au Sénégal, 10% de la population sont porteurs de l'hémoglobine S et une étude menée chez les nouveaux nés a retrouvé 0,4% de formes homozygotes [32].

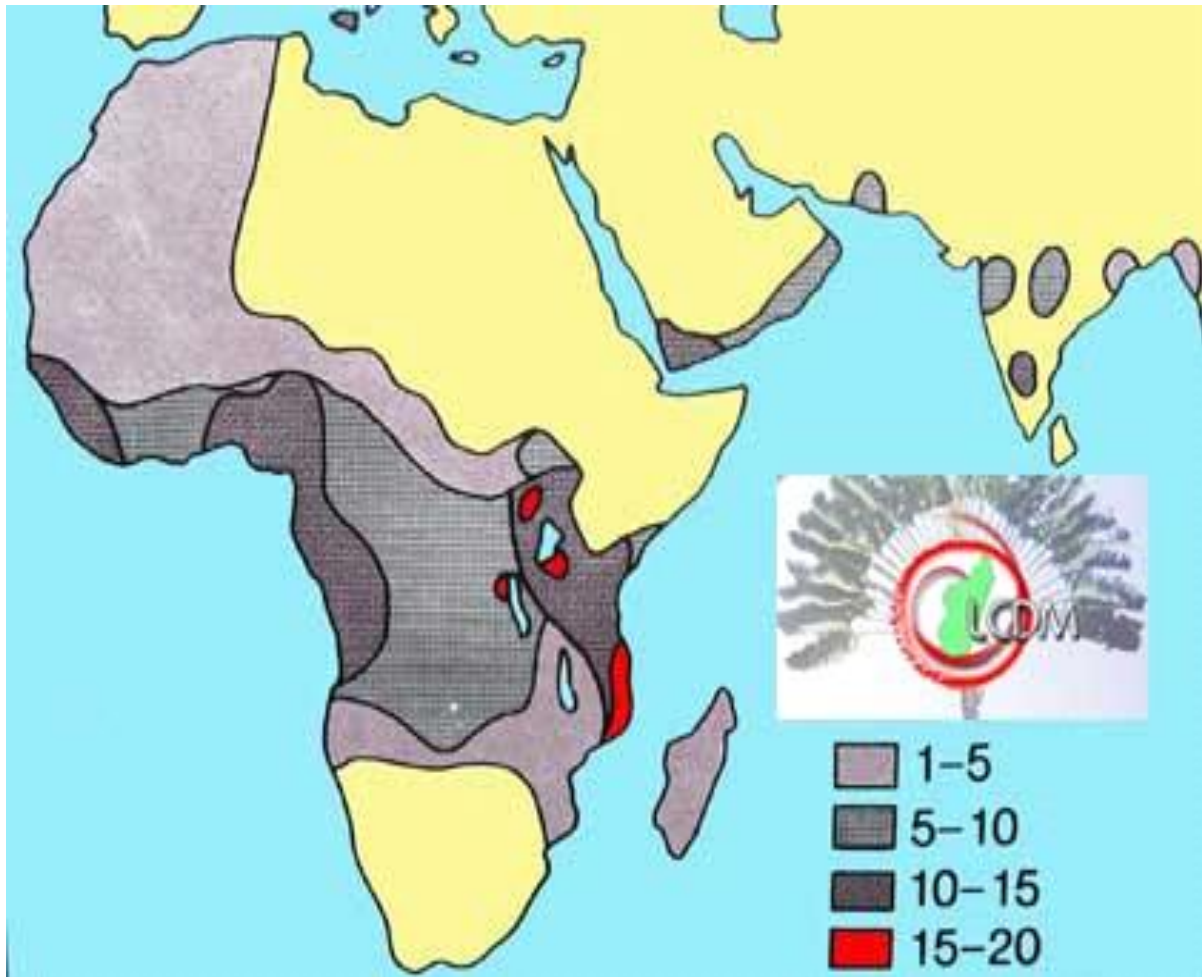


Figure 2 : Répartition géographique de l'hémoglobine S dans le monde d'après J. Pascale et oll. en 2007 [98]

IV. Mécanismes physiopathologiques de la drépanocytose

Dans l'HbS, l'acide glutamique est remplacé par une valine en position 6 de la chaîne β -globine à la surface de la molécule. Cette molécule d'HbS va subir des modifications structurales, avec diminution de sa solubilité lorsqu'elle est en condition désoxygénée pour former un polymère.

IV.1. Polymérisation de l'hémoglobine S

Dans l'hémoglobine drépanocytaire S, le remplacement d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne β -globine provoque une série de modifications structurales. En effet, ces altérations rendent compte de la diminution de sa solubilité et de la polymérisation de sa forme désoxygénée. Cette polymérisation aboutit à la formation d'un gel. Il a été montré in vitro que la formation du gel par les molécules de désoxyhémoglobine S n'était pas un phénomène instantané. Néanmoins, elle était précédée d'une période de latence d'une durée variable allant de la milliseconde à plusieurs minutes.

Des facteurs physico-chimiques favorisent la polymérisation et la formation du gel parmi ceux-ci on peut citer : augmentation de la température, abaissement du pH, et augmentation de la concentration ionique [70].

La concentration en hémoglobine S est un facteur essentiel influençant la polymérisation des molécules de désoxyhémoglobine S. C'est pour cette raison que les α -thalassémies, souvent associées à la drépanocytose, réduisent la polymérisation en diminuant la concentration en hémoglobine S intra-érythrocytaire [70].

L'hémoglobine foetale (HbF) est un autre facteur biologique important à considérer car cette molécule ne co-polymérise pas avec l'hémoglobine S. L'effet inhibiteur de l'hémoglobine F sur la polymérisation se manifeste dès le stade initial de la formation du polymère. Ainsi, à titre d'exemple, une augmentation du pourcentage d'HbF de 10 % à 25 % de l'hémoglobine totale multiplie par 100 le temps de latence in vitro [70] (figure 3).

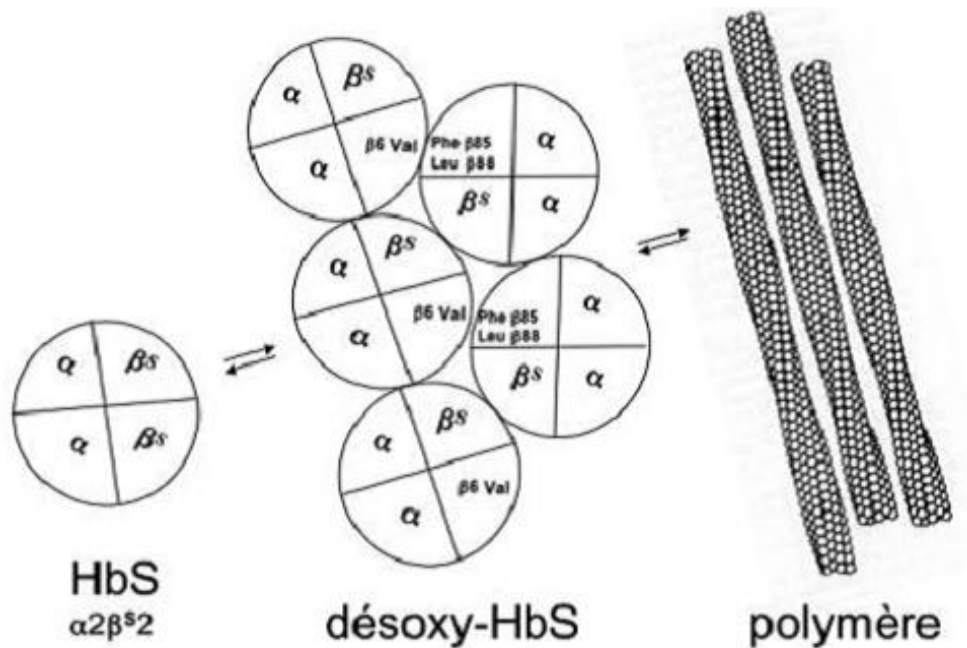


Figure 3 : Structure d'un polymère d'hémoglobine S composé de brins d'hémoglobine S de forme hélicoïdale. D'après Elion et coll., 2010 [36]

IV.2. Falciformation [70]

Dans le globule rouge, l'hémoglobine est à une concentration voisine de 33g/dl, ce qui correspond à la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). La polymérisation des molécules d'hémoglobine S dans leur configuration désoxygénée provoque la formation intracellulaire de longues fibres allongées. La formation de ces fibres entraîne une modification de la forme du globule rouge qui acquiert un aspect en «faucille» : le drépanocyte (**Figure 4**).

Les cellules falciformes sont hétérogènes, tant en ce qui concerne leur aspect morphologique que leur densité. Le pourcentage des cellules denses est faible, voire nul chez le sujet normal ; il est plus élevé chez le sujet drépanocytaire. Les drépanocytes font partie des cellules les plus denses dont la concentration en hémoglobine peut être supérieure à 40 g/dl. Le phénomène de falciformation est réversible pendant plusieurs cycles jusqu'à la fixation définitive de la cellule sous la forme d'un drépanocyte irréversible.

Les globules rouges perdent leurs propriétés élastiques nécessaires à leur passage à travers les petits vaisseaux de l'organisme ; ceci pourrait entraîner l'occlusion du vaisseau, aggravant la désaturation en oxygène (O₂).

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

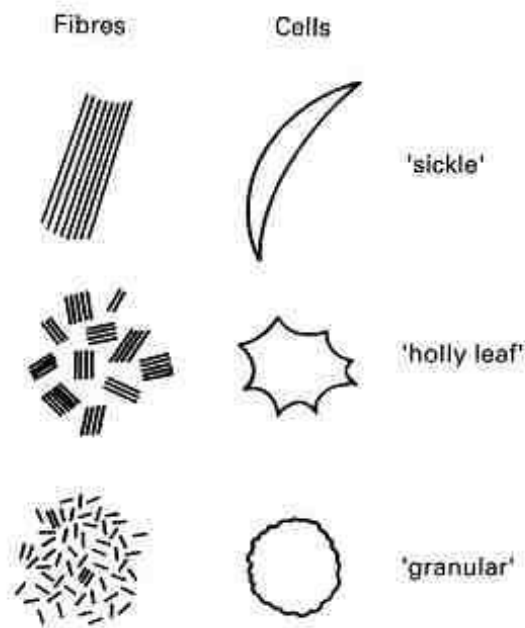


Figure 4 : Mécanisme de la falciformation des hématies [35]

IV.3. Les conséquences de la falciformation

La falciformation des globules rouges aura deux conséquences majeures : l'hémolyse et les crises vaso-occlusion

IV.3.1. Hémolyse

L'hémolyse est une caractéristique de la drépanocytose. Le sujet drépanocytaire subira tout au long de sa vie des hémolyses qui auront pour conséquence de réduire son taux de globules rouges (GR) et son taux d'hémoglobine. Elle se déroule en plusieurs étapes :

Une phase de déshydratation des globules rouges qui survient tant au stade du réticulocyte qu'au stade plus mature des GR. C'est un phénomène important dans la constitution de l'anémie et la diminution de durée de vie des érythrocytes. Le phénomène d'hémolyse génère des GR de densités élevées caractérisées par un faible volume globulaire et une CCMH augmentée. La conséquence de ce processus s'effectue dans la circulation sanguine où la plupart des réticulocytes arrivent cependant avec un volume élevé et une faible densité.

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

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

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

Lors des phases de désoxygénation, l'augmentation de la perméabilité membranaire induite par la polymérisation favorise l'entrée de Ca^{2+} extracellulaire qui active les canaux K^+ (canaux Gardos), rejetant ce dernier hors de la cellule. L'équilibre osmotique et hydrique conduit à une perte d'eau et de Cl^- dans le milieu extracellulaire. L'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} est corrélée à la densité cellulaire. L'excès de Ca^{2+} s'accumule dans des vésicules endocytiques qui empêchent sa détection par les

pompes d'acide adénosine triphosphate (ATP), chargées d'évacuer le Ca^{2+} de la cellule. Au cours des épisodes de falciformation, la concentration intra-érythrocytaire de Ca^{2+} augmente. L'utilisation d'un inhibiteur des canaux K^+ , le clotrimazole, a permis dans des essais cliniques de diminuer la déshydratation des GR, soulignant le rôle de ces canaux [1].

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

La concentration intra-érythrocytaire de Mg^{2+} est un des régulateurs du transport K^+/Cl^- . En effet, l'augmentation de la concentration globulaire de Mg^{2+} induit une baisse de l'activité de transport KCl et de la perte d'eau, favorisant ainsi l'hydratation du GR [1]. C'est sur cette base physiopathologique que l'utilisation du Mg^{2+} dans des essais thérapeutiques a été récemment rapportée.

Les cellules contenant de grandes quantités d'HbF réduisent ou préviennent la falciformation en modifiant les processus de déshydratation et de perméabilité induits par la polymérisation [1]. De ces processus déjà, il s'en suit une phase de formation de cellules denses qui découle directement de la déshydratation cellulaire discutée ci-dessus [24, 63].

Les cellules denses sont caractérisées par de fortes concentrations en Hb avec des valeurs de CCMH assez hautes [24]. La formation de ces cellules est initialement réversible et étroitement liée à la polymérisation de l'HbS.

Mais, suite à plusieurs processus d'oxygénation/désoxygénation, il arrive que la cellule reste bloquée à l'état de cellule dense. C'est ce que l'on appelle les cellules denses irréversibles (ISC) ; cet état peut être observée dans les conditions oxygénées et/ou désoxygénées [24, 64]. Les cellules denses sont caractérisées par une déformabilité érythrocytaire réduite et un faible pouvoir d'adhérence comparées aux GR falciformes. Ceci pourrait s'expliquer par une membrane peu déformable qui ne permet pas de créer suffisamment de surface de contact avec l'endothélium pour y adhérer [9]. En contrepartie, cette faible déformabilité pourrait intervenir de manière assez importante dans les vaso-occlusions. En effet,

les cellules trop rigides, traverseraient difficilement dans les zones de la microcirculation [41, 61, 65].

Cette faible déformabilité sera démontrée par les résultats de Kaul et al. en 1983. Ces auteurs observent une très faible déformation des cellules denses irréversibles en situation de désoxygénation par rapport aux GR réversibles qui deviennent falciformes [64].

La déformabilité peut s'expliquer :

- par une augmentation du CCMH, liée à la déshydratation cellulaire, qui va induire une augmentation de la viscosité intracellulaire [61]
- par une diminution de la flexibilité des membranes [23, 24].

Ces deux phases aboutissent à la lyse intra ou extravasculaire des GR qui traduit l'anémie hémolytique, un des symptômes majeurs de la drépanocytose [60]. Elle se traduit par des valeurs d'hématocrite assez basses chez les patients drépanocytaires [92]. L'hémolyse est à la base d'un mécanisme physiologique normal d'apoptose des GR vieillissant (autour de 120j de vie) [46]. Elle se trouve exacerbée chez les sujets drépanocytaires [9].

➤ **Hémolyse extravasculaire**

L'hémolyse extravasculaire s'effectue par le système réticuloendothélial qui est constitué, entre autres, de cellules capables de phagocyter les cellules érythrocytaires affaiblies. Dans le cadre de la drépanocytose, une forte érythro-phagocytose par les macrophages a été observée ainsi qu'une importante concentration, de cellules de kupffer dans le foie (cellule phagocytaire hépatique) chargées en GR [12, 60]. En effet, les travaux d'Hebbel et coll. tendent à démontrer que les GR SS ont une capacité anormale à se faire phagocyter par les macrophages [60]. L'importance de ces destructions pourrait être expliquée par un taux anormalement élevé d'Ig G, molécules reconnues par les macrophages, à la surface des GR SS. Parallèlement, la forte quantité d'espèces réactives de

l'oxygène générées dans les GR falciformes semblerait être la modification asymétrique des phospholipides par le stress oxydatif. Ceci conduit à une surexposition de la phosphatidylserine (PS) à l'extérieur de la membrane des GR SS [9]. Ces molécules sont alors reconnues par les macrophages qui disposent à leur surface des récepteurs spécifiques de la PS, ce qui aboutit à la phagocytose des GR [42, 78].

➤ **Hémolyse intravasculaire**

Les patients drépanocytaires présentent aussi une importante hémolyse intravasculaire ; celle-ci pourrait être mise sur le compte du stress-oxydatif, qui est plus important dans les GR falciformes que dans les GR normaux [8]. En effet, l'auto-oxydation des GR falciformes est plus importante que celle des GR normaux. L'auto-oxydation pourrait être associée à une augmentation du fer libre intra-érythrocytaire [96] qui est un inducteur, entre autres, de peroxydations lipidiques. Cela augmente l'instabilité de la bicouche lipidique et donc le risque de lésions membranaires [66, 78].

L'hémolyse intravasculaire est la plus destructrice pour les sujets drépanocytaires, car elle entraîne le relargage, dans la circulation sanguine systémique. En effet, l'Hb plasmatique libre avec son fort pouvoir oxydatif, sa grande capacité à neutraliser le monoxyde d'azote (NO), ainsi que sa capacité accrue à activer l'endothélium vasculaire suit la mise en place de plusieurs mécanismes visant à neutraliser ces molécules:

- l'Hb libre est piégée par l'haptoglobine
- l'hème libre est neutralisé par l'hémopexine.

Ces molécules vont ainsi diriger l'Hb et l'hème vers des compartiments de phagocytose ou d'endocytose.

Il se peut que dans le cadre de la drépanocytose, ces défenses soient submergées et donc insuffisantes pour contenir tout l'Hb libre [17].

Que l'hémolyse soit intra-vasculaire ou extravasculaire, elle va induire une diminution de la quantité de GR dans le sang. Cette diminution active les mécanismes d'érythropoïèse visant à réinjecter de jeunes GR dans la circulation [62]. Cela expliquerait pourquoi le taux de reticulocytes, jeunes GR immatures, est assez élevé chez les sujets drépanocytaires. En raison du fort pouvoir d'adhérence endothéliale, cette augmentation peut être à l'origine de phénomène d'agglutination aboutissant à des occlusions vasculaires.

IV.3.2. Crises vaso-occlusives (CVO)

L'occlusion vasculaire est un processus initié par la falciformation des GR auquel vient s'ajouter l'intervention de multiples facteurs. Parmi ces facteurs on peut citer : les modifications hémorhéologiques, l'inflammation, l'adhérence vasculaire, le stress oxydatif, l'hémolyse ou encore l'agrégation sanguine. Ces mécanismes vont s'amplifier dans le temps selon un cercle vicieux qui va conduire à la genèse d'occlusions vasculaires, symptômes majeurs de la drépanocytose.

