

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



Aynina CISSE
Pharmacien-Biologiste

ANNEE : 2011



N° 31

Variations de paramètres hématologiques et lipidiques au cours de la drépanocytose

THESE

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTORAT EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)**

**PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 06 Avril 2011**

PAR

Fatou Gueye Tall

Née le 26 Août 1982 à Kaolack (SENEGAL)

Ancien interne des hôpitaux de Dakar

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT:

M. Aynina Cissé : Professeur

Membres :

M Ibrahima Diagne : Maître de Conférences Agrégé

Mme Philomène Lopez-Sall : Maître de Conférences Agrégé

M Alassane Diatta : Maître de Conférences Agrégé

Co-directeurs de thèse:

Mme Philomène Lopez-Sall : Maître de Conférences Agrégé

M Aynina Cissé : Professeur

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

MEDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO - STOMATOLOGIE

DECANAT & DIRECTION

DOYEN

M. ABDARAHMANE DIA

PREMIER ASSESSEUR

AMADOU DIOUF

DEUXIEME ASSESSEUR

M. MALICK SEMBENE

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

M. SEYBATOU MAGATTE NDAW

DAKAR, LE 07 FEVRIER 2011

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2010-2011

I. MEDECINE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	-	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA		Pédiatrie
M. Mamadou	BA		Urologie
M. Serigne Abdou	BA		Cardiologie
M. Moussa	BADIANE		Radiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE		Neurochirurgie
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE		Gynécologie-Obstétrique
M. Fallou	CISSE		Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE		Bactériologie-Virologie
§ M. Jean Marie	DANGOU		Anatomie et Cytologie Patho.
M. Abdarahmane	DIA		Anatomie-Chirurgie Générale
Mme Anta TAL	DIA		Médecine Préventive
M. Baye Assane	DIAGNE		Urologie
*M. Mame Thierno	DIENG		Dermatologie
M. Amadou Gallo	DIOP		Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP		Maladies Infectieuses
*M. EL Hadj Malick	DIOP		O-R-L
Mme Thérèse MOREIRA	DIOP		Médecine Interne
M. Alassane	DIOUF		Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar	DIOUF		Néphrologie
M. Raymond	DIOUF		O.R.L
M. Souvasin	DIOUF		Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar	FALL		Chirurgie Générale
M. Ibrahima	FALL		Chirurgie Pédiatrique
Mme Sylvie SECK	GASSAMA		Biophysique
Mme Gisèle WOTO	GAYE		Anatomie Pathologique
M. Oumar	GAYE		Parasitologie
§ M. Lamine	GUEYE		Physiologie
M. Momar	GUEYE		Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye	GUEYE		Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE		Pneumophtisiologie
+*M. Mamadou Mourtalla	KA		Médecine Interne
M. Abdoul	KANE		Cardiologie
M. Assane	KANE		Dermatologie
M. Victorino	MENDES		Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU		Gynécologie-Obstétrique
M. Abdoulaye	NDIAYE		Anatomie-Orthopédie-Trauma
*M. Madoune Robert	NDIAYE		Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE		Chirurgie Thoracique&Cardio-vasculaire
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE		Neurologie
*M. Abdou	NIANG		CM / Néphrologie
Mme Mbayang NDIAYE	NIANG		Physiologie
M. Issa	NDIAYE		O.R.L

M. Ousmane		NDIAYE	Pédiatrie
M. Papa Amadou		NDIAYE	Ophthalmologie
M. Alain Khassim		NDOYE	Urologie
*M. Mamadou		NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssoupha		SAKHO	Neurochirurgie
M. Mohamadou Guélaye		SALL	Pédiatrie
M. Niama	DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abdoulaye		SAMB	Physiologie
M. Mamadou		SARR	Pédiatrie
M. Moustapha		SARR	Cardiologie
§Mme Awa Marie	COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Seydina Issa Laye		SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. EL Hassane		SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme
			Nutrition-Diabétologie
M. Cheickna		SYLLA	Urologie
*M. Masserigne		SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Ahmad Iyane		SOW	Bactériologie-Virologie
M. Housseyn Dembel		SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine		SOW	Médecine Légale
*M. Papa Salif		SOW	Maladies Infectieuses
Mme.Haby	SIGNATE	SY	Pédiatrie
M. Mouhamadou Habib		SY	Orthopédie-Traumatologie
*M. Cheikh Tidiane		TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa		TOURE	Biochimie Médicale