IV.3.2.1. Rôle des modifications hémorhéologiques dans les CVO

L'hémorhéologie est un domaine de recherche qui étudie les éléments pouvant affecter la résistance au flux sanguin. Parmi ces facteurs, on peut noter la viscosité sanguine, la déformabilité, la viscosité plasmatique, l'hématocrite et l'agréabilité des GR, l'agréabilité plaquettaire ainsi que la déformabilité et l'adhérence des globules blancs (GB) à l'endothélium [23, 72].

Les sujets drépanocytaires sont caractérisés par des modifications de divers paramètres hémorhéologiques [92]:

➤ **Viscosité sanguine chez les drépanocytaires**

La viscosité sanguine (η_b) est un paramètre hémorhéologique étudié dans la drépanocytose par plusieurs auteurs [40, 50]. Elle est majoritairement conditionnée par l'hématocrite (Hct). Chez les drépanocytaires homozygotes (SS), la viscosité sanguine à Hct natif est beaucoup plus faible que celle observée dans la population normale. En revanche, à Hct normalisé, la viscosité sanguine du drépanocytaire est supérieure à celle d'un individu non anémique, car les globules rouges du drépanocytaire sont très rigides. Même en condition oxygénée et à hématocrite standardisé, la viscosité sanguine du drépanocytaire pour une vitesse de cisaillement donnée est 1,5 fois supérieure à celle d'un sujet normal [23].

En condition désoxygénée, cette viscosité augmente 10 fois plus que celle du sang normal, car la polymérisation de l'HbS aboutit à une falciformation et une rigidification érythrocytaire. En cas de crise vaso-occlusive, la viscosité sanguine du drépanocytaire augmente. Cependant la viscosité sanguine à Hct natif du drépanocytaire SS est inférieure à la normale contrairement aux drépanocytaires SC. Par conséquent l'anémie modérée ne permet pas de compenser les autres anomalies de la rhéologie du globule rouge, aboutissant ainsi à une hyper-viscosité sanguine chronique [92]. L'hyper-viscosité sanguine chronique rapportée chez certains drépanocytaires serait à l'origine des troubles otologiques et oculaires observés chez les drépanocytaires SS [71].

➤ **Viscosité plasmatique**

Peu de travaux ont été réalisés sur la viscosité plasmatique (η_p) du drépanocytaire et celle-ci semble être normale ou légèrement supérieure à la normale en situation inter-critique. En revanche, elle augmente en cas de crises vaso-occlusives, probablement en relation l'augmentation du fibrinogène et de l'inflammation.

➤ Hématocrite

L'Hématocrite (Hct) est défini comme étant le volume occupé par les globules rouges sur un volume de sang total. Sa valeur normale se situe entre (45 et 54% chez l'homme) et (35 à 47% chez la femme). L'Hct est le déterminant principal de la viscosité sanguine. Chez un individu en bonne santé l'Hct est d'environ 45%. Quand l'Hct augmente, la viscosité du sang augmente de façon non linéaire et disproportionnée, et indépendamment de la vitesse de cisaillement (figure 5). Mais son effet est beaucoup plus marqué à faible cisaillement. En effet l'augmentation de l'Hct facilite l'interaction entre les globules rouges et la formation d'agrégats érythrocytaires [89]. Il est à noter qu'*in vivo*, l'Hct varie en fonction du diamètre des vaisseaux. Il diminue avec la réduction de la lumière vasculaire jusqu'à une valeur critique (environ 7 μm) où, en dessous de cette valeur, il augmente à nouveau. La viscosité sanguine suit par conséquent la même cinétique [43].

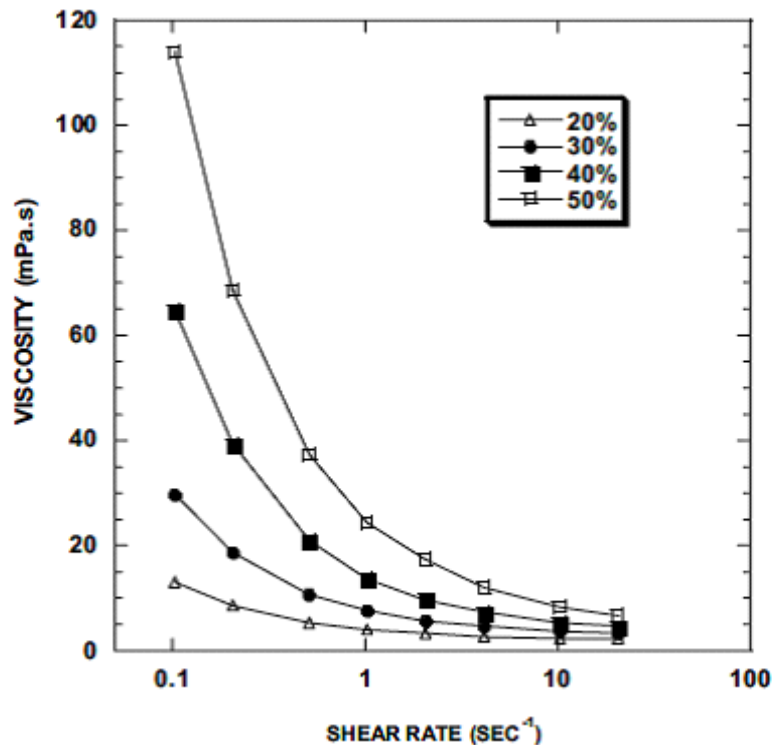


Figure 5 : Influence de l'Hct sur la viscosité sanguine aux différentes vitesses de cisaillement [10]

➤ **La déformabilité érythrocytaire**

Dans des conditions d'oxygénation identiques, il a été rapporté que les globules rouges de sujets drépanocytaires SS sont moins déformables que les érythrocytes de sujets sains [18, 23]. Ce caractère est plus prononcé quand la pression artérielle en oxygène et le pH diminuent. Ceci est la résultante des altérations membranaires occasionnées par les cycles de falciformation/dé-falciformation. En réalité l'HbS est moins soluble que l'HbA; ce qui rend la viscosité interne des globules rouges drépanocytaires plus importante que chez des sujets sains. Ces altérations de la déformabilité érythrocytaire sont impliquées dans les désordres microcirculatoires rapportés au sein de la population drépanocytaire [18 23].

Néanmoins, il semblerait que la présence d'une α -thalassémie améliore la déformabilité érythrocytaire chez le drépanocytaire SS. La déformabilité érythrocytaire des drépanocytaires SC est également réduite par rapport à une population contrôle, mais moins que chez les SS. Ce qui pourrait expliquer en partie que la survenue des événements vaso-occlusifs soit moins fréquente chez les SC [92].

Ballas et Smith [6] ont montré que chez les SS, la déformabilité érythrocytaire diminuait lors d'une crise vaso-occlusive, et ce, en rapport avec l'augmentation du nombre de cellules denses. Cette diminution supplémentaire de la déformabilité érythrocytaire participe à l'obstruction mécanique de la microcirculation. Cependant, Ballas [7] a également rapporté que les patients qui présentaient une déformabilité érythrocytaire importante après une crise vaso-occlusive exposaient un risque plus important pour déclencher un nouvel événement vaso-occlusif [7].

IV.3.2.2. Le cercle vicieux de la drépanocytose

Les mécanismes impliqués dans les occlusions vasculaires chez le sujet drépanocytaire s'auto-entretiennent et forment ce que l'on peut appeler un cercle vicieux. Le cercle vicieux de la drépanocytose débute avec la désoxygénation de

l'hémoglobine. Celle-ci, suite à l'intervention de divers facteurs, s'amplifie avec le temps jusqu'à arriver à un point de non-retour aboutissant à la crise vaso-occlusive. Le vaisseau sanguin est très fortement obstrué et l'oxygénation des organes en amont se trouve altérée [17].

L'élément déclencheur de ce cercle vicieux est souvent le phénomène d'hypoxie. Cette dernière va induire la falciformation des GR ainsi que la production d'espèce réactive de l'oxygène (ROS) [26,78]. Cette falciformation induit une augmentation de l'hémolyse, elle aussi impliquée dans la production de espèces réactives oxygénées (ROS : Reactive Oxygenated Species) [17].

Il s'ensuit alors la mise en place d'une réponse inflammatoire, caractérisée notamment par l'activation de l'endothélium vasculaire qui va alors produire diverses molécules :

- d'adhérence vasculaire qui lient les GR et globules blancs
- GR à l'endothélium
- certains modulateurs du tonus vasculaire tels que l'endothéline-1 (ET-1) ou encore des molécules impliquées dans la cascade de coagulation (Facteur Tissulaire : TF) [26].

Cette réponse inflammatoire conduit à la diminution de la lumière des vaisseaux sanguins et donc au blocage des GR denses qui sont peu déformables pour traverser ces vaisseaux sanguins rétrécis [5]. Ce phénomène va entraîner un état d'hypoxie dans les zones tissulaires en amont des sites de blocage [62], ce qui favorise la survenue de la falciformation des GR. Tout ceci forme un circuit fermé (voir figure 6).

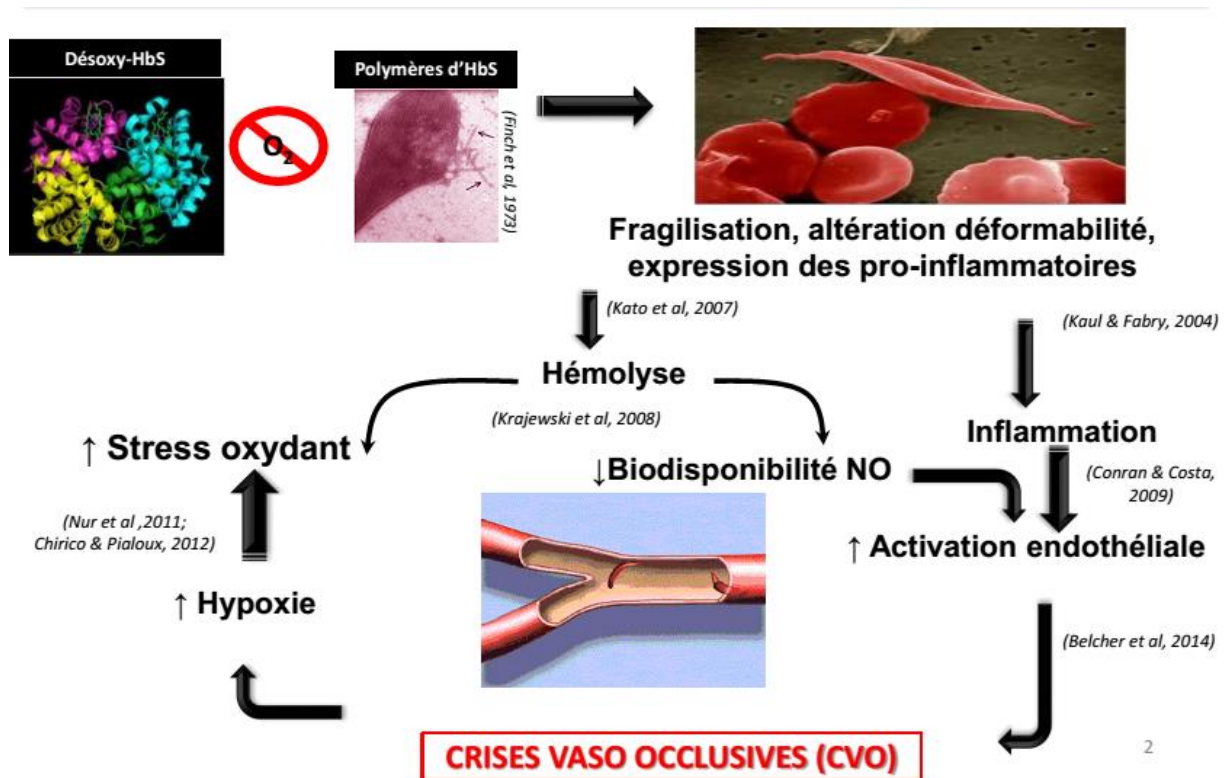


Figure 6 : Phénomènes des crises vaso-occlusives [62].

V. Traitement

V.1. La prise en charge thérapeutique : [16]

L'objet de cette mise au point n'est pas d'aborder la thérapeutique complète de la drépanocytose. Cependant certains éléments sont fondamentaux pour améliorer l'évolution.

❖ Traitement de la CVO

Il doit surtout être actif sur la douleur et protéger les tissus de l'infarctus [37].

On peut traiter à domicile une crise osseuse débutante par les antalgiques et l'hyperhydratation.

L'échec à 24 heures de traitement doit conduire à l'hospitalisation. Ceci n'est pas valable pour le nourrisson qui doit être immédiatement hospitalisé [16].

A l'hôpital deux actions thérapeutiques sont conjointement menées : la lutte contre la douleur et l'hyperhydratation.

➤ **Les antalgiques**

La lutte contre la douleur procède par étapes des antalgiques de palier I aux morphiniques en se basant sur une évaluation très rapprochée de l'intensité de la douleur à l'aide d'échelles d'évaluations adaptées selon l'âge [16].

➤ **Hyperhydratation [49]**

Les bases théoriques de cette pratique sont la déshydratation cellulaire des hématies du drépanocytaire liée à l'effet Gardos et l'augmentation de la viscosité sanguine à l'état d'équilibre et son accentuation lors des CVO. Le soluté de l'hyperhydratation utilisé est le sérum glucosé isotonique (SGI) auquel on ajoute des sels : NACL à la dose de 2 à 3g/l, KCL à la dose de 2g/l et GLU CA à la dose de 1g/l.

Le sérum salé isotonique n'est pas utilisé à cause des anomalies cardiaques fréquemment observées chez nos patients.

De même le sérum bicarbonaté dont les effets bénéfiques chez le drépanocytaire ne sont pas démontrés n'est pas utilisé sauf en cas de signes d'acidose.

Pour l'hyperhydratation par voie orale, le lait de coco très apprécié est largement conseillé de même que l'eau courante du robinet, les jus de fruits locaux et les autres boissons sucrées.

En pratique en cas de CVO sévères la perfusion intraveineuse est de règle : 3l/m²/24heures soit 150ml/kg/24heures.

L'hyperhydratation par voie orale quoique moins efficace peut être prescrite mais surtout en ambulatoire.

➤ **Oxygénothérapie**

Elle est indiquée si nécessaire.

➤ **Antibiothérapie**

Elle est discutée cas par cas, ciblée sur le pneumocoque ou élargie ; mais elle n'est pas systématique. Elle se fait même en absence de fièvre si une infection bactérienne est suspectée ou diagnostiquée [49].

➤ **La transfusion**

Elle a pour but de corriger une anémie mal tolérée et de réduire le taux d'hbS afin de prévenir les conséquences de la falciformation. Il s'agit soit d'une transfusion simple, soit d'un échange transfusionnel [21, 79].

✓ **La transfusion simple**

Elle est indiquée en cas de toute baisse du taux de l'Hb mal tolérée cliniquement (séquestration splénique aigu ; érythroblastopénie aiguë ; syndrome thoracique aigu ; accident neurologique aigu ; préparation à une intervention chirurgicale de longue durée).

✓ **L'échange transfusionnel**

C'est une transfusion réalisée conjointement avec une saignée, de façon à réaliser un échange isovolémique. Il est pratiqué soit ponctuellement, soit au long cours (échange programmé).

- L'échange ponctuel : ses indications sont variées : AVC, CVO hyperalgique résistant aux antalgiques majeurs, thrombose artérielle, échecs de l'étiléfrine dans le priapisme, en peri-opératoire etc.
- L'échange programmé : c'est une indication absolue en cas d'antécédents d'AVC (inefficacité de l'hydroxyurée) afin de maintenir des taux d'hbS <

30%, nécessaires pour éviter les récives. Un échange est pratiqué toutes les 4 à 6 semaines.

V.2. Eléments de prévention

Ils reposent sur la prévention des CVO ou des crises hémolytiques et des complications infectieuses au cours du suivi de l'enfant drépanocytaire [30].

Ces éléments de prévention doivent être appliquées dès l'enfance. Toutefois le diagnostic des syndromes drépanocytaires est toujours tardif en Afrique car il n'y a pas de programme de dépistage néo-natal systématique [4]. Ces mesures comportent :

❖ La prévention des CVO

Elle vise à éviter les facteurs déclenchants ; favoriser une alimentation régulière et équilibrée ; conseiller des apports hydriques suffisants en particulier en période fébrile ; en cas d'effort et en pays chauds [12].

Enfin, toute affection susceptible d'entraîner une hypoxie doit être traitée avec vigueur [16].

❖ La prévention de l'infection

Elle est essentielle en milieu tropical. Elle doit concerner aussi bien les patients SS que les hétérozygotes composites qui sont également sujets à une asplénie fonctionnelle et au risque d'infections graves [4,16, 30,49].

- La pénicilline orale est systématique dès l'âge de 3 mois comportant une administration quotidienne de pénicilline orale en 2 à 3 prises, jusqu'à l'âge de 5 ans pour des posologies allant de 50000 à 100000 UI/kg/j.
- Vaccination par vaccin pneumococcique conjugué aux 2e, 3 e et 4 e mois, avec rappel vers 16-18 mois.
- Tous les vaccins doivent être exécutés régulièrement et renouvelés.

Il s'agit du PEV et les vaccins particulièrement recommandés pour les patients drépanocytaires qui sont les vaccins contre *haemophilus influenzae* b, le pneumo 23 à l'âge de 2 ans avec un rappel tous les 3 ans et la vaccination anti-méningite A +C qui est très conseillée [16].

- D'autres mesures prophylactiques anti-infectieuses doivent être prises notamment contre le paludisme et les parasitoses intestinales.

Promouvoir l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide pendant la période couvrant la saison pluvieuse [49].

Quant à la prévention des parasitoses intestinales, elle est justifiée par l'extrême fréquence de ces pathologies chez les enfants dans le contexte africain. Le déparasitage systématique par l'Albendazole chez les enfants de 0-5 ans est conseillé.

- La prévention des infections virales post-transfusionnelles repose sur une utilisation rationnelle de la transfusion mais surtout sur le dépistage systématique chez les donneurs de sang de l'infection au VIH et des hépatites C et B.

Ces mesures doivent être associées à la supplémentation en acide folique particulièrement utile en Afrique où l'alimentation n'apporte pas généralement suffisamment de folates [30]. Sa prescription doit être continue et à vie pour compenser les besoins secondaires à l'activité régénératrice intense de l'os osseuse [16]. Nous la prescrivons à une dose de 5 à 10 mg/ jour pendant 15 jours/ mois. Cependant il faut en expliquer l'intérêt et les modalités aux parents pour éviter son abandon lorsque la maladie est peu symptomatique.

La supplémentation en fer à la dose de 3 à 5 mg/kg/jour pendant deux à trois mois chez tout enfant présentant une baisse de son taux d'Hb de base et du taux de réticulocytes associé à une microcytose et une hypochromie d'apparition récente [30].

❖ **Le conseil génétique**

Il a pour but de dépister, d'informer et de prévenir. L'un de ces moyens d'action est le diagnostic prénatal (DPN) qui permet aux couples à risque génétique (AS, A bêta thalassémie) d'avoir un diagnostic sur le fœtus au début de la grossesse par analyse de l'ADN des fibroblastes ou sur sang fœtal recueilli. Mais l'inconvénient est que ce diagnostic soulève de graves problèmes éthiques et psychologiques [37].

❖ **Surveillance**

La surveillance de l'enfant drépanocytaire doit être régulière et sans trop de contraintes. Elle consiste à surveiller l'état basal (Numération et réticulocytes); dépister les complications et assurer une bonne prévention de ces complications [16].

V.3. Traitement de fond

Son but est de réduire au maximum la fréquence des CVO et d'améliorer la qualité de vie de ces malades. Il s'agit des inducteurs de la synthèse de l'hémoglobine foetale :

❖ **L'hydroxyurée (Hydréa)**

Cet antinéoplasique inhibe la synthèse de l'ADN et augmente la concentration de l'HbF dans les hématies. On l'utilise depuis quelques années dans la drépanocytose pour diminuer le nombre de crises drépanocytaires [16].

Elle diminue également les récepteurs d'adhésion à l'endothélium d'où diminution de la fréquence des CVO [37]. De nombreuses études expérimentales laissent penser qu'en plus de ces effets, l'hydroxyurée réduirait les phénomènes inflammatoires contribuant à amplifier l'obstruction vasculaire.

Elle est indiquée chez les patients ayant des crises douloureuses fréquentes et chez ceux qui ont des syndromes thoraciques à répétition.

Certains auteurs la préconisent également dans les anémies très sévères et dans de nombreuses situations nécessitant des programmes de transfusion qu'elle remplace.

❖ **L'Erythropoietine recombinante humaine**

Utilisée seule ou associée à l'hydroxyurée, elle pourrait être synergique avec la réactivité de la synthèse de l'HbF induite par cette dernière et trouverait alors une indication chez les patients drépanocytaires insuffisamment protégés des crises douloureuses par l'Hydréa. La posologie nécessaire est encore inconnue.

❖ **Le Butyrate et ses dérivés**

Ils agiraient directement sur le promoteur du gène gamma responsable de la synthèse de la chaîne gamma de l'Hb F [6].

❖ **Des modificateurs de transports ioniques trans-membranaires**

Ils diminuent la déshydratation érythrocytaire en inhibant l'activité des canaux membranaires responsables de la perte hydrique. Ils sont Le canal de Gardos calcium dépendant, inhibé par l'administration de clotrimazole oral et le canal assurant le co-transport KCL qui peut être inhibé par le magnésium. Ils sont encore au stade d'essai clinique [15, 37].

❖ **De l'allogreffe familiale de moelle ou de sang du cordon**

C'est la seule thérapie curative de la drépanocytose. Elle a pour but le remplacement des hématies SS par des hématies AA ou AS, ce qui a pour effets 2008 / Soutenue et présentée publiquement par Awa DEMBELE 5 1 la disparition des complications et éventuellement la réparation de lésions existantes. Elle n'est possible que s'il existe dans la famille du patient un donneur potentiel de typage HLA compatible hétérozygote ou indemne du trait.

Ces indications sont les syndromes thoraciques récidivants, les CVO sévères et récurrentes, les AVC et les priapismes récidivants. L'inconvénient est le rejet dans 10-15%, la mortalité environ 10% et le coût très élevé [37].

❖ De la thérapie génique

Il s'agit d'une technique de pointe qui consiste à agir directement sur les gènes responsables de la maladie. Dans le cas de la drépanocytose, il s'agit de prélever de la moelle du malade, d'en modifier génétiquement les cellules avec une protéine thérapeutique et de les réinjecter au malade dont les globules rouges fonctionneront alors normalement et ce de manière définitive [82].

CHAPITRE II : DREPANOCYTOSE ET REIN

La polymérisation de l'hémoglobine S à l'état de désoxygénation va provoquer une ischémie au niveau des organes dont le rein. En effet, les modifications rhéologiques induites par la falciformation des drépanocytes sont à l'origine de manifestations vaso-occlusives aiguës et chroniques qui altèrent progressivement la fonction rénale [14]. Les manifestations et/ou les conséquences rénales de la drépanocytose ont été largement étudiées par beaucoup d'auteurs. La drépanocytose est une cause croissante de maladie rénale chronique. Des avancées importantes ont été réalisées ces dix dernières années dans la caractérisation des manifestations rénales associées à cette hémoglobinopathie ainsi que sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans leur survenue. Le spectre des atteintes rénales associées à la drépanocytose inclut diverses manifestations rénales qui peuvent être regroupées sous deux types : des anomalies fonctionnelles et des anomalies organiques. En général, il s'agit des atteintes glomérulaires et/ou tubulaires caractérisées par l'apparition d'une protéinurie pouvant aboutir à une insuffisance rénale chronique terminale [14, 62].

I. Les manifestations fonctionnelles

Elles portent essentiellement sur les mécanismes de concentration, de dilution et d'acidification des urines sans lésions organiques des reins. Les atteintes peuvent se localiser aux différents segments des néphrons : tube proximal, distal ou collecteur.

I.1. Les troubles tubulaires distaux

Il s'agit de l'hyposthénurie et du défaut d'excrétion des ions H^+ et K^+ [19, 44, 85].

➤ **L'hyposthénurie**

Elle se définit par la perte du pouvoir de concentration des urines. Chez les drépanocytaires, l'osmolarité urinaire maximale ne dépasse habituellement pas 400 mosmol/kg H₂O [14].

L'hyposthénurie apparaît précocement au cours de l'enfance. Elle est réversible jusqu'à l'âge de 15ans sous la transfusion sanguine. Au-delà de cet âge, elle devient permanente. Elle apparaît aussi chez le sujet drépanocytaire transplanté recevant un rein de donneur normal [2]. La baisse de l'osmolalité urinaire s'accompagne d'une polyurie qui peut être responsable d'une déshydratation aigue avec risque de survenue de manifestations vaso-occlusives. L'hyposthénurie est incriminée dans la genèse de miction involontaire des enfants drépanocytaires [95].

➤ **Le défaut du pouvoir d'excrétion des ions H⁺ et K⁺**

Il est responsable des troubles de l'acidification des urines. Au début, il peut se manifester par une acidose tubulaire incomplète. La baisse du débit urinaire de l'acide titrable, de l'ammoniac et du pool d'hydrogène a été décrite chez les sujets drépanocytaires.

Cette acidose tubulaire cliniquement latente, peut s'exprimer lors des circonstances d'acidité excessive dans le sang. A un degré supérieur, une acidose métabolique distale type hyper-chlorémique hyper-kalémique peut s'installer dans le contexte d'une insuffisance rénale débutante [2]. Le défaut d'excrétion du potassium a été rapporté chez les drépanocytaires qui avaient une réponse normale à l'aldostérone et à la rénine. Il n'y a pas de manifestations cliniques liées aux troubles de la sécrétion des ions H et/ou K. L'hyperkaliémie peut survenir lors de la prise de certains médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les diurétiques épargnés de potassium ou les betas bloqueurs, ou tout simplement dans le cadre de l'IRC.

I.2. Les troubles tubulaires proximaux

Les sujets drépanocytaires sont exposés aux troubles de la réabsorption du sodium et à ceux de la sécrétion de l'acide urique et de la créatinine.

➤ Le défaut de réabsorption de Na⁺

La baisse de la réabsorption proximale de Na⁺ entraîne une hypersécrétion de rénine et d'aldostérone dont l'importance augmente avec l'âge [47]. Il se développe une réponse inadéquate tubulaire avec hypotonie des urines au niveau du tube distal. C'est ce qui explique la réponse minimale aux diurétiques.

➤ La diminution de la sécrétion de l'acide urique

Elle entraîne une hyper-uricémie chez les drépanocytaires. Ces derniers ont un phénomène de renouvellement des érythrocytes assez rapide, ce qui pourrait entraîner une hyperproduction d'acide urique [47]. L'hyper-uricémie associée à la protéinurie est un facteur de risque de survenue de la toxémie gravidique chez les patientes drépanocytaires. Par contre, la maladie goutteuse secondaire à la drépanocytose est rare [47].

➤ L'augmentation de la sécrétion de la créatinine

Chez les drépanocytaires, les troubles de la sécrétion de la créatinine font que la clairance de la créatinine ne soit pas un bon marqueur de la fonction rénale. La fonction tubulaire est mieux appréciée par le dosage de la bêta 2-microglobuline et du rétinol binding protein [28, 29, 88].

II. Les manifestations organiques

La falciformation de l'HbS aura des conséquences organiques très importantes sur le système rénal. En effet selon des études, elle est responsable de plusieurs manifestations qui traduisent l'atteinte organique du glomérule et/ou du compartiment tubulo-intestitial.

II.1. Atteintes glomérulaires

Elles surviennent chez les drépanocytaires homozygotes SS mais aussi chez les porteurs du trait drépanocytaire [88]. Les mécanismes physiopathologiques des atteintes glomérulaires ont été largement étudiés dans la littérature. Beaucoup d'auteurs ont indiqué que ce sont les conséquences de l'hyper-hémolyse des sujets drépanocytaires qui seraient à l'origine des glomérulopathies. En effet, selon des études, les particules sanguines découlant essentiellement des phénomènes hémolytiques et les molécules plasmatiques pourraient se déposer sur la membrane glomérulaire, altérant ainsi les fonctions du glomérule. Les dépôts de certaines molécules du sang sur les différents versants de la membrane basale glomérulaire pourraient être mis en évidence par des techniques anatomo-histologiques. Les aspects histologiques de la glomérulopathie chronique drépanocytaire sont constitués par l'hypertrophie glomérulaire, la hyalinose segmentaire et focale (HSF), la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) et la glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM) [2, 80, 87]. Et selon des auteurs, l'hypertrophie serait le signe histologique le plus précoce de l'atteinte glomérulaire [2]. Elle est souvent associée à l'hyalinose segmentaire et focale, qui se présenterait souvent à la microscopie optique sous forme de dépôts acellulaires focaux souvent localisés dans les glomérules juxta médullaires. Ces lésions sont fréquemment associées à une hyper-cellularité mésangiale modérée et à une occlusion partielle de la lumière capillaire par des dépôts hyalins [57].

La glomérulonéphrite membrano-proliférative (**GNMP**) peut se manifester sous deux formes :

- La GNMP de type 1 marquée par une augmentation du nombre de cellules mésangiales et un empâtement diffus du flocculus glomérulaire. Les parois capillaires glomérulaires sont épaissies et parfois dédoublées par du matériel membranaire. A l'immunofluorescence, des dépôts granuleux de compléments immuns sont observés dans le mésangium et dans les

capillaires périphériques. D'autres composants de compléments peuvent être retrouvés dans les anses capillaires [57].

- Quant à la GNMP de type 2 elle est caractérisée en microscopie optique par la présence de dépôts denses sous la forme d'un épaississement d'aspect rubané dans le mur capillaire glomérulaire. En microscopie électronique, ces dépôts constituent un matériel extrêmement électron-dense distribué de façon homogène au sein de la membrane basale glomérulaire. Le complément c3 et ses autres composants sont détectés dans le mésangium et dans les anses capillaires. Toutefois, il n'y a généralement pas d'immunoglobuline en immunofluorescence [57]

La glomérulonéphrite extra membraneuse (**GEM**) est marquée par la présence des dépôts d'immunoglobulines G sur le versant extrême de la membrane basale glomérulaire. La cellularité glomérulaire est par contre strictement normale. La GEM se présente sous 3 types :

- La GEM de type 1, caractérisée en microscopie optique par un épaississement initialement à peine perceptible de la barrière capillaire glomérulaire. Quelques dépôts granuleux d'IgG ou d'électrons denses le long du versant extrême de la membrane basale glomérulaire sont retrouvés à l'immunofluorescence et en microscopie électronique.
- La GEM de type 2 caractérisée par des dépôts extrêmes membraneux plus uniformes et nombreux, et l'expansion de la membrane basale normale entre les dépôts revêtant un aspect dit de "spike".
- La GEM de type 3 qui se distingue par des dépôts d'électrons denses plus clairs et un épaississement de la membrane basale avec un aspect dense plus clair et un épaississement de la membrane basale avec en double contour. Des dépôts sont alors des compléments incorporés et entourés par la membrane basale.

Les signes de la glomérulopathie chronique sont très nombreux. Cependant l'excrétion des protéines plasmatiques est quasi constante. Parmi les protéines les plus impliquées dans cette excrétion il y'a l'albumine qui peut être éliminée massivement (macro-albuminurie) ou faiblement (micro-albuminurie).

La micro-albuminurie est détectée par des méthodes radio-immuno-enzymatiques ou immuno-histochimiques. Elle est comprise entre 30 mg et 300mg/24h, quant à la macro-albuminurie, elle doit être supérieure à 300 mg/ 24h.

La diminution du taux des protéines plasmatiques aura des conséquences hémodynamiques et cardiovasculaires très graves. En effet, cela entraîne une diminution de la pression oncotique dans le réseau vasculaire et plus particulièrement capillaire. En fait, l'état d'hypo-protéidémie causée par l'élimination rénale de l'albumine entraînerait une infiltration d'eau dans les espaces interstitiels qui se présentent cliniquement sous forme d'œdèmes, une diminution de la diurèse.

L'ensemble des manifestations clinico-biologiques liées à la baisse de la protéidémie est souvent appelé syndrome néphrotique qui regroupe essentiellement une diurèse diminuée, des œdèmes de type rénaux, une protéinurie supérieure à 3g/m² et une hypo-albuminurie en deçà de 30mg/L.

La symptomatologie précédemment décrite s'associe parfois à d'autres signes tels que l'hypertension artérielle ou l'hématurie qui peut être aussi une manifestation de l'atteinte glomérulaire surtout chez les sujets drépanocytaires homozygotes SS. L'hématurie a été initialement décrite chez les patients hétérozygotes (HbAS) mais aussi chez les patients drépanocytaires homozygotes (HbS). L'hématurie est le plus souvent microscopique ou macroscopique [87]. Elle peut être unilatérale, survenant préférentiellement à gauche où la veine rénale est plus longue qu'à droite et se situe entre l'aorte et l'artère mésentérique supérieure et où la pression veineuse est plus grande.

Par ailleurs, il faut souligner que l'hypoxie médullaire relative favoriserait la falciformation des globules rouges, ce qui pourrait causer la survenue de

microthrombi dans les vasa recta, les capillaires péri-tubulaires, les tubes collecteurs et les papilles rénales [87]. Les phénomènes de micro-thrombose ainsi décrits pourraient entraîner une extravasation de sang dans les conduits urinaires. Les lésions situées dans les papilles rénales quant à elles peuvent entraîner des processus d'ischémie et/ou de nécrose papillaires. La prévalence de la nécrose papillaire peut atteindre 30 à 40 % chez les patients homozygotes (HbS) [97]. L'hématurie peut parfois révéler un carcinome rénal dont l'incidence semble plus importante au cours de la drépanocytose [87]. La présentation clinique varie de l'hématurie microscopique à un tableau associant douleur, fièvre, hypertension artérielle (HTA) [87] et IRA obstructive. À l'échographie, le signe le plus précoce est l'hyper-échogénicité des pyramides médullaires. La pyélographie intraveineuse, peu utilisée actuellement, met en évidence dans 39 % des cas, un épaississement ou une déformation des calices [97]. En cas de doute diagnostique, le scanner avec injection de produit de contraste iodé ou l'imagerie par résonance magnétique sont les examens de choix pour confirmer avec certitude le diagnostic. L'hématurie isolée est le plus souvent bénigne et traitée par le repos au lit. En cas d'hématurie importante, certains auteurs suggèrent de réaliser une hydratation abondante à base de solutés alcalins ou légèrement hypotoniques dans le but de réduire la formation de caillots dans les voies urinaires [34]. La survenue d'une hématurie sévère ou persistante peut conduire à l'utilisation d'autres thérapeutiques comme la vasopressine. Cette dernière pourrait favoriser l'hydratation des GR, diminuant ainsi la concentration d'HbS et la falciformation [75]. L'acide α -aminocaproïque pourrait être utilisé en cas d'échecs des autres traitements. Son utilisation doit être prudente en raison de son usage difficile et du risque de thrombose [36]. La transfusion sanguine est à discuter pour limiter l'ischémie médullaire. En cas d'hématurie sévère non contrôlée par le traitement médical, une artériographie peut être réalisée afin de localiser le saignement et de réaliser une embolisation sélective dans le territoire concerné.

II.2. La néphropathie tubulo-interstitielle (figure 7)

Les atteintes tubulo-interstitielles au cours de la maladie drépanocytaire ont fait l'objet de nombreuses études. Dès 1970, Van Eps et coll. ont montré des anomalies organiques vasculaires portant sur les vasa recta des sujets drépanocytaires SS. De plus, ces lésions décrites depuis longtemps sont surtout en rapport avec des anomalies microcirculatoires consécutives aux accidents vaso-occlusifs répétés même si l'hémolyse chronique peut aussi jouer un rôle important dans la survenue de cette néphropathie tubulo-interstitielle. La Lyse excessive des globules rouges au cours de la drépanocytose pourrait entraîner des dépôts d'hémosidérine et de fer au niveau des tubules et perturber par conséquent le métabolisme des cellules tubulaires. Les travaux de Van Eps et coll. obtenus en 1970 avaient déjà montré que la vascularisation rénale chez les patients drépanocytaires était totalement modifiée. En effet, on observe une disparition quasi-complète des vasa recta au niveau de la médullaire rénale. La cause semble en être une occlusion de ces vasa recta par les hématies falciformisées lors d'accidents vaso-occlusifs chez les sujets drépanocytaires [67]. Les vaso-occlusions concerneraient probablement les territoires des vasa recta profonds du fait que l'hémoglobine S précipite surtout dans les situations d'hypoxémie et de déshydratation ou d'hyper-osmolarité. En effet, il est bien établi que la PaO_2 diminue de la corticale vers la médullaire rénale et qu'inversement l'osmolarité tissulaire augmente de la corticale vers la médullaire : gradient osmolaire cortico-papillaire. Ainsi, lorsque les hématies parviennent aux vasa recta, l'hypoxémie et l'hyper-osmolarité dans la papille et la médullaire profonde favoriseraient la falciformisation des hématies et ainsi des accidents vaso-occlusifs répétés dans ces capillaires de petit calibre. La conséquence de ces états ischémiques localisés de la médullaire profonde est une raréfaction des vasa recta avec la disparition progressive des néphrons profonds juxta-médullaires remplacés par de la fibrose interstitielle. Or, ces néphrons sont normalement responsables des mécanismes de transfert à contre-courant et donc de la création du gradient osmolaire cortico-

papillaire nécessaire à la concentration des urines mais aussi à l'excrétion de la charge acide sous forme d'ammonium. Enfin, il est possible que le flux sanguin soit redistribué vers des zones moins profondes du cortex rénal et/ou de la jonction cortico-médullaire et que ces modifications perturbent d'autres fonctions tubulaires.