+ Disponibilité

* Associé

§ Détachement

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mme Mariame GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neurochirurgie
M. Mamadou Diarra	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
+ *M. Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
M. Bay Karim	DIALLO	O.R.L.
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
*+M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
M. Maboury	DIAO	Cardiologie
M. Alassane	DIATTA	Biochimie Médicale
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
M. Madieng	DIENG	Chirurgie Générale
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne
M. Saliou	DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna	DIOP	Radiologie
Mme. Elisabeth	DIOUF	Anesthésiologie-
Réanimation		
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
Mme Awa Oumar TOURE	FALL	Hématologie Clinique
M. Pape Ahmed	FALL	Urologie
§ Mme. Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
M. Oumar	KANE	Anesthésie-Réanimation
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	Hépatologie / Gastro-Entérologie
§ M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
*M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Gabriel	NGOM	Chirurgie Pédiatrique
M. El Hadji	NIANG	Radiologie
Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye	POUYE	CM / Médecine Interne
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L.
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie

+ Disponibilité

* Associé

§ Détachement

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mme Mariame GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neurochirurgie
M. Mamadou Diarrah	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
+ *M. Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
M. Bay Karim	DIALLO	O.R.L
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
*+M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
M. Maboury	DIAO	Cardiologie
M. Alassane	DIATTA	Biochimie Médicale
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
M. Madieng	DIENG	Chirurgie Générale
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne
M. Saliou	DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna	DIOP	Radiologie
Mme. Elisabeth	DIOUF	Anesthésiologie-
Réanimation		
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
Mme Awa Oumar TOURE	FALL	Hématologie Clinique
M. Pape Ahmed	FALL	Urologie
§ Mme. Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
M. Oumar	KANE	Anesthésie-Réanimation
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	Hépatologie / Gastro-Entérologie
§ M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
*M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Gabriel	NGOM	Chirurgie Pédiatrique
M. El Hadji	NIANG	Radiologie
Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye	POUYE	CM / Médecine Interne
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie

+ Disponibilité

* Associé

§ Détachement

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

§ Mme Hassanatou TOURE
M. Oumar

SOW
FAYE

Biophysique
Histologie-Embryologie

MAITRES-ASSISTANTS

Mme Fatou Diallo		AGNE	Biochimie Médicale
M. Abdoulaye		BA	Physiologie
Mme Aïssata	LY	BA	Radiologie
M. EL Hadj Amadou		BA	Ophtalmologie
Mme Ndèye Méry DIA		BADIANE	Maladies Infectieuses
M. El Hadj Souleymane		CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme. Mariama Safiétou	KA	CISSE	Médecine Interne
M. Mamadou Lamine		CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. André Vauvert		DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
M. Daouda		DIA	Hépatologie / Gastro-Entérologie
Mme Ndèye Ramatoulaye		DIAGNE	Pédiatrie
M. Abdoulaye Séga		DIALLO	Histologie-Embryologie
M. Saïdou		DIALLO	Rhumatologie
* M. Babacar		DIAO	Urologie
M. Sylvie Audrey G.		DIOP	Maladies Infectieuses
*M. Oumar		DIARRA	Chirurgie Thoracique & Cardio-Vasculaire
M. Ansoumana		DIATTA	Pneumophtisiologie
M. Amadou Lamine		FALL	Pédiatrie
Mme Mame Coumba GAYE		FALL	Médecine du Travail
M. Babacar		FAYE	Parasitologie
*M. Serigne Modou Kane		GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M. EL Hadj Fary		KA	Clinique Médicale/Néphrologie
M. Ousmane		KA	Chirurgie Générale
M. Adama		KANE	Cardiologie
Mme Yacine Dia		KANE	Pneumophtisiologie
*M. Abdoul Aziz		KASSE	Cancérologie
M. Ibrahima		KONATE	Chirurgie Générale
M. Abdoulaye		LEYE	Clinique Médicale / Médecine Interne
M. Noël Magloire		MANGA	Maladies Infectieuses
Mme Aminata	DIACK	MBAYE	Pédiatrie
Mme Ndèye Maïmouna NDOUR		MBAYE	Médecine Interne
M. Philippe Marc		MOREIRA	Gynécologie
M. Amadou Koura		NDAO	Neurologie
M. Assane		NDIAYE	Anatomie
M. Jean Louis Abdourahim		NDIAYE	Parasitologie Médicale
* M. Malick		NDIAYE	O.R.L.
M. Mor		NDIAYE	Médecine du Travail
M. Moustapha		NDIAYE	Neurologie
*M. Papa		NDIAYE	Médecine Préventive
*M. Souhaïbou		NDONGO	Médecine Interne
M. Jean Marc	Ndiaga	NDOYE	Anatomie
Mme Marie	DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
M. Ndaraw		NDOYE	Neurochirurgie
M. Lamine		NIANG	Urologie
Mme Paule Aïda	NDOYE	ROTH	Ophtalmologie

M. André Daniel
 Mme Anne Aurore
 Mme Anna
 M. Ndéné Gaston
 M. Amadou Makhtar
 M. Gora
 *M. Ibrahima
 Mme Fatou Samba D. NDIAYE
 Mme Aïda
 M. Assane
 M. Kamadore
 Mme Nafissatou Oumar
 M. Silly
 Mme Aïssatou Magatte
 M. Issa

SANE
 SANKALE
 SARR
 SARR
 SECK
 SECK
 SECK
 SENE
 SYLLA
 SYLLA
 TOURE
 TOURE
 TOURE
 WANE
 WONE

Orthopédie-Traumatologie
 Chirurgie plastique et reconstructive
 Médecine Interne
 Biochimie Médicale
 Psychiatrie
 Physiologie
 Médecine Préventive
 Médecine Interne
 Psychiatrie
 Pédiatrie
 Santé Publique
 Pneumologie
 Stomatologie
 Ophtalmologie
 Médecine Préventive

ASSISTANTS

* M. Mady
 Mme Nafissatou Ndiaye
 Mme Fatou
 M. Boubacar Samba
 M. Mouhamadou Lamine
 M. Sidy Akhmed
 M. Chérif Mohamed M.
 Mme. Mama SY
 Mme. Marie Joseph
 M. Dialo
 M. Blaise Félix
 Mme Roughyatou
 MAïnina
 M. Boucar
 Mme Fatou Bintou
 Mme. Abibatou
 M. Moussa
 M. Mohamed Maniboliot
 M. Roger Clément Kouly

BA
 BA
 CISSE
 DANKOKO
 DIA
 DIA
 DIAL
 DIALLO
 DIEME
 DIOP
 FAYE
 KA
 NDIAYE
 NDONG
 SAR
 SARR
 SALL
 FALL
 SECK
 SOUMAH
 TINE

Médecine Préventive
 Anatomie Pathologique
 Biochimie Médicale
 Médecine Préventive
 Bactériologie-Virologie
 Médecine du Travail
 Anatomie Pathologique
 Histologie-embryologie
 Anatomie Pathologique
 Bactériologie-Virologie
 Hématologie Médicale
 Bactériologie – Virologie
 Anatomie
 Biophysique
 Physiologie
 Hématologie
 Hématologie
 Médecine légale
 Parasitologie Médicale

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Idrissa
 Mlle. Marie Louise
 M. Malick
 M. Amadou Gabriel
 M. Mamadou
 M. Mouhamadou Moustapha
 M. Mamadou
 Mme Ndèye Fatou
 M. Abdoulaye
 M. Richard Edouard Alain

BA
 BASSENE
 BODIAN
 CISS
 CISSE
 CISSE
 COUME
 COULIBALY
 DANFA
 DEGUENONVO

Pédopsychiatrie
 Hépto-gastroentérologie
 Cardiologie
 Chirurgie Thoracique & Cardio. Vasc.
 Chirurgie Générale
 Néphrologie
 Médecine Interne
 Orthopédie-Traumatologie
 Psychiatrie
 O-R-L