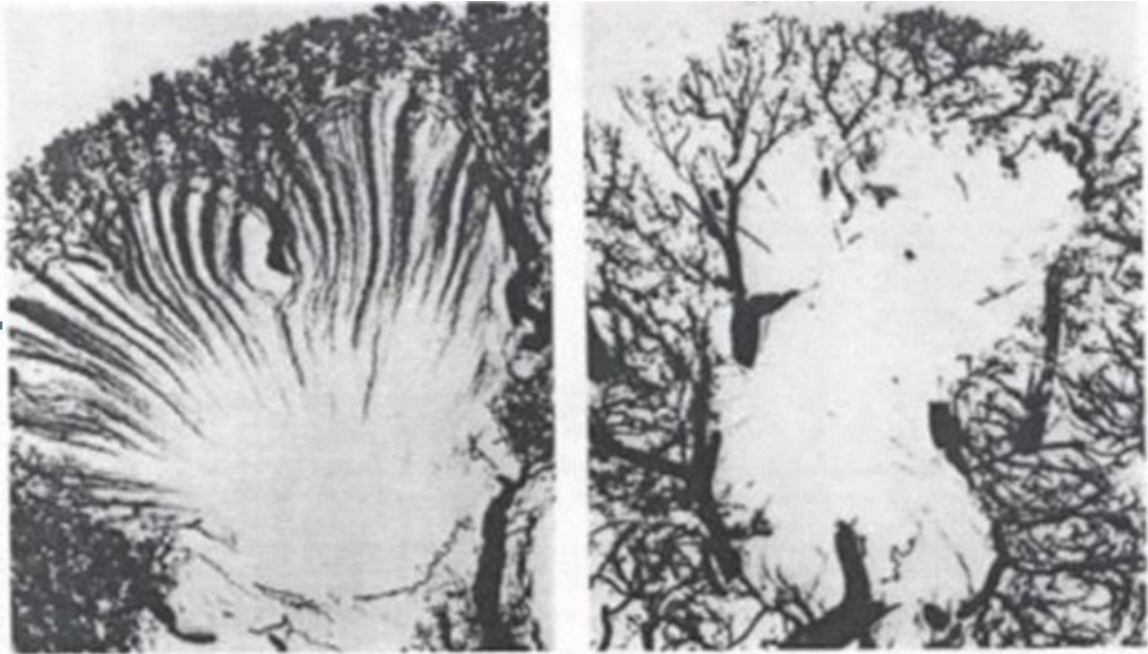


Figure 7 : Coupe de la néphropathie tubulo-interstitielle par Van Eps et coll. en 1970.

Les atteintes rénales liées à la maladie drépanocytaire peuvent évoluer vers un tableau d'insuffisance rénale dont l'installation est plus ou moins rapide.

D'une insuffisance rénale à altération rapide de la fonction rénale qui se traduit par une élévation rapide de la créatinine et de l'urée, avec une diminution de la clairance de la créatinine. L'atteinte rénale dans la drépanocytose peut se manifester par une hématurie, une protéinurie, une nécrose papillaire, des infarctus rénaux, des infections rénales. Cependant, les atteintes fonctionnelles et organiques de la fonction rénale évoluent vers une insuffisance rénale aiguë et chronique. En revanche, des études récentes ont montré que la progression de la néphropathie drépanocytaire vers l'insuffisance rénale terminale peut être retardée par un contrôle régulier de la pression artérielle et de la protéinurie [2,80],

ainsi qu'un traitement de l'anémie [2]. Les marqueurs de l'hémolyse chronique comme le taux de la lactico-déshydrogénase (LDH) ou le taux de l'hémoglobine sont utilisés comme des éléments prédictifs de l'atteinte rénale chez les sujets drépanocytaires [56].

Récemment (2014) Enrico et coll. ont rapporté une nette relation entre l'augmentation des pressions pulsées et l'hémolyse ou la protéinurie [39]. Et selon nos connaissances, aucune étude n'a été réalisée dans le but d'analyser l'implication des paramètres hémorhéologiques (les viscosités sanguine et plasmatiques) ainsi que des pressions artérielles carotidiennes dans les phénomènes des altérations de la fonction rénale chez les sujets drépanocytaires SS.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

I. CADRE GENERAL DE L'ETUDE

Notre étude a été réalisée dans les services suivants :

- Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Dakar, lieu de recrutement des patients drépanocytaires homozygotes (SS)
- Laboratoire de Physiologie et Explorations Fonctionnelles et Respiratoires de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie (FMPO) de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD).

II. TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude expérimentale transversale, descriptive qui s'est déroulée pendant la période d'octobre 2013 à décembre 2014.

III. MATERIEL

III.1. Population d'étude

Notre population d'étude était constituée de 182 malades drépanocytaires homozygotes SS, âgés en moyenne de $23,43 \pm 8,25$ ans, pesant $50,19 \pm 11,24$ kg pour une taille moyenne de $169,13 \pm 10,30$ cm. Nos patients étaient tous de race noire, de nationalité sénégalaise et 95 sujets étaient des femmes et 87 des hommes.

III.1.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude :

- Tout sujet âgé de 15 à 24 ans
- Tout patient drépanocytaire homozygote SS suivi au CNTS de Dakar quel que soit le sexe.

III.1.2. Critères de non inclusion

N'ont pas été retenus pour l'étude :

- Patients âgés de moins de 15 ans et/ou plus de 24 ans

- Tout patient drépanocytaire homozygote présentant d'autres syndromes majeurs de la drépanocytose comme l'hémoglobinoase SC et/ou β - ou α -thalassémie ;
- Refus volontaires.

III.2. Instruments

Plusieurs instruments ont été utilisés :

- Un pèse personne de type SECA pour l'évaluation du poids corporel ;
- Une toise graduée en centimètres pour mesurer la taille ;
- Le manomètre à mercure avec brassard pour mesurer les pressions artérielles brachiales ;
- Un pulse pen pour la mesure des pressions carotidiennes ;
- Un analyseur de la micro-albuminurie de marque (*HEMOCUE*) pour le dosage de la micro-albuminurie aléatoire et instantanée et de la créatininurie dans les urines de nos sujets ;
- Des pots secs et propres pour les prélèvements urinaires ;
- Un viscosimètre de type con-plane pour mesurer la viscosité sanguine et plasmatique ;
- Une micro-centrifugeuse pour mesurer l'hématocrite (Hct) de nos sujets ;
- Des tubes EDTA et des tubes secs pour les prélèvements sanguins.

IV. METHODES

IV.1. Déroulement du protocole

Durant les jours de manipulation, nous avons d'abord mesuré les caractéristiques anthropométriques (âge, taille, poids) et calculé l'indice de masse corporelle : IMC de nos sujets. Les pressions artérielles systoliques (PAS), diastoliques (PAD), moyennes (PAM) et pulsées (PApulsée) au niveau de l'artère brachiale (b) : PASb, PADb, PApulsé b, PASc, PADc, PAMc et PApulsé respectivement des sujets ont été également évaluées.

Ensuite, nous avons fait des prélèvements sanguins pour la mesure des paramètres : 1) hématologiques : hémoglobine, volume globulaire moyen (VGM), les leucocytes et les plaquettes, 2) hémorhéologiques : viscosité sanguine, viscosité plasmatique, hémocrit et enfin nous avons prélevé les urines de nos sujets dans des pots urinaires pour la mesure de la micro- albuminurie et de la créatininurie.

Tous les sujets étaient à jeune pendant 8 à 12h lors des explorations biologiques et vasculaires. Les manipulations ont été réalisées le matin à 8h au CNTS.

IV.1.1. Les paramètres anthropométriques

Les données anthropométriques telles que l'âge et la taille ont été mesurées. Le poids de nos sujets a été mesuré grâce à un pèse-personne de type SECA. Dans l'étude, l'indice de masse corporelle (IMC) exprimé en kg/m^2 (Poids/taille^2) a été évalué le matin (08h00) et les sujets étaient légèrement habillés, et les chaussures ont été enlevées.

IV.1.2. Les paramètres cardio-vasculaires

Les PADb, PASb, ont été mesurées manuellement en utilisant un sphygmomanomètre (*Omron M3 ; Intellisense, Japan*) avec un brassard adapté à nos sujets.

La mesure des pressions artérielles ont été réalisées selon les recommandations de l'Association Américaine du Cœur (American Heart Association : AHA) [84]. Les patients étaient installés confortablement dans une salle calme à une température de 25°C, et ils étaient au repos depuis plus de 15 minutes. En position assise, les bras étaient relâchés, les avant-bras soutenus et la fosse cubitale étaient au même niveau que le cœur, les pressions ont été prises sur le bras gauche.

Les pressions artérielles ont été mesurées le jour de l'expérimentation le matin à 8 heures. La pression artérielle moyenne carotidienne (PAMc) a été calculée selon l'équation de **LIAN** suivante : $PAMc = PADc + \frac{1}{3}(PASC - PADc)$ (22) et les pressions artérielles pulsées (PApulsée) = PAS – PAD [99].

En ce qui concerne les pressions artérielles systoliques, diastoliques de la carotide primitive, elles ont été enregistrées par la méthode de tonométrie grâce au Pulse Pen (Diatechne) (figure 8).



Figure 8 : Tonométrie modèle de Pulse Pen (Diatechne)

IV.1.3. Mesure des paramètres hématologiques

La numération de formules sanguines (nombre de globules rouges, volume globulaire moyen, le taux de l'hémoglobine, leucocytes et plaquettes) a été réalisée sur du sang frais prélevé dans un tube EDTA grâce à un analyseur automatique (*Max M-retic; Coulter, Fullerton, CA, USA*).

IV.1.4. Mesure des paramètres hémorhéologiques

La viscosité sanguine (η_b) a été mesurée à la vitesse de cisaillement de 225 s^{-1} à l'hématocrite natif et à 37°C selon les recommandations de Baskurt et ses collaborateurs en 2009[10] à l'aide d'un viscosimètre cône-plan (Pro DV-II+, avec l'axe de CPE40 ; Brookfield, Middleboro, MA,) ; *figure 9*. La mesure de la viscosité du plasma a été réalisée à la vitesse de 375 s^{-1} après une centrifugation à 1000 g pendant 5 minutes du sang total pour isoler le plasma.



Figure 9 : Viscosimètre cône-plan Brookfield, modèle LVDV-II+PRO

Le viscosimètre cône-plan comprend une surface fixe (le plan), une surface mobile (le cône) et un axe sur lequel se fixe le cône (*Figure 9*). L'axe comprend un ressort et enregistre la résistance (c.-à-d la contrainte de cisaillement - τ) exercée par le sang sur le cône. Avant toute mesure, il est nécessaire de régler par calibration la distance (e) entre le plan et le cône (l'entrefer). Ainsi l'appareil peut calculer la vitesse de cisaillement γ à partir de la vitesse de rotation V choisie pour la mesure (c.-à-d. $\gamma = V/e$). Ainsi, à partir de la contrainte de cisaillement γ exercée

par le sang sur l'axe et de la vitesse de cisaillement appliquée, l'appareil nous donne la viscosité sanguine.

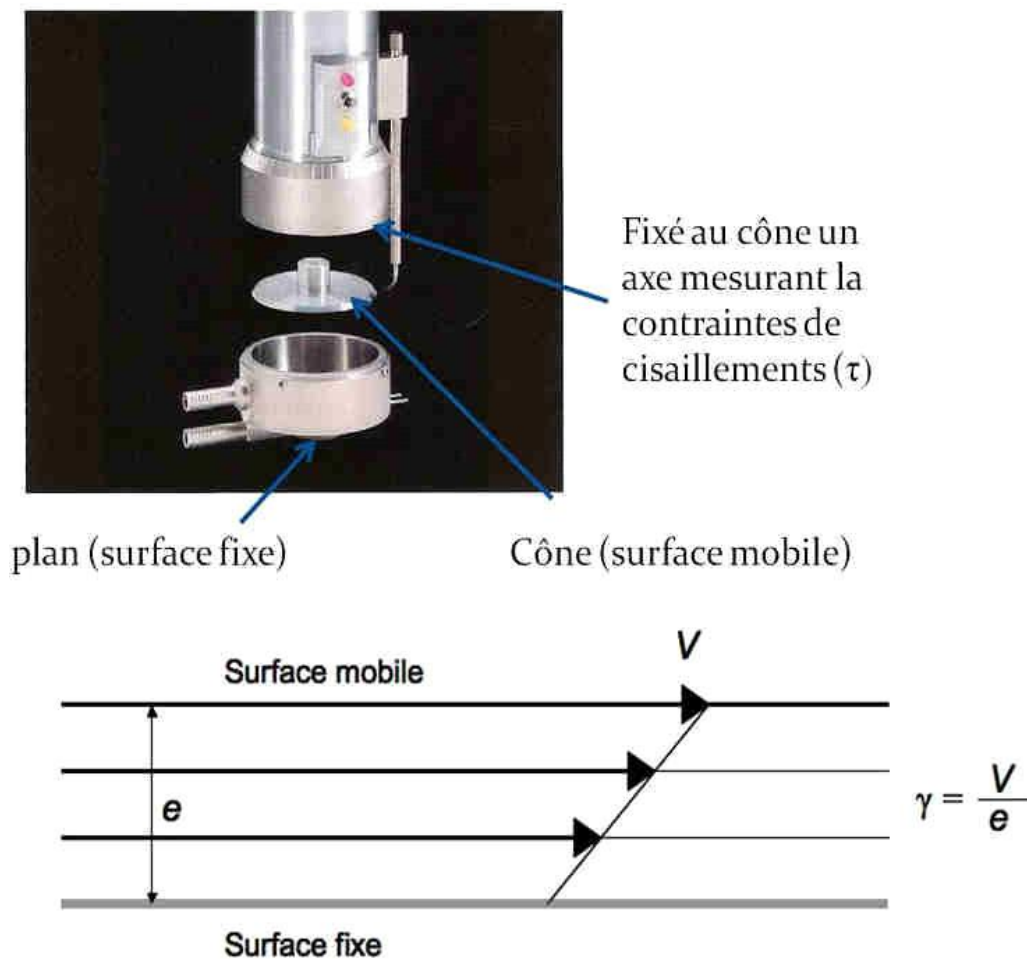


Figure 10 : Principe de fonctionnement du viscosimètre cône-plan.

Quant à l'hématocrite (Hct), nous l'avons mesuré par la méthode de micro-centrifugation. Le sang total a été centrifugé à 1000 pendant 5 minutes dans des micro-tubes.

IV.1.5. Mesure des paramètres urinaires

Nous avons réalisé un prélèvement d'urines dans des pots de prélèvements urinaires. Après avoir trempé les bandelettes urinaires dans les urines fraîchement collectées, celles-ci ont été introduites dans l'analyseur d'albuminurie (*Hemocue*) qui donnait automatiquement les valeurs de la micro- albuminurie. Le

reste des prélèvements urinaires a été également utilisé pour le dosage de la créatininurie.

La fonction rénale de nos patients a été évaluée par le rapport albuminurie/créatininurie 2014 [39]. La micro-albuminurie a été retenue si ce rapport était entre 3 et 30 mg/mmol et la macro-albuminurie était présente s'il était supérieur à 30 mg/mmol [39].



Figure 11 : Analyseur de microalbuminurie de type Hémocue

IV.2. Analyses statistiques

Les données ont été exprimées en moyennes et en pourcentages. Des tests de Pearson et/ou Spearman ont été utilisés pour rechercher les corrélations entre les variables quantitatives. Des analyses multi-variées ont été aussi utilisées pour expliquer les déterminants de la fonction rénale par des variables indépendantes. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 5.

La valeur retenue comme seuil de significativité pour le p-value était de 0,05.

V. RESULTATS

V.1. Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée

La population étudiée était composée de 182 patients drépanocytaires homozygotes SS âgés en moyenne de $23,43 \pm 8,25$ ans, pesant $50,19 \pm 11,24$ kg pour une taille moyenne de $169,13 \pm 10,3$ cm. L'indice de masse corporelle (IMC) de nos sujets était de $17,36 \pm 2,95$ kg/m² et le sex-ratio (M/F) était de 0,915.

V.2. Paramètres hématologiques et hémorhéologiques

Nous avons observé que le taux moyen de l'Hb de nos patients était de 8,52g/dL. Les valeurs moyennes du volume globulaire moyen (VGM) et des leucocytes étaient dans notre population respectivement de 82,08fl et de $10,05 \cdot 10^3$ éléments/ μ l. Les plaquettes étaient en moyenne de $433,17 \cdot 10^3 \pm 167,48 \cdot 10^3$ / μ l. Nous avons trouvé chez nos populations d'études un taux d'hématocrite moyen de $24,35 \pm 3,51\%$, une viscosité sanguine moyenne de $4,73 \pm 0,42$ mPa. s⁻¹. La viscosité plasmatique moyenne de notre population était de $1,62 \pm 0,34$ mPa.s⁻¹ (Tableau I).

Tableau I : Paramètres hématologiques et hémorhéologiques des drépanocytaires homozygotes SS

Paramètres	Moyenne	Ecart-type
Hb g/dl)	8,52	1,45
VGM (Fl)	82,08	11,68
Leucocytes 103/ μ L	10,50	3,53
Plaquettes 10 ³ / μ L	433,17	167,48
Hématocrite (%)	24,35	3,51
η_p (mPa.s-1)	1,62	0,34
η_b (mPa.s-1)	4,73	0,42

Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen. η_b : viscosité sanguine ; η_p : viscosité plasmatique.

V.3. Les paramètres hémodynamiques chez les SS

Les pressions artérielles brachiales systoliques, diastoliques et pulsées étaient de $113,96 \pm 11,78$ mm Hg, $63,34 \pm 7,74$ mm Hg, et $50,61 \pm 9,98$ mm Hg. Au niveau carotidien, elles étaient de $108,9 \pm 12,92$ mm Hg, $63,28 \pm 7,94$ mm Hg, et $45,6 \pm 11,39$ mm Hg. La pression artérielle moyenne carotidienne était de $83,55 \pm 8,37$ mm Hg.

V.4. Paramètres urinaires

Les valeurs moyennes de la micro-albuminurie de nos sujets étaient de $108,87 \pm 53,08$ mg/dL pour une créatininurie de $986,91 \pm 409,18$ mmol/24h. Le rapport albuminurie/créatininurie (RAC) moyen était de 130 mg/mmol.

➤ Rapport albuminurie/ créatininurie

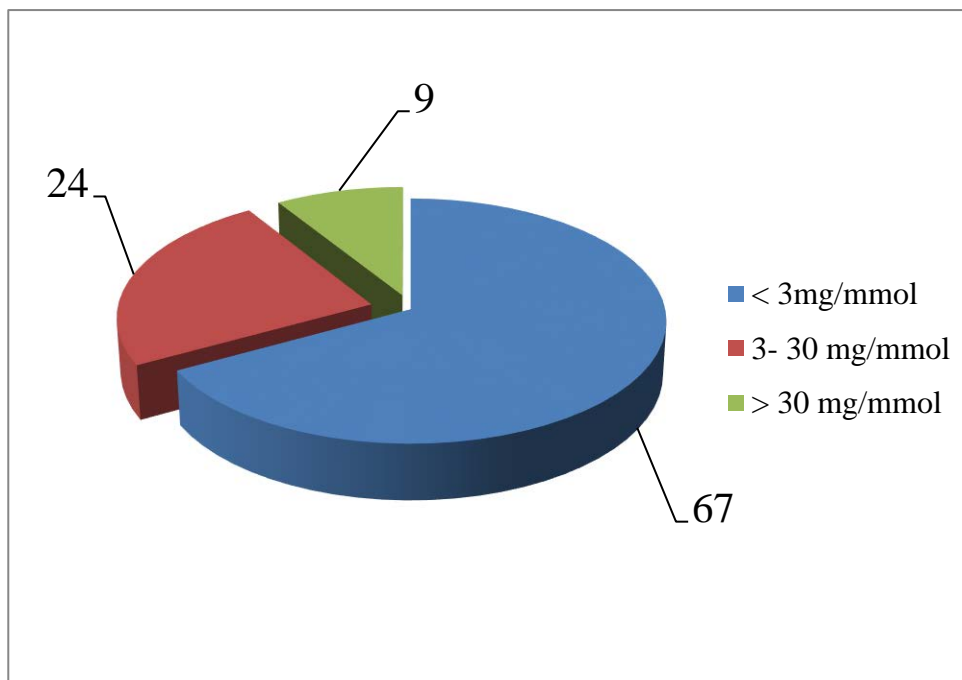


Figure 12 : Rapport albuminurie/ créatininurie

Nos résultats ont montré que 67% de nos patients avaient un RAC inférieur à 3mg/mmol et 24% avaient un RAC compris entre 3 et 30mg/mmol et le RAC était supérieur à 30 mg/mmol pour 9% de notre population d'étude.

1. Corrélation entre la micro-albuminurie et les paramètres étudiés

➤ Relation entre l'albuminurie et les pressions artérielles

✓ Relation entre la PAS c et micro-albuminurie

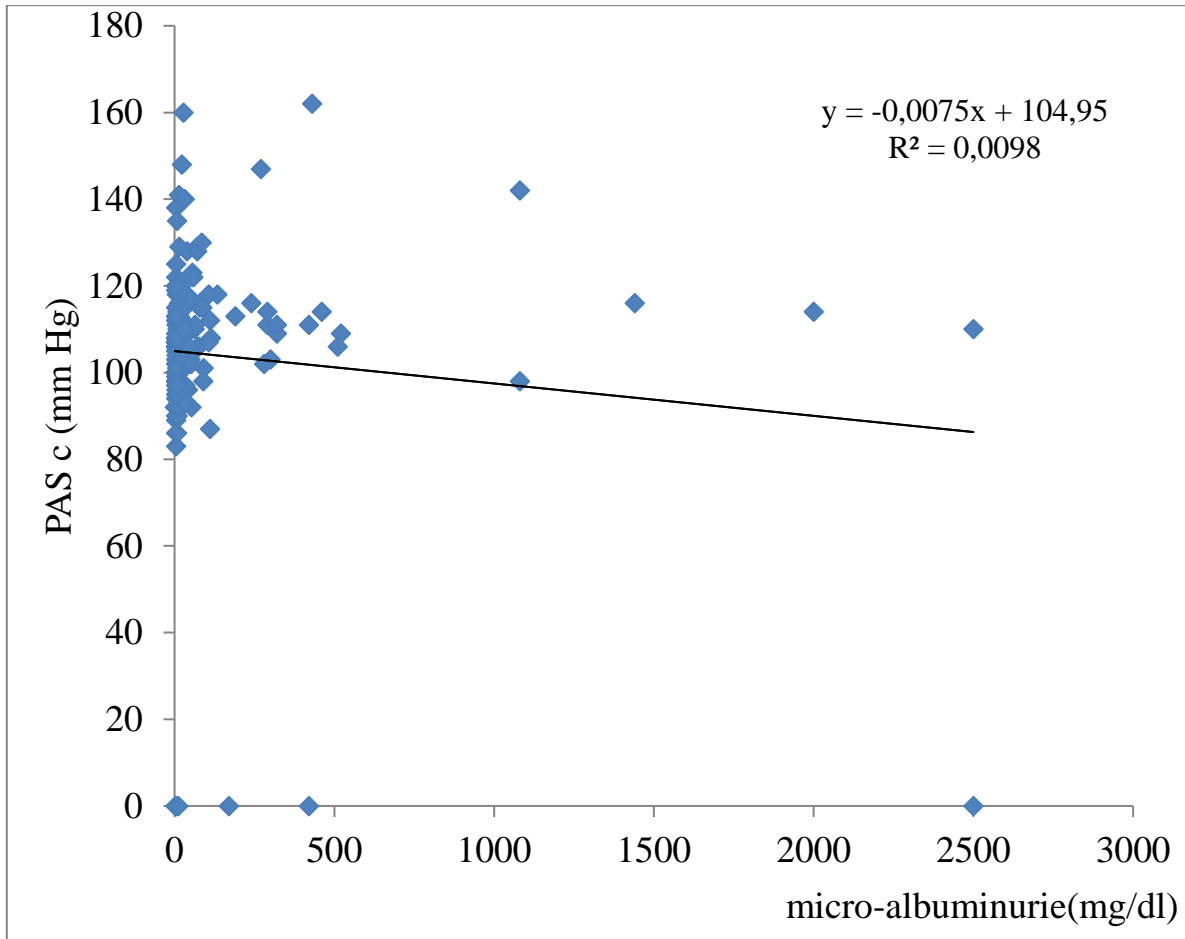


Figure 13 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression systolique artérielle carotidienne (PASc)

Nous avons observé une corrélation très bonne entre micro-albuminurie et la PASc ($P < 0,01$ et $r = 0,24$).

✓ **Relation entre la PADc et micro-albuminurie**

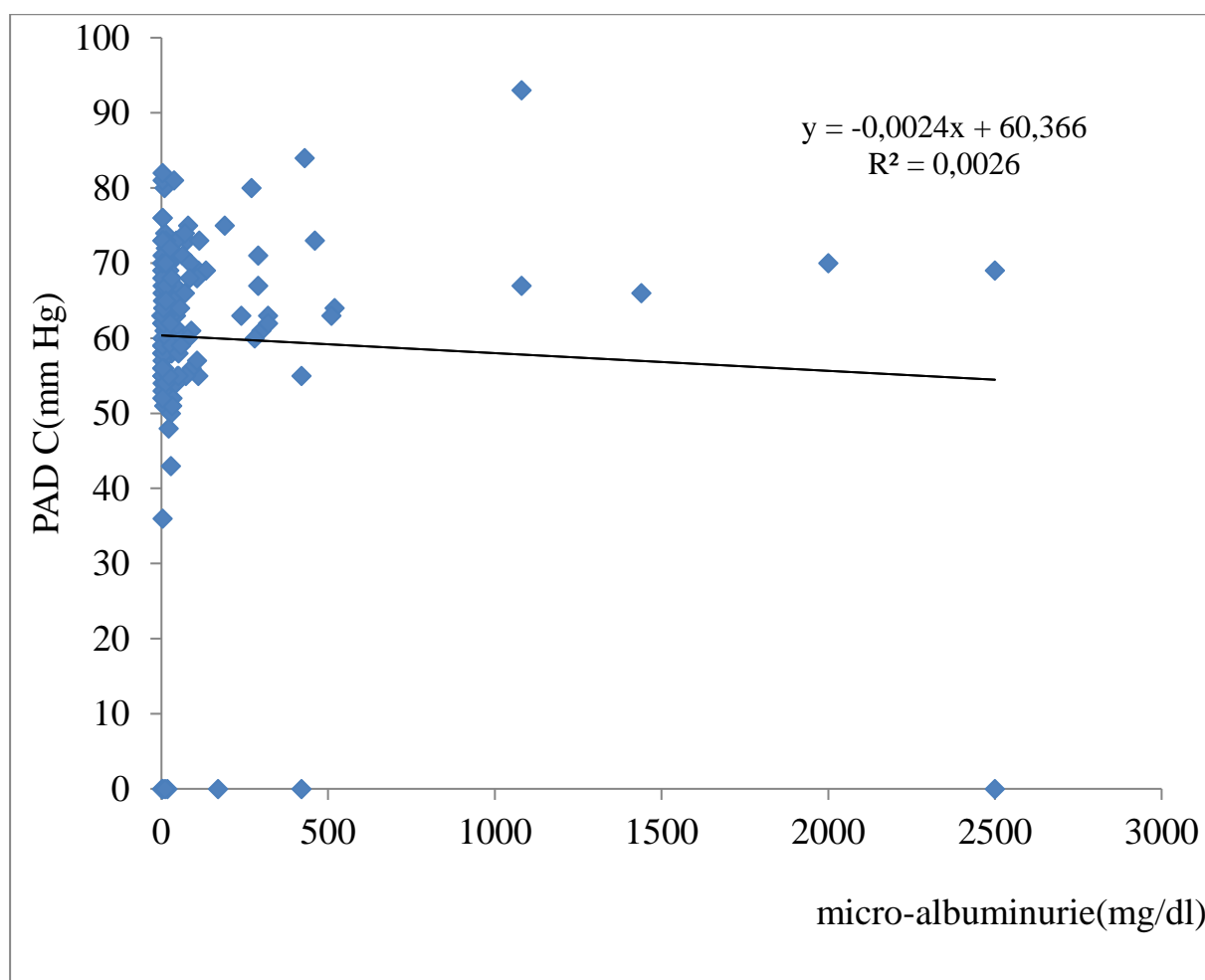


Figure 14 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression artérielle diastolique carotidienne (PADc)

La micro-albuminurie était positivement ($r=0,1847$) corrélée avec PAD de la carotide ($P< 0,0147$).

✓ **Relation entre micro-albuminurie et la PAMc**

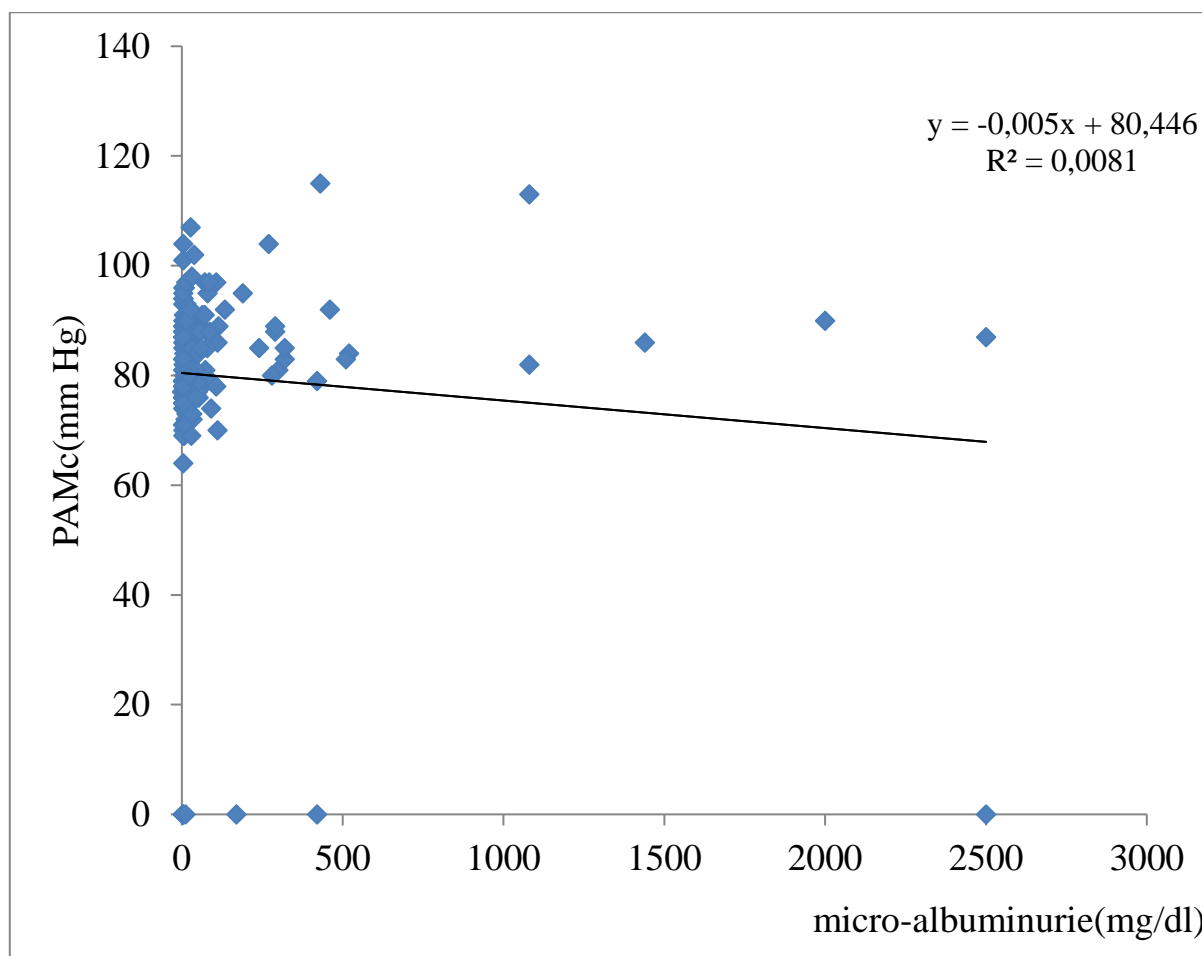


Figure 15 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression artérielle moyenne carotidienne (PAMc)

La pression artérielle systolique de l'artère carotidienne était statique ($P < 0,0011$) de très bonne corrélation ($r = 0,245$) avec l'excrétion urinaire l'albumine.

✓ **Relation entre la PApulséc et micro-albuminurie**

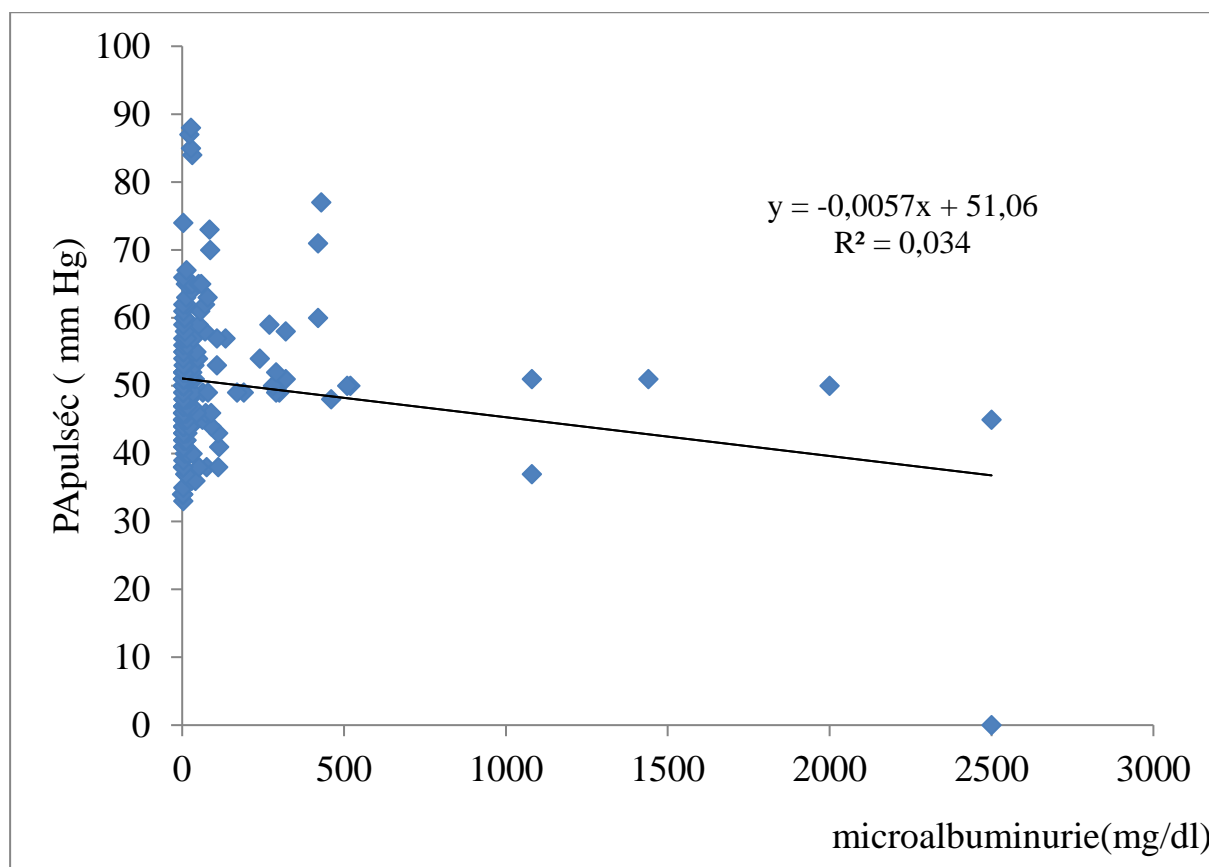


Figure 16 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression artérielle pulsée carotidienne (PApulséc)

La micro-albuminurie de nos sujets et leur PApulsée au niveau carotidien ont été statistiquement ($P=0,0348$) très bonne corrélés ($r= 0,1601$).