M.	Mohamed Tété Etienne	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M.	Moussa	DIALLO	Dermatologie
M.	Demba	DIEDHIOU	Médecine Interne II
Mme	Mame Salimata	DIENE	Neurochirurgie
*M.	Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
M.	Pape Adama	DIENG	Chirurgie Thoracique & Cardio-Vasculaire
Mme.	Seynabou FALL	DIENG	Médecine Interne I
*Mme	Marie Edouard Faye	DIEME	Gynécologie Obstétrique
Melle.	Evelyne Siga	DIOM	O.R.L.
M.	Abdoulaye Ndoye	DIOP	Radiodiagnostic
M.	Pape Saloum	DIOP	Chirurgie Générale
M.	Rudolph	DIOP	Stomatologie
M.	Assane	DIOUF	Maladies Infectieuses
M.	Doudou	DIOUF	Cancérologie
M.	Boubacar	FALL	Urologie
M.	Lamine	FALL	Pédopsychiatrie
M.	Mohamed Lamine	FALL	Anesthésie-réanimation
Mme.	Anna Modji Basse	FAYE	Neurologie
M.	Papa Lamine	FAYE	Psychiatrie
*M.	Papa Moctar	FAYE	Pédiatrie
Mme.	Louise	FORTES	Maladies Infectieuses
M.	Pape Macoumba	GAYE	Cancéro-radiothérapie
M.	Aly Mbara	KA	Ophtalmologie
M.	Amadou Ndiassé	KASSE	Orthopédie-Traumatologie
M.	Yakham Mohamed	LEYE	Médecine Interne
M.	Alassane	MBAYE	Cardiologie
M.	Magatte	MBAYE	Gynécologie-Obstétrique
M.	Lamine	NDIAYE	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M.	Mouhamadou Bamba	NDIAYE	Cardiologie
M.	Papa Ibrahima	NDIAYE	Anesthésie Réanimation
Mme	Ndèye Dialé Ndiaye	NDONGO	Psychiatrie
M.	Oumar	NDOUR	Chirurgie Pédiatrique
Mme	Marguerite Edith D.	QUENUM	Ophtalmologie
M.	Jean Claude François	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme	Lala Bouna	SECK	Neurologie
Mme.	Marième Soda	DIOP	SENE
Melle	Adjaratou Dieynabou	SOW	Neurologie
M.	Alioune Badara	THIAM	Neurologie
*M.	Amath	THIAM	Neurochirurgie
M.	Mbaye	THIOUB	Urologie
			Neurochirurgie

ATTACHE

M. El Hadji Amadou Lamine

BATHILY

Biophysique

+ Disponibilité

* Associé

§ Détachement

II. PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
M. Alioune	DIEYE	Immunologie
* M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
*M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
* M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
M. Yérin Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique & Chimie Orga.
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme. Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Guata yoro	SY	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique
M. Alassane	WELE	Chimie Thérapeutique

MAITRES DE CONFERENCES

M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
----------	------	--

MAITRES-ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
Mme. Rokhaya Ndiaye	DIALLO	Biochimie Pharmaceutique
Melle Thérèse	DIENG	Parasitologie
M. Pape Madièye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie
M. Modou	LO	Botanique
M. Gora	MBAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Aïssatou GUEYE	NDIAYE	Bactériologie-Virologie
*M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
M. Daouda	NDIAYE	Parasitologie
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie et/Pharmacodynamie
Mme. Maguette D.SYLLA	NIANG	Immunologie

Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
Mme. Awa Ndiaye	SY	Pharmacologie

ASSISTANTS

Mme Aïda Sadikh	BADIANE	Parasitologie
M. Makhtar	CAMARA	Bactériologie-virologie
M. William	DIATTA	Botanique
M. Amadou	DIOP	Chimie Analytique
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Alioune Dior	FALL	Pharmacognosie
*M. Babacar	FAYE	Chimie Générale
M. Macoura	GADJI	Hématologie
M. Babacar	MBENGUE	Immunologie
*Mme Halimatou Diop	NDIAYE	Bactériologie - Virologie
M. Idrissa	NDOYE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
Mme. Mathilde M. P. Cabral	NDIOR	Toxicologie
M. Serigne Omar	SARR	Chimie Analytique & Bromatologie
M. Abdoulaye	SECK	Bactériologie -Virologie
M. Papa Diogyoye	SENE	Parasitologie