✓ **Relation entre PASb et micro-albuminurie**

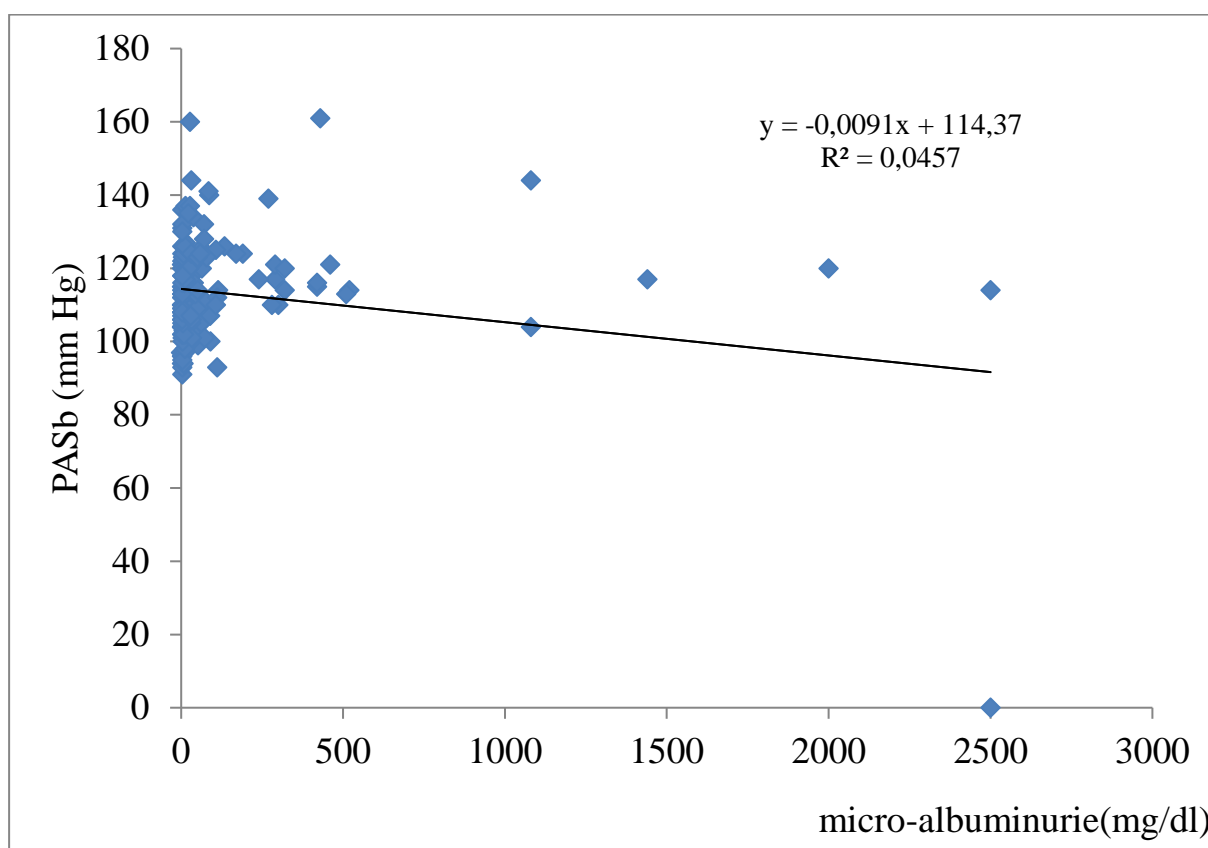


Figure 17 : Relation entre le micro-albuminurie et la pression artérielle systolique brachiale (PASb)

Nous avons observé une corrélation très bonne entre micro-albuminurie et la PASb

($P < 0,0001$ et $r = 0,2848$).

✓ Relation entre la PApulséeb et micro-albuminurie

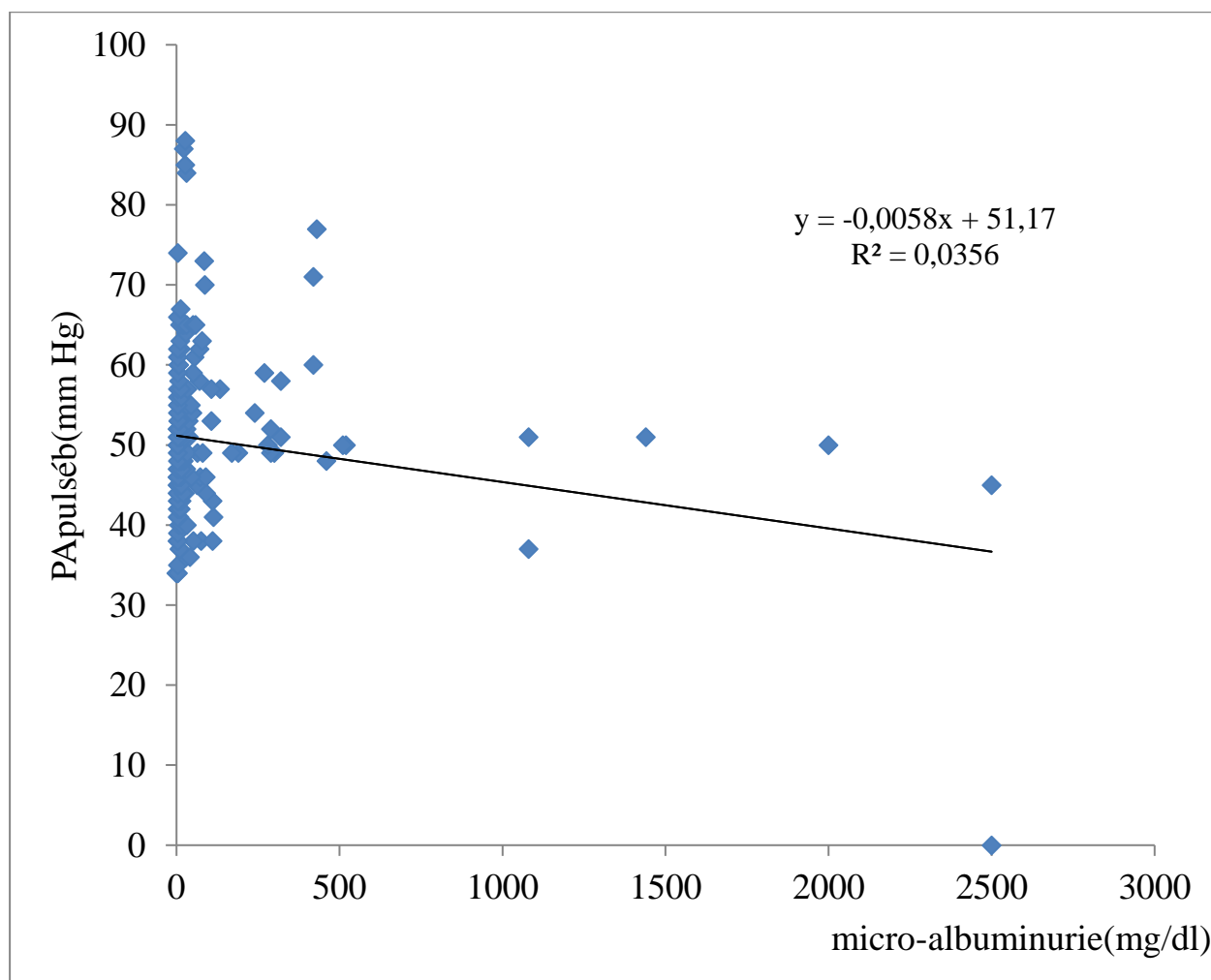


Figure 18 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression artérielle pulsée brachiale

La pression artérielle pulsée mesurée au niveau de l'artère brachiale (PApulséeb) a été positivement corrélée avec la micro-albuminurie de nos sujets ($P=0,0017$ et $r=0,2323$).

✓ **Relation entre la PADb et la micro-albuminurie**

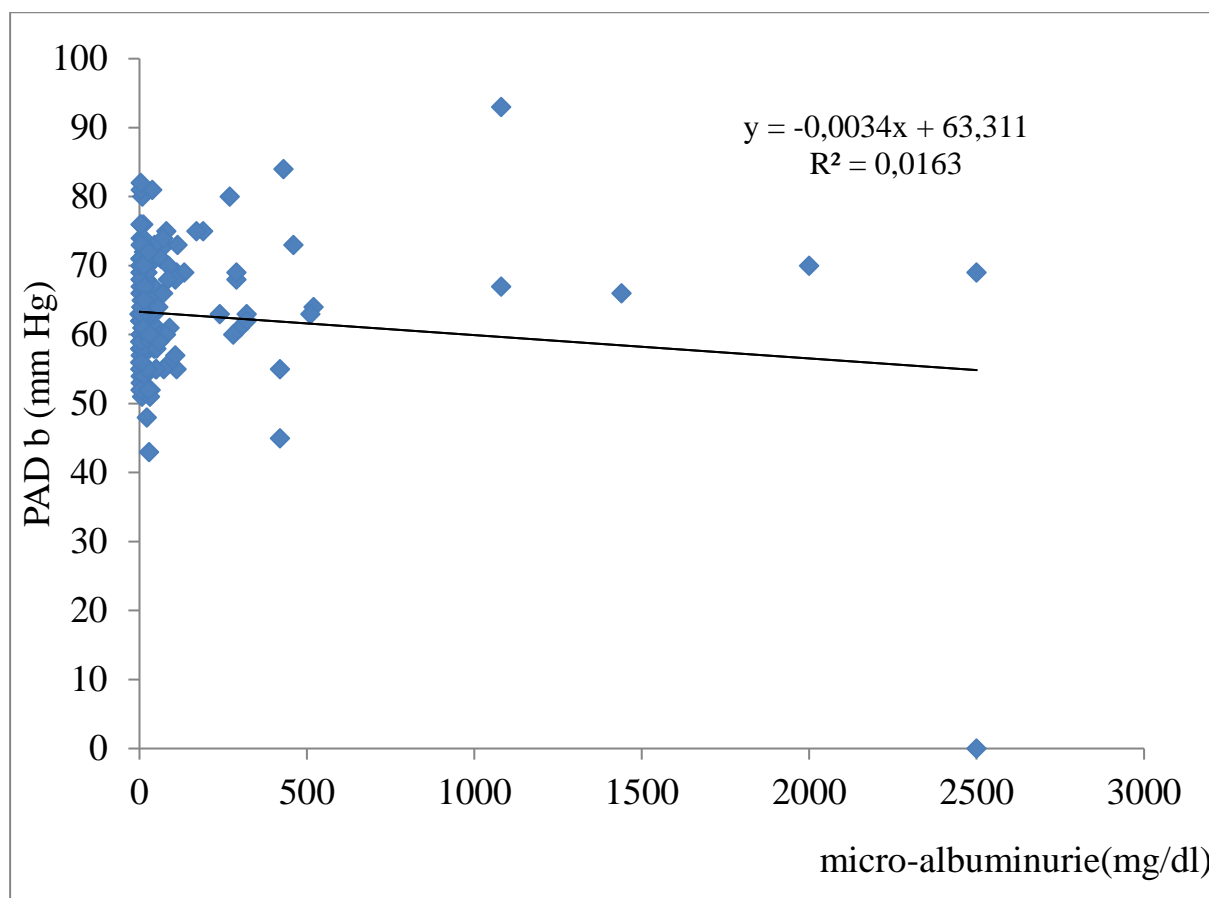


Figure 19 : Relation entre la micro-albuminurie et la pression artérielle diastolique brachiale

La micro-albuminurie et la PADb de nos sujets ont été corrélées ($p = 0,0285$ et $r = 0,1633$).

➤ **Relation entre l'albuminurie et les paramètres hématologiques**

✓ **Relation entre la micro-albuminurie et l'hémoglobine**

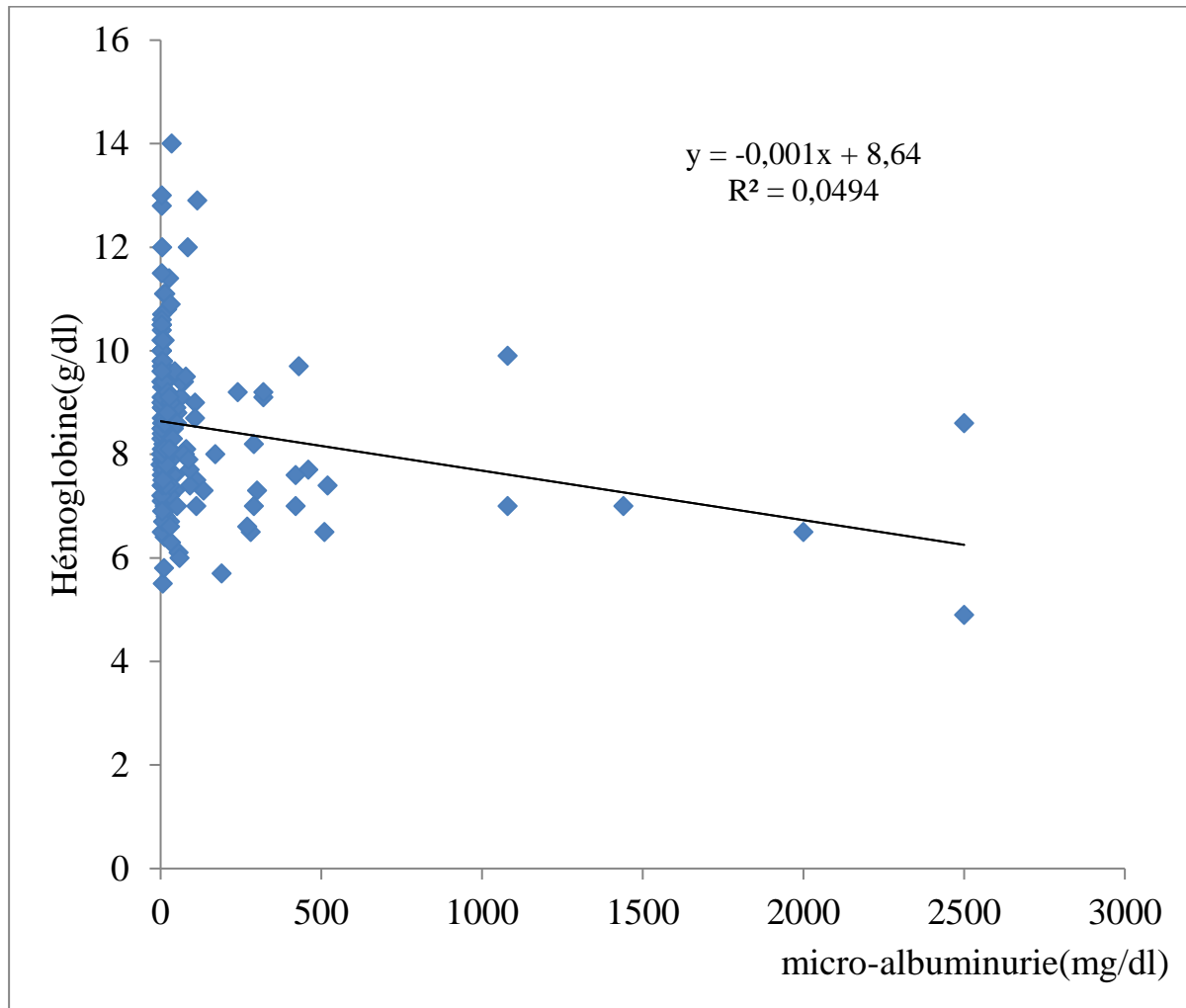


Figure 20 : Relation entre la micro-albuminurie et l'hémoglobine

Le taux de l'Hb des sujets drépanocytaires SS était significativement ($P < 0,0001$) et la corrélation n'était pas bonne ($r = -0,3071$) avec l'élimination rénale de l'albumine.

✓ **Relation entre les plaquettes et micro-albuminurie**

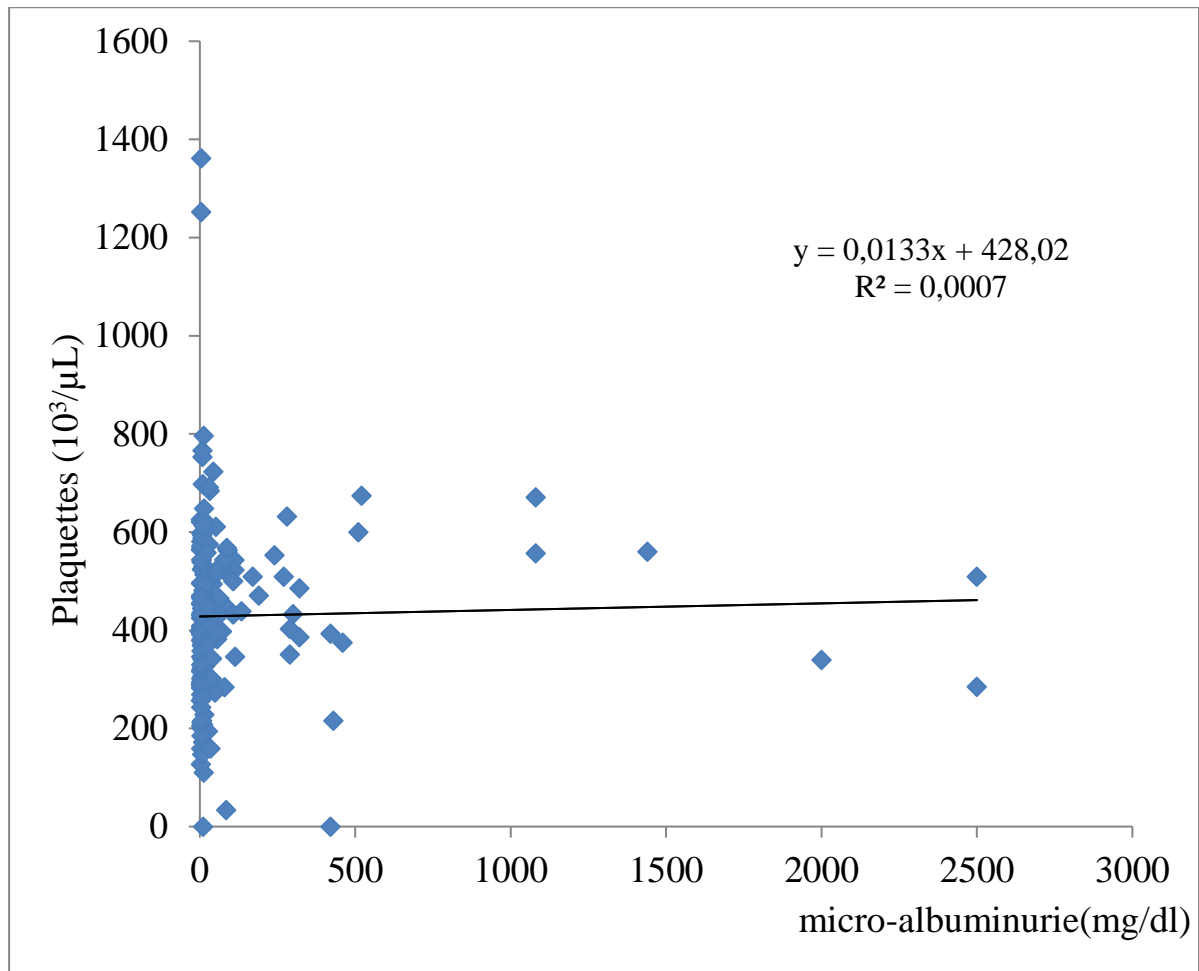


Figure 21 : Relation entre la micro-albuminurie et les plaquettes

Une tendance de corrélation ($p = 0,0903$) très bonne ($r = 0,1270$) entre la micro-albuminurie et le taux des plaquettes a été retrouvée chez nos sujets.

➤ **Relation entre l'albuminurie et les paramètres hémorhéologiques**

✓ **Relations entre la viscosité plasmatique et la micro-albuminurie**

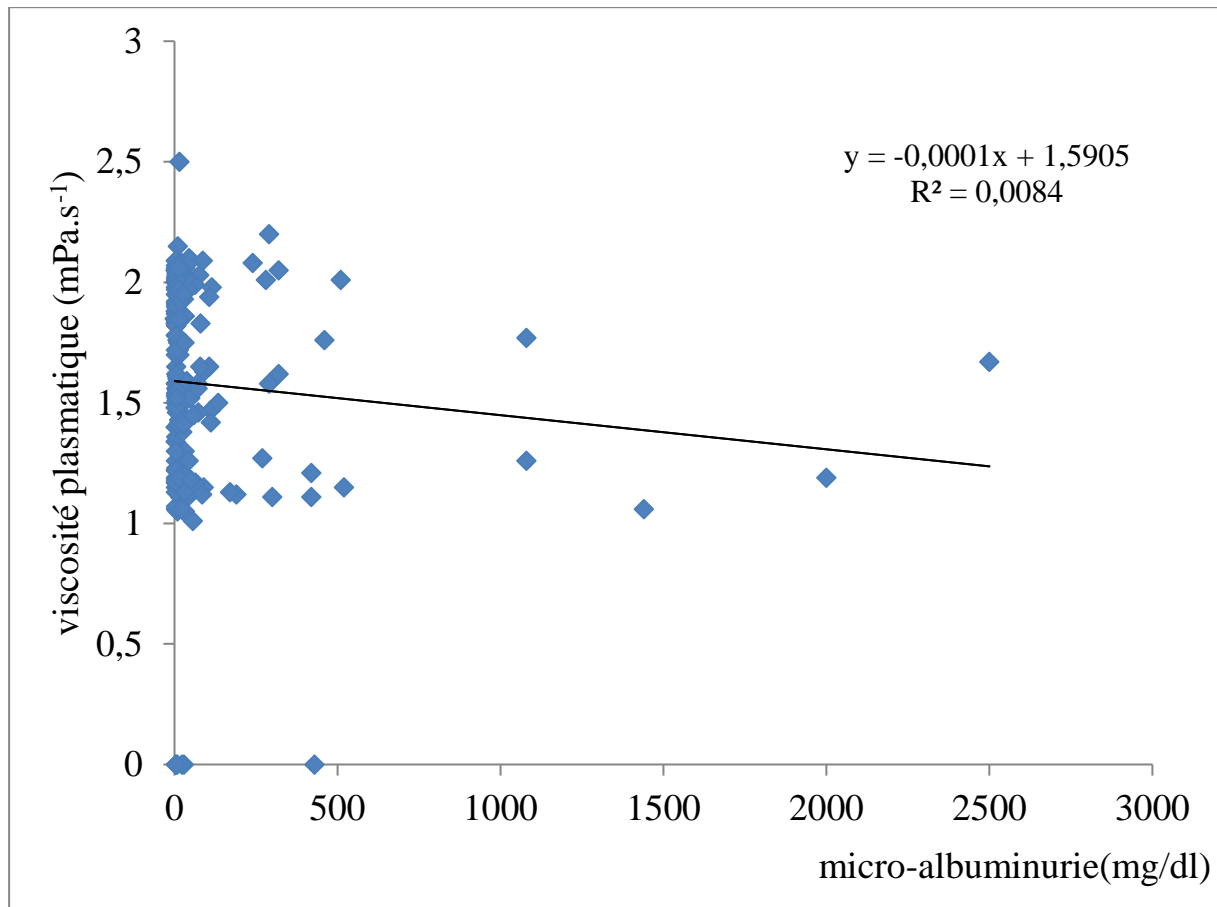


Figure 22 : Relation entre la micro-albuminurie et la viscosité plasmatique

Une tendance de corrélation bonne entre micro-albuminurie et la viscosité plasmatique a été observée chez notre population d'étude ($P=0,0950$ et $r= -0,12$).

2. Corrélation entre RAC et les autres paramètres

➤ Relation entre le RAC et les grandeurs cardiovasculaires :

Le rapport albuminurie/créatininurie (RAC) a été statistiquement corrélé avec les différentes pressions des artères brachiale et carotidienne (tableau II).

Tableau II : Corrélation entre le RAC et les différentes pressions artérielles mesurées.

RAC/ Paramètre	R (coefficient de corrélation)	P-value
RAC/ PAS c	0,2389	0,0015
RAC/ PAD	0,1742	0,02
RAC/PAMc	0,2409	0,0014
RAC/PApulsé c	0,1542	0,0422
RAC/PAS b	0,2808	0,0001
RAC/PAD b	0,1639	0,027
RAC/ PApulsée b	0,2172	0,034

PASb=pression artérielle systolique brachiale PADb=pression artérielle diastolique brachiale PApulsée= pression artérielle de pulsée brachiale PASc=pression artérielle systolique carotidienne PADc= pression artérielle diastolique carotidienne PAMc = pression artérielle moyenne carotidienne et le RAC= rapport micro-albuminurie / créatininurie.

➤ Relation entre RAC et les paramètres hémato-rhéologiques

Nous avons trouvé une corrélation positive entre RAC et certains paramètres hématologiques tels que le VGM ($p = 0,0139$; $r = 0,1826$), le taux des plaquettes ($p = 0,0266$; $r = 0,1657$) et l'Hb ($p = 0,0001$; $r = -0,3299$). Une tendance de corrélation entre RAC et la viscosité plasmatique a été aussi trouvée ($p = 0,09$; $r = -0,024$). Les résultats sont représentés dans le tableau IV.

Tableau III : corrélation entre RAC et les variables hémato-rhéologiques

Parametres	R (coefficient de corrélation)	P-value
RAC/Hb	-0,329	$P < 0,001$
RAC/ VGM	0,182	$P = 0,013$
RAC/ Plaquette	0,165	$P = 0,026$
RAC/Hématocrite	-0,87	$P = 0,603$
RAC/ η_b	-0,32	$P = 0,19$
RAC/ η_p	-0,024	$P = 0,09$

RAC : rapport albuminurie/créatininurie ; Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen. η_b : viscosité sanguine ; η_p : viscosité plasmatique.

3. Analyses multi-variées des déterminants de l'albuminurie

Les analyses multi-variées indiquent que le taux d'**Hb** ($p < 0,001$; $r^2 = 0,04$), la PAM carotidienne ($p < 0,05$; $r^2 = 0,056$) ainsi que la **η_p** ($p < 0,01$; $r^2 = 0,062$) étaient les facteurs impliqués dans l'albuminurie chez nos sujets.

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons trouvé des relations entre les variables hémolytiques et l'albuminurie. L'objectif principal de ces travaux était d'identifier parmi les variables généralement liées à l'anémie hémolytique de la drépanocytose celles qui étaient susceptibles d'être impliquées dans les mécanismes de survenue des altérations rénales. Au terme de notre étude, nous avons trouvé des liens entre certains indicateurs de l'anémie tels que les taux de l'Hct et de l'Hb, ainsi que la viscosité plasmatique et la protéinurie observée chez notre population d'étude. De plus, les grandeurs hémodynamiques comme les pressions des artères brachiales et carotidiennes ont été aussi en rapport avec la micro-albuminurie. Cependant, les analyses multi-variées indiquent que seuls le taux d'Hb ($p < 0,001$; $r^2 = 0,04$), la PAM carotidienne ($p < 0,05$; $r^2 = 0,056$) ainsi que la η_p ($p < 0,01$; $r^2 = 0,062$) étaient les facteurs impliqués dans l'albuminurie chez nos sujets.

I. Relations d'altération de la fonction rénale et anémie hémolytique

Nous avons trouvé dans ce travail des liens entre la micro-albuminurie et les paramètres hémolytiques. En effet, des corrélations entre la micro-albuminurie (MA) et certains produits de l'hémolyse ont été retrouvées. Le taux d'Hb et la MA ont été rapportés chez nos sujets. ($r=0,1863$ et $p=0,012$). Nos résultats confirment ceux de la littérature. En effet, Burney et coll. ont rapporté chez des enfants des liens entre la MA et le taux de l'Hb [74]. De plus ils ont indiqué que la diminution de l'Hb circulant et la présence d'hémoglobinurie étaient associées à une augmentation progressive de l'albuminurie [52].

L'anémie correspond à une diminution anormale de la concentration de l'hémoglobine dans le sang. La définition biologique d'une anémie est variable selon l'âge et le sexe. Ainsi, le seuil d'hémoglobine en grammes par décilitre (g/dl) est de 12,5 g/dl chez la femme non ménopausée (13 g/dl après ménopause), 13,5 g/dl chez l'homme, 12,5 g/dl après 80 ans. L'origine de l'anémie pourrait

être diverse et variée allant de causes inflammatoires, tumorales et/ou immunologiques etc. [82].

En ce qui concerne les mécanismes physiopathologiques, il existe principalement deux formes :

- la forme intra-tissulaire caractérisée par une lyse excessive des globules rouges par les macrophages au niveau de la rate ; il s'agit en général d'une exagération de l'hémolyse physiologique. Cette lyse dans les tissus favoriserait la libération de la bilirubine très lipophile dans le sang qui sera transportée majoritairement par l'albumine vers le foie d'où l'excrétion de la bilirubine sous forme conjuguée : urobilinogène.
- dans l'anémie hémolytique intravasculaire, les érythrocytes sont détruits dans la circulation sanguine et les constituants des globules rouges seront libérés dans le sang. La membrane du globule rouge se déverse dans l'écoulement sanguin, ce qui pourrait entraîner des processus de coagulation intravasculaire disséminé (CIVD) et/ou des thrombus.

Ces deux phénomènes découlant de la destruction de la membrane érythrocytaire pourraient entraîner rapidement des altérations des fonctions de la filtration et/de réabsorption du rein. Quant au contenu du GR c'est-à-dire l'hémoglobine, elle aura trois destinées différentes. En effet l'hémoglobine peut se fixer avec les protéines sériques de transport c'est-à-dire l'haptoglobine et/ou l'albumine pour donner haptohémoglobine ou méthémalbumine respectivement. L'exposition de l'organisme à ces deux néo- produits pourrait entraîner des troubles de la fonction rénale qui portent essentiellement sur les rôles des tubules rénaux [6]. L'hémoglobine libérée dans le plasma pourrait aussi diminuer la biodisponibilité du monoxyde azote (NO) ; ce qui pourrait entraîner des conséquences vasoconstrictrices sur les artères y compris celles du rein. L'effet délétère de la vasoconstriction artérielle sur la filtration glomérulaire a été largement décrit dans la littérature [7]. L'augmentation du taux des corps intra-cytoplasmiques tels que la lactico-déshydrogénase (LDH) et l'ion potassium pourraient altérer aussi les

fonctions glomérulaires et tubulaires [7, 82]. La simple augmentation de l'hémoglobinémie induite par la destruction excessive des globules rouges serait un facteur d'altération de la filtration glomérulaire.

II. Fonction rénale, hémolyse et drépanocytose

Notre étude a révélé que 24 % de nos sujets drépanocytaires SS avaient une fonction rénale altérée marquée par une micro-albuminurie (RAC compris entre 3-30 mg/mmol) et 9% présentaient une macro-albuminurie c'est-à-dire un RAC supérieur à 30 mg/mmol. De plus, nous avons trouvé des corrélations significatives entre certains marqueurs de l'hémolyse et l'atteinte rénale de nos sujets. Les analyses multi-variées indiquent que le taux d'Hb ($p < 0,001$; $r^2 = 0,04$), la PAM carotidienne ($p < 0,05$; $r^2 = 0,056$) ainsi que la ηp ($p < 0,01$; $r^2 = 0,062$) étaient les seuls facteurs impliqués dans l'albuminurie chez nos sujets drépanocytaires SS. Nos résultats vont dans le même sens que ceux antérieurement décrits. En effet, des auteurs avaient déjà rapporté que la progression de la néphropathie drépanocytaire vers l'insuffisance rénale terminale peut être retardée par un simple contrôle adéquat de la pression artérielle ainsi qu'un traitement de l'anémie par l'érythropoïétine [2]. Or, les sujets drépanocytaires homozygote SS sont très souvent caractérisés par un état d'anémie hémolytique chronique qui serait à l'origine des basses pressions artérielles observées chez cette population [2, 53]. La lyse des produits érythrocytaires pourrait être aussi source d'augmentation de la viscosité plasmatique par augmentation des protéines plasmatiques circulantes. Et la relation trouvée entre la viscosité plasmatique et la MA indiquerait que toute diminution de la viscosité plasmatique serait associée à une augmentation de l'élimination rénale des protéines plasmatiques. De plus sur le plan hémodynamique, toute élévation des pressions artérielles surtout au niveau carotidien au-delà de leurs valeurs de base pourrait être considérée comme un risque de survenue des altérations de la fonction rénale. Les sujets atteints de la

maladie drépanocytaire SS présentent souvent des taux d'hématocrite et hémoglobine bas. Cependant, nos résultats montrent que l'augmentation de l'hémoglobine circulante serait corrélée à une baisse de la micro-albuminurie. Fort de ce constat, nous suggérons des modalités de traitement antianémique et/ou anti-falciformation des globules rouges pour prévenir/améliorer les anomalies des fonctions glomérulaires chez cette population.

CONCLUSION

La drépanocytose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive caractérisée par la présence dans le sang d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S. Il s'agit d'une affection particulièrement fréquente dans la race noire, mais non exclusive à celle-ci puisqu'elle se retrouve dans la péninsule arabe et le bassin méditerranéen.

En Afrique, de par sa fréquence et sa gravité, elle représente un problème de santé publique majeur.

L'hémoglobine S induit une falciformation des hématies à partir de laquelle découlent de nombreuses modifications circulatoires du sang. Les modifications rhéologiques induites par la falciformation des drépanocytes sont à l'origine des manifestations vaso-occlusives et hémolytiques qui altèrent progressivement la fonction rénale. Ainsi, la drépanocytose est parfois associée à des atteintes rénales. Parmi ces manifestations rénales nous pouvons citer des manifestations fonctionnelles et organiques.

En Afrique noire, beaucoup de travaux portant sur les manifestations et /ou les conséquences rénales liées à la drépanocytose ont été réalisés au cours de ces dernières années. Cependant, rares sont les études qui s'intéressent aux mécanismes physiopathologiques des complications rénales liées à la maladie drépanocytaire.

L'objectif de notre travail était d'étudier la possible relation qui existe entre les variables hémolytiques et l'albuminurie chez les sujets drépanocytaires et de déterminer éventuellement les paramètres susceptibles d'être impliqués dans la survenue des altérations rénales.

Pour atteindre cet objectif, nous avons effectué une étude expérimentale transversale, descriptive qui a porté sur 182 patients drépanocytaires homozygotes SS adultes, recrutés au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Dakar. Nous avons évalué chez notre population d'étude, les paramètres

anthropométriques (âge, poids, taille et indice de masse corporelle), les pressions artérielles systoliques (PAS), diastoliques (PAD), moyennes (PAM) et pulsées (PAp) au niveau des artères brachiale (PAb) et carotidienne (PAc). Des prélèvements sanguins pour la mesure des paramètres hématologiques (hémoglobine, VGM, les leucocytes et les plaquettes), hémorhéologiques (viscosité sanguine, viscosité plasmatique, hématocrite) ont été également réalisés. La fonction rénale de nos sujets a été évaluée par le rapport albuminurie/créatininurie (RAC) des urines fraîchement collectées.

Nos résultats ont montré que nos sujets étaient âgés en moyenne de $23,43 \pm 8,25$ ans, pesant $50,19 \pm 11,24$ kg pour une taille moyenne de $169,13 \pm 10,3$ cm.

Parmi les 182 patients étudiés, 67 % présentaient une albuminurie normale (RAC < 3mg/mmol). La micro-albuminurie (RAC entre 3 -30mg/mmol) a été retrouvée chez 24% et 9% de notre population d'étude avaient une macro-albuminurie (RAC > 30mg/mmol).

Concernant l'étude des facteurs déterminants dans l'albuminurie chez nos sujets, nos résultats ont révélé que les paramètres hématologiques tels que le taux d'hémoglobine (Hb), la viscosité plasmatique (η_p) ainsi que les pressions artérielles brachiales et carotidiennes ont été corrélées à la micro-albuminurie (MA) et au RAC. Cependant, les analyses multi-variées ont indiqué que le taux d'Hb ($p < 0,001$; $r^2 = 0,04$), la PAM carotidienne ($p < 0,05$; $r^2 = 0,056$) ainsi que la η_p ($p < 0,01$; $r^2 = 0,062$) étaient les seuls facteurs susceptibles d'être impliqués dans l'excrétion rénale de l'albumine chez nos sujets drépanocytaires SS.