ATTACHES

Mme Kady Diatta	BADJI	Botanique
M. Adama	DIEDHIOU	Chimie Thérapeutique & Organique
M. Louis Augustin D.	DIOUF	Physique Pharmaceutique
M. Djiby	FAYE	Pharmacie Galénique
Mlle. Arame	NDIAYE	Biochimie Médicale

* Associé

II. CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEUR TITULAIRE

M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M Henri Michel	BENOIST	Parodontologie
*M. Falou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
M. Abdoul Wakhabe	KANE	Odontologie Cons. Endodontie
§ Mme Charlotte FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
Mme Fatou gaye	NDIAYE	Odontologie Conservatrice Endodontie
* M. Pape Ibrahima	NGOM	Orthopédie Dento-Faciale
M. Babacar	TOURE	Odontologie Conservatrice Endodontie

CHARGE D'ENSEIGNEMENT

M. Abdoul Aziz	YAM	Pédodontie-Prévention
----------------	-----	-----------------------

MAITRES ASSISTANTS

Mme Aïssatou TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
Mme Khady DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Daouda	CISSE	Odontologie Prév. et Sociale
Mme Adam Marie SECK	DIALLO	Parodontologie
Mme Fatou	DIOP	Pédodontie-Prévention
M. Babacar	FAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Malick	FAYE	Pédodontie
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Prév. Sociale
*M. Malick	MBAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Paul Débé	NIANG	Chirurgie Buccale
Mme Farimata youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Mouhamed	SARR	Odontologie Cons. Endodontie
*M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye DIA	TINE	Chirurgie Buccale

ASSISTANTS

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
M. Alpha	BADIANE	Orthopédie Dento-Faciale
M. Khaly	BANE	O.C.E.
Mme Binetou C. GASSAMA	BARRY	Chirurgie Buccale
*M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
M. Massamba	DIOUF	Odontologie Prév. et Sociale
M. Joseph Samba	DIOUF	Orthopédie Dento-Faciale
*M. Moctar	GUEYE	Prothèse Dentaire
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Papa Abdou	LECOR	Anatomo- Physiologie
Mme Fatou	LEYE	O.C.E.
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales
M. Babacar	TAMBA	Chirurgie Buccale
M. Saïd Nourou	TOURE	Prothèse Dentaire

* Associé

§ Détachement

ASSISTANTS

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
M Alpha	BADIANE	Orthopédie Dento-Faciale
M. Khaly	BANE	O.C.E.
Mme Binetou C. GASSAMA	BARRY	Chirurgie Buccale
*M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
M. Massamba	DIOUF	Odontologie Prév. et Sociale
M. Joseph Samba	DIOUF	Orthopédie Dento-Faciale
*M. Moctar	GUEYE	Prothèse Dentaire
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Papa Abdou	LECOR	Anatomo- Physiologie
Mme Fatou	LEYE	O.C.E.
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales
M. Babacar	TAMBA	Chirurgie Buccale
M. Saïd Nourou	TOURE	Prothèse Dentaire

* Associé

§ Détachement

*DEDICACES ET
REMERCIEMENTS*

Je dédie ce travail à.....

« IN MEMORIAM » A mes grands parents paternels et à mon grand-père Tamsir Tall : J'aurais tant aimé que vous soyez là aujourd'hui. Jamais les mots ne suffiront pour exprimer ce que je ressens.

Nous ne vous oublierons jamais dans nos prières, que la terre vous soit légère et que DIEU vous accueille dans son paradis.

A mon père Mouhamadou Tasrif Gueye

Vous vous êtes toujours montré un père modèle, soucieux de l'éducation de vos enfants, nous vous serons toujours reconnaissants et vous remercions de nous avoir inculqué une bonne éducation. Puisse le tout puissant vous accorde santé et longue vie pour que je puisse remplir votre cœur de joie.

A ma mère Amy Tall

Ce travail est avant tout le fruit de vos innombrables sacrifices et prières. Les mots me manquent pour vous témoigner ma gratitude. Trouvez ici la tendresse et tout l'amour qu'un enfant peut éprouver à l'égard de sa maman.

Puisse le tout puissant vous accorde santé et longue vie pour que je puisse remplir votre cœur de joie.

A mes oncles Ibrahima Tall et Djily Tall

Pour avoir toujours bénéficié de vos conseils et vos encouragements mais surtout de votre soutien.