Au vu de nos résultats, nous formulons deux (2) recommandations dans le but d'améliorer la prise en charge des individus souffrant de cette pathologie génétique et héréditaire.

- Premièrement d'instaurer un suivi régulier des paramètres hématologiques chez tout patient drépanocytaire afin d'éviter les perturbations de ces

grandeurs qui pourraient être des facteurs d'installation et/ou d'aggravation des altérations rénales.

- Deuxièmement, de mettre un traitement anti-anémique et/ou anti-falciformation chez tout sujet drépanocytaire pour prévenir et/ou améliorer les anomalies des fonctions glomérulaires chez les drépanocytaires SS.

REFERENCES

1. Arnal C, Girot R.

Drépanocytose chez l'adulte.

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

2. Ataga KI, Orringer EP.

Renal abnormalities in sickle cell disease.

Am J Hematol. 2001 Jan; 66(1): 68- 9.

**3. Ataga KI, Brittain JE, Moore D, Jones S K , Hulkower B, Strayhorn D ,
Adam S, Edding-Lallinger R, Nachman P, Orringer EP.**

Urinary albumin excretion is associated with pulmonary hypertension in sickle
cell disease: potential role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1,

Eur J Haematol (May 14 2010) [Epub ahead of print].page, numero

4. Aubry P, Touze J E.

Double hétérozygotisme SC avec ostéonécrose .Cas clinique en Médecine

Tropicale. La Duraulie édit. 1990, pp.184-185.

5. Bah TM.

Prise en charge des crises vaso-occlusives des drépanocytaires aux urgences
pédiatriques du CHU de Poitiers: à propos de 35 cas.

Thèse pharmacie N°49.

6. Ballas SK, Smith E.

Red blood cell changes during the evolution of the sickle cell painful crisis.

Blood. 1992;79:2154-63.

7. Ballas SK.

Sickle cell disease: clinical management.

Bailliere's clinical haematology. 1998;11:185-214.

8. Banerjee T, Kuypers FA.

Reactive oxygen species and phosphatidylserine externalization in murine sickle red cells.

Br J Haematol, 124:391-402(2004).

9. Barabino GA, Platt MO, Kaul DK.

Sickle cell biomechanics. *Ann Rev Biomed Eng*.2010 12: 345-67.

10. Baskurt OK, Meiselman HJ.

Red blood cell "aggregability". *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2009; 43: 353-4.

11.Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, et al.

New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2009;42(2):75-97.

PubMed PMID: 19433882.

12. Bauer TW, Moore GW, Hutchins GM.

The liver in sickle cell disease. A clinicopathologic study of 70 patients.

Am J Med,69: 833-7 (1980).

13.Beauvais P.

Drépanocytose expansion scientifique française 1981,98.616-15- BEA

14.Becker AM.

Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom.

Pediatr Nephrol 2011; 26 (12):2099–109.

**15.Becton LJ, Kalpatthi RV, Rackoff E, Disco D, Orak JK, Jackson SM ,
Shatat IF.**

Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease, *Pediatr Nephrol* 25 (2010) 1505–1511.

16.Begue. P, Castello-Herbreteau B.

La drépanocytose de l'enfant à l'adolescent. Prise en charge en 2001

Bull Soc Pathol. Exot, 2001 ; 94, 2 ; 85-89.

17.Belcher JD, Beckman JD, Balla G, Balla J, Vercellotti G.

Heme degradation and vascular injury.

Antioxid Redox Signal. 2010;12: 233-48.

**18. Brandao M, Fontes A, Barjas-Castro M, Barbosa L, Costa FF, Cesar C,
Saad S.**

Optical tweezers for measuring red blood cell elasticity: application to the study of drug response in sickle cell disease.

European journal of haematology. 2003;70:207-11.

19.Bruno D, Wigfall DR, Zimmerman SA, Rosoff P, Wiener JS.

Genitourinary complications of sickle cell disease.

J Urol. 2001; 166: 803-11.

20.Cabannes R, Sangare A, Garniers A.

Physiopathologie de la drépanocytose.

Méd. D'Afr. Noire 1981, 2(5) : 7-14. 18

21.Charbonney E, Terretaz N, Vuillemer J et Lambert F.

Drépanocytose : syndro ; e thoracique aigu et detresse respiratoire. De la physiopathologie au traitement.

Revue Médicale suisse 2006. 28 (12): 1815-1826.

22.Chies J.A, Hutz MH.

High frequency of the CCR5 delta 32 variant among from an admixed Brazilian population with sickle cell anemia.

Braz J Med Biol Res 36:71-75, 2003.

23.Chien S, Usami S, Bertles JF.

Anormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. J Clin Invest, 49: 623-34(1970).

24.Clark M R, Mohandas N, Shohet S B.

Deformability of oxygenated irreversibly sickled cells.

J Clin. Invest, 65: 189-96 (1980).

25.Connes P, Tripette J, Mukisi-Mukaza M, Baskurt OK, Toth K, Meiselman HJ et al.

Relationships between hemodynamic, hemorheological and metabolic responses during exercise.

Biorheology. 2009;46(2):133-43. PubMed PMID: 19458416.

26.Conran N, Costa FF.

Hemoglobin disorders and endothelial cell interactions,
Clin Biochem, 42:1824-38(2009).

27.Cook JE, Meyer J.

Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cells
and chronic leg ulcer. Archives of Internal Medicine. 1915; 16: 644.

**28.De jong PE, De jong-van den berg LTW, Sewrajsingh GS, Schoouten H,
Donker AJM, Statius van Eps Lw.**

Beta-2 microglobulin in sickle cell anemia: evidence of increased tubular
reabsorption.
Nephron. 1981; 29: 138-41.

29.Dharnidharka VR, Dabbagh S, Atiyeh B, Simpson P, Sarnaik S.

Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease.
Pediatr Nephrol. 1998; 12(6): 475-8.

**30.Diagne I, N.D.R.Diagne-Gueye N.D.R, Signate-Sy H, Camara B, Lopez-
Sall PH, Diack- M'baye A, Sarr M. Ba M, Sow H.D, Kuakuvi N.**

Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : expérience de
la cohorte de l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar.
Med .Trop 2003; 63: 513-520.

31.Dickerhoff R, von Ruecker A.

Manifestations of sickle-cell disease in adolescents and young adults.
Clinical aspects and therapy references. Klin Paediatr 1998; 210 : 10-6

32. Diop S, Mokono SO, Ndiaye M, Touré-Fall AO, Thiam D, Diakhaté L. La drépanocytose homozygote après l'âge de 20 ans: suivi d'une cohort de 108 patients au CHU de Dakar.

La revue de médecine interne 2003 ; 24(11) :711-715.

33. Doppelt E, De La Rocque F, Morriet Y.

L'ostéomyélite chez le drépanocytaire. Journal 2003, 24 : 337-34.

34. Duvic C, Bordie N L, Hertig A, Ridet C, Didelot F, Herody M, et al.

Macroscopic hematuria associated with sickle cell anemia trait: report of ten cases. Rev Med Interne 2002; 23 (8):690-5.

35. Eaton WA, Hofrichter J.

Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. Blood. 1987 ;70(5):1245-66.

36. Elion J, Laurance S, Lapoumeroulie C.

[Pathophysiology of sickle cell disease]. Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial. 2010 Dec;70(5-6):454-8. PubMed PMID: 21520646.

37. Eloundou C O .

Prise en charge de la crise douloureuse drépanocytaire selon les critères de L'OMS. Une étude en milieu hospitalier pédiatrique à Libreville.

Thèse méd. Bamako : 02-M-32.

38. Emmel VA.

A study of the erythrocyte in a case of severe anaemia with elongated and sickle shaped red blood cells.

Arch Indem Med 1927;20:586-598.

39.Enrico M. Novelli¹, Mariana Hildesheim, Caterina Rosano, Rebecca Vanderpoo, Marc Simon, Gregory J. Kato¹, Mark T. Gladwin

Elevated Pulse Pressure is Associated with Hemolysis, Proteinuria and Chronic Kidney Disease in Sickle Cell Disease.

Journal.pone.0114309 December 5, 2014.

40.Evans E, Mohandas N, Leung A.

Static and dynamic rigidities of normal and sickle erythrocytes. Major influence of cell hemoglobin concentration. The Journal of clinical investigation. 1984 Feb;73(2):477-88.

41.Fabry ME, Rajanaygam V, Factor S M,Gore J, Sylla M, Nagel RL.

Demonstration of sickle cells in vivo: a distinct role for deformable sickle cell discocytes.

Blood, 79: 1602-11(1992).

42.Fadok. VA, Bratton DL. Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RA, Henson PM.

A receptor for phosphatidylserine. Specific clearance of apoptotic cells.

NATURE 2000; 405:85-90.

43.Fåhræus R, Lindqvist T.

The viscosity of the blood in narrow capillary tubes.

American Journal of Physiology--Legacy Content. 1931;96:562-8.

44.Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC.

Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme.

N Engl J Med 1992;326(14):910–5.

45.Foller M, Huber S M , Lang F.

Erythrocyte programmed cell death.

IUBMB Life. 2008; 60:661-8

46.Galactéros F.

Drépanocytose : physiopathologie et diagnostique.

Rev Prat , 2004 ; 54(6) : 1534-1540.

47.Galactéros F.

Bases anatomiques et physiologiques des altérations rénales chez les patients atteints des syndromes drépanocytaires et porteurs du trait.

Bull Europ Physiopath Resp. 1983 ;19 :351-5.

48.Gaye ayin'jomo M.

Contribution à l'étude médico-sociale de la drépanocytose en milieu scolaire sénégalais.

Thèse médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar 1986.

49.Gdadoe A.D, Kambatibe N, Bakonde B, Assimadi J.K, Kessie K .

Attitudes thérapeutiques chez le drépanocytaire en phase critique et inter critique au Togo.

Méd. d'Afrique Noire : 1998,45 (3).

50.Girot R.

Thalassémie, drépanocytose : Physiopathologie et diagnostic

Rev. Prat., 1999, 49 : 667-674.

51.Gladwin MT, Vichinsky E.

Pulmonary complications of sickle cell disease. The New England journal of medicine. 2008 Nov 20; 359 (21):2254-65.

PubMed PMID: 19020327.

52.Gladwin MT, Kanias T, Kim-Shapiro DB.

Hemolysis and cell-free hemoglobin drive an intrinsic mechanism for human disease.

J Clin Invest. 2012; 122:1205–1208. [PubMed: 22446184]

53.Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL.

Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency.

Am J Hematol 2007;83:15-8.

54.Guasch A. J. Navarrete, K. Nass, C.F. Zayas.

Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure,

J Am Soc Nephrol. 2006;17 : 2228–2235.

55.Gulbis B, Tshilolo L, Cotton F, *et al.*

Newborn screening for haemoglobinopathies: the Brussels experience.

J Med Screen 1999 ; 6 : 11-5

56.Gurkan S, Scarponi KJ, Hotchkiss H, Savage B, Drachtman R.

Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia.

Pediatr Nephrol 2010;25: 2123-7.

57.Hannedouche T.

Néphropathie glomérulaire.

[http://www NephroHus.org](http://www.NephroHus.org)

58.Haymann JP, Stankovic K, Lévy P, Avellino V, Tharaux PL, Letavernier E, Grateau G, Baud L, Girot R, Lionnet F.

Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature,

Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:756–761.

59.Hebbel RP, Miller WJ.

Phagocytosis of sickle erythrocytes: immunologic and oxidative determinants of hemolytic anemia.

Blood.1984; 64:733-41.

60.Itoh T, Chien S, Usami S.

Effects of hemoglobin concentration on deformability of individual sickle cells after deoxygenation.

Blood.1995; 85: 2245-53.

61.Kato GJ, Gladwin, MT, Steinberg M.H.

Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes,

Blood Reviews.2007; 21:37–47.

62.Kaul DK, Fabry ME.

In vivo studies of sickle red blood cells.

Microcirculation. 2004; 11:153-65.

63.Kaul DK, Fabry ME, Windisch P, Baez S, Nagel RL.

Erythrocytes in sickle cell anemia are heterogeneous in their rheological and hemodynamic characteristics.

J Clin Invest 1983; 72:22-31.

64.Kaul DK, Fabry ME, Nagel RL.

Microvascular sites and characteristics of sickle cell adhesion to vascular endothelium in shear flow conditions: pathophysiological implications.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1989; 86: 3356-60.

65. Kaul DK, Liu XD, Zhang X, Ma L, Hsia CJ, Nagel RL.

Inhibition of sickle red cell adhesion and vasoocclusion in the microcirculation by antioxidants.

American journal of physiology Heart and circulatory physiology.
2006;291:H167-75.

66.Krajewski M L, Hsu L, Gladwin M T.

The proverbial chicken or the egg? Dissection of the role of cell-free hemoglobin versus reactive oxygen species in sickle cell pathophysiology.

Am J Physiol Heart Circ Physiol.2008; 295:H4-7.

67.Kriz W, Lever A F.

Renal countercurrent mechanisms: structure and function.

Am Heartf.1969; 78:101—118.

68.Labie D.

Genetic aspects of sickle cell anemia.

Rev. Prat. Oct 1992, 1, 42(15) : 1879-1884.

69.Laine A.

La drépanocytose. Refards croisés sur une maladie orpheline.

Ed Karthala Paris, 2004, p8.

70.Lionnet F, Stankovic K, Girot R.

Drépanocytose de l'adulte.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-006-D-16, 2009.

71.Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, Avellino V, Grateau G, Girot R, Haymann J-P.

Hemoglobin SC disease complications: a clinical study of 179 cases.

Haematologica. 2012;97:1136-41.

72.Lipowsky HH.

Microvascular rheology and hemodynamics.

Microcirculation. 2005; 12: 5-15.

73.Ludovic Baene.

La drépanocytose: février 2002 www.caducee

74.McBurney PG, Hanevold CD, Hernandez CM, Waller JL, McKie KM.

Risk factors for microalbuminuria in children with sickle cell anemia.

J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:473-7.

75.Morris C.R.

Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia,

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;177–185.

76.Moudgil A, Kamil ES.

Protracted, gross hematuria in sickle cell trait: response to multiple doses of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin.

Pediatr Nephrol 1996;10(2):210–2.

77.Neel JV.

The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease.

M edicine 1949; 26: 115-153.

78.Nur E, Biemond BJ, Otten HM, Brandjes DP, Schnog JJ.

Oxidative stress in sickle cell disease; pathophysiology and potential implications for disease management.

Am J Hematol. 2011 ; 86: 484-9.

79.OMS

Drépanocytose 59^{ème} assemblée mondiale de la santé-point 11,4 de l'ordre du jour provisoire 2006. WHA59.20

80.Palmer AJ, Valentine WJ, Tucker DM *et al.*

A french costconsequence analysis of the renoprotective benefits of irbesartan in patients with type 2 diabetes and hypertension.

Curr Med Res Opin 2006 ; 22 : 2095-100.

81.Pardo V, Strauss J, Kramer H, Ozawa T, McIntosh RM.

Nephropathy associated with sickle cell anemia : an autologous immune complex nephritis. II Clinicopathologic study of seven patients,:

Am J Med. 1975 Nov; 59 (5): 650-9.

82.Par Wal Fadjiri (Dakar) 28 janvier 2004 publie sur ufctogo.com le 1^{er} février 2004.

Traitement de la drépanocytose : La thérapie génique pour guérir les drépanocytaires.

<http://www.ufctogo.com/article.php3?id=263>

83.Pascal Nguyen.

Société française d'hémoglobine , assurance maladie

84.Pereira MM, Corrons JL.

Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain.

J Clin Pathol 2009 ; 62 (1) : 22-5.

85.Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves JW, Hill MN et al.

Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee.

Journal of clinical hypertension. 2005 Feb;7(2):102-9. PubMed PMID: 15722655.

86.Powars DR, Elliot-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM et al.

Chronic renal failure in sickle cell disease: Risk factors, clinical course, and mortality.

Ann Intern Med 1991; 115 (8):614–20.

87.Rahimy M.C.

Problems associated with blood transfusion in children with sickle cell disease in Africa.

Arch. Pediatr 12: 802-804, 2005.

88.Saborio P, Scheinman JI.

Sickle cell nephropathy.

J Am Soc Nephrol 1999;10(1):187–92.

89.Sesso R, Almeida MA, Figueiredo MS, Bordin JO.

Renal dysfunction in patients with sickle cell anemia or sickle cell trait.

Braz J Med Biol Res. 1998 Oct; 31 (10): 1257-62.

90.Sevick EM, Jain RK.

Viscous resistance to blood flow in solid tumors: effect of hematocrit on intratumor blood viscosity.

Cancer research. 1989;49:3513-9.

91.Streetly A, Latinovic R, Hall K *et al.*

Implementation of universal newborn bloodspotscreening for sickle-cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005–7.

J Clin Pathol 2009; 62: 26–30.

92.Steinberg MH, Barton F, Castro O.

Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment.

JAMA 2003; 289: 1645-1651.

93.Tripette J, Alexy T, Hardy-Dessources M-D, Mougenel D, Beltan E, Chalabi T , Chout R ,Etienne-Julan M, Hue O, Meiselman HJ, Connes P.

Red blood cell aggregation, aggregate strength and oxygen transport potential of blood are abnormal in both homozygous sickle cell anemia and sickle-hemoglobin C disease.

Haematologica, 94: 1060-5 (2009)

94.Washburn R.

Peculiar Elongated and Sickle-Shaped Red Blood Corpuscles in a Case of Severe Anemia.

Medical Semi-Monthly. 1911; 15:3.

95.Weartherall DJ, Clegg JB.

Inherited hemoglobin disorders: an increasing global health problem.

Bull WHO 2000; 79: 704-712.

96.Wesson ED.

The initiation and progression of sickle cell nephropathy.

Kidney Intern. 2002; 61: 2277-86.

97.Wood KC, Hebbel R P, Granger DN.

Endothelial cell NADPH oxidase mediates the cerebral microvascular dysfunction in sickle cell transgenic mice.

FASEB J, 19: 989-91(2005).

98.Zadeii G, Lohr JW.

Renal papillary necrosis in a patient with sickle cell trait.

J Am Soc Nephrol 1997; 8 (6):1034–9.

99.[http:// www.orpha.net/data/patho/fr/fr-drépanocy.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/fr/fr-drépanocy.pdf). (Consulté le 14/06/2012 à 13H)

100. <https://fr.m.wikipedia.org> (Consulté le 26 février à 17h)

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 ce 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 sante 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 de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Et par délégation

Le doyen