Que DIEU vous garde encore parmi nous.

A mon mari Mamadou Tall

Tu as toujours été présent, aussi bien pour partager mes moments de joie que pour me reconforter et m'aider à reprendre confiance dans les moments difficiles.

Puisse notre complicité durer toujours.

A ma fille Ndéye Binta Tall

A mes frères et sœurs Amy, Serigne, Bousso, Saliou, Lahat, Cheikh.

Pour votre amour et votre soutien

A mes tantes Déguene Péne, tata Kiné Tall , Ndéye yade Tall

Merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté

A tous mes cousins et cousines maternels et paternels

A mes beaux-parents, papa Cheikh et maman Codou

A mes belles-sœurs et mes beaux- frères

A mes oncles paternels et maternels

A ma meilleur amie Astou Diéye

Remerciements

Aux laboratoires Principal, HMO

**A tout le personnel du laboratoire d'analyses médicales de
l'HEAR**

Au Professeur Moussa Fafa CISSE

A Diama

Au Dr Papa Madieye Gueye

Au Dr Gora Lo

A NOS MAITRES ET JUGES

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY ET CO-DIRECTEUR DE
THESE**

Le Professeur Aynina CISSE

Ce travail a beaucoup été marqué par votre empreinte; vous l'avez suivi du début à la fin et n'avez ménagé aucun effort pour sa bonne conduite.

Vous vous êtes toujours montré disponible et courtois.

Pour tout cela nous vous remercions très sincèrement, et vous souhaitons une bonne continuation dans vos fonctions.

A notre maître et juge

Le professeur Ibrahima Diagne

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Vos qualités pédagogiques, votre disponibilité, votre modestie et votre générosité dans les rapports nous laissent le souvenir d'un maître exemplaire.

Permettez nous, cher maître de vous exprimer notre profonde admiration et notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Le Professeur Philomène Lopez-Sall

L'occasion nous est donnée aujourd'hui de vous faire part de toute notre admiration et notre profond respect; de vous remercier car vous nous avez fait confiance en nous proposant ce travail. Votre rigueur scientifique, votre grandeur d'esprit et votre bonne humeur ont rendu facile la réalisation de ce travail.

Nous retiendrons de vous un maître dont les qualités professionnelles et morales suscitent le respect et l'admiration.

A notre Maître et Juge
Le professeur Alassane Diatta

C'est un honneur pour nous de vous compter parmi notre jury de thèse. Vous avez accepté de juger ce travail malgré vos nombreuses occupations. Acceptez, cher maître notre gratitude et nos sincères remerciements.

LISTES DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations :

ADN : acide désoxyribonucléique

AGNE : acides gras non estérifiés

ACV : Accident Vasculaire Cérébral

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CE : cholestérol estérifié

CETP : Cholestérol Ester Transfer Protein

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

CRP : Protein C-Reactive

CRP_{us} : Protein C-Reactive ultrasensible

EDTA: Ethylene Diamine Tétracétate

GK : Glycérol Kinase

g/l : gramme par litre

GPD : Glycérophosphate Déshydrogénase

GPO : Glycerophosphate Oxydase

Hb : Hémmoglobine

HDL-c: High Density Lipoprotein - *cholestérol*

HEAR: Hôpital d'Enfants Albert Royer

H₂O₂: peroxyde d'hydrogène

HPD: Hôpital Principal de Dakar

IEF : Isoélectrofocalisation

LCAT: Lecithin cholesterol acyl transferase

LDL-c: Low Density Lipoprotein cholesterol

NCEP-ATPIII : National Cholestérol Education Program-Adults Treatment

Panel III

PA : Acide phosphatidique

PC : phosphatidyl choline

PE : phosphatidyl éthanolamine

PI: phosphatidyl inositol

PG : phosphatidyl glycérol

PL : phospholipides

PS : phosphatidyl sérine

SDM : Syndromes drépanocytaires majeurs

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TG : triglycérides

VGM : Volume globulaire moyen

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

PRI : protéines de la réaction inflammatoire

TABLES DES MATIERES

Table des matières

Introduction	1
Première partie : Généralités sur la drépanocytose	4
I.1. Historique	4
I.2) Epidémiologie.....	6
I.3) Génétique.....	7
I.3.1. Mode de transmission	7
I.3.2. Génétique moléculaire	8
I.3.3. Polymorphisme génétique	8
I.4) Physiopathologie de la drépanocytose	8
I.4.1. La gélification de l'hémoglobine S.....	9
I.4.2. La modification de la membrane érythrocytaire	9
I.4.3. Falciformation et déshydratation du globule rouge	11
I.4.4. Interaction des globules rouges drépanocytaires avec l'endothélium vasculaire ...	12
I.5) Symptomatologie de la drépanocytose.....	13
I.5.1. Les syndromes drépanocytaires majeurs.....	13
I.5.1.1. La drépanocytose homozygote.....	13
A) La phase stationnaire	14
B) La période de crise.....	14
B.1) Les crises vaso-occlusives.....	14
a) Les crises vaso-occlusives osseuses	15
b) Les crises vaso-occlusives abdominales.....	16
c) Les crises vaso-occlusives graves.....	16
a) Les déficits neurologiques et sensoriels	16
b) Le syndrome thoracique aigu	21
c) Le priapisme	21
d) D'autres accidents vaso-occlusifs graves moins fréquents peuvent être observés	21
B.2) Les infections.....	21
B.3) Aggravation de l'anémie chronique.....	22
C) Les complications chroniques	23
I.5.1.2. Les hétérozygotes composites.....	23

A/ Les hétérozygotes composites SC	23
B/ Les hétérozygotes composites S β thalassémie	24
B.1) La forme S β 0 thalassémie	24
B.2) La forme S β + thalassémie	24
I.5.2. La drépanocytose hétérozygote	24
I.6) Diagnostic biologique	24
I.6.1. L'hémogramme	25
I.6.2. Test d'EMMEL ou test de falciformation	26
A/ Principe.....	26
B/ Résultats.....	26
I.6.3. Test d'ITANO ou test de solubilité.....	27
A/ Principe	27
B/ Résultats.....	28
I.6.4. L'électrophorèse de l'hémoglobine	28
A/ Principe.....	28
B/ Résultats	28
I.6.5. L'isoélectrofocalisation.....	29
I.6.6. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC).....	29
I.6.7. Réaction de polymérisation en chaîne (PCR).....	30
I.6.8. Bilan d'hémolyse	30
I.7) Principe de prise en charge.....	31
I.7.1. Suivi médical.....	31
I.7.2. Traitement	32
I.7.2.1. Traitement des crises	32
a) Traitement de la crise douloureuse drépanocytaire	32
b) Traitement des infections	32
c) Traitement de l'anémie aiguë	33
d) Traitement des accidents vaso-occlusifs graves	33
I.7.2.2. Traitements des complications	33
I.7.2.3. Les mesures préventives	34
a) La réhydratation	34
b) Prévention des infections.....	34
c) Autres mesures préventives	34

I.8) Perspectives thérapeutiques.....	35
I.8.1. Le traitement à l'hydroxyurée.....	35
I.8.2. La transplantation médullaire allogénique	35
I.8.3. La thérapie génique	35
I.9) Pronostic	36
II) Etude des paramètres lipidiques dans la drépanocytose.....	36
II.1. Les lipides membranaires	36
a) Le profil normal	36
b) Le profil drépanocytaire	40
II.2. Les lipides circulants	41
II.2.1. Le cholestérol	42
II.2.1.1. Dosage du cholestérol total	42
II.2.1.1.1. Méthodes anciennes.....	42
II.2.1.1.2 Méthodes actuelles.....	42
a) Méthodes enzymatiques	42
b) Méthodes chromatographiques	43
II.2.1.2. Dosage du cholestérol HDL	44
II.2.1.3. Evaluation du cholestérol LDL	45
II.2.2 Les triglycérides.....	45
II.2.2.1. Dosage des triglycérides.....	45
II.2.2.1.1. Méthodes non enzymatiques.....	46
II.2.2.1.1.1. Méthode de Van Handel et Zilversmit (1957)	46
II.2.2.1.1.2. Méthode de Kessler et Lederer (1965).....	46
II.2.2.1.1.3. Méthode de Pays et Coll. (1967)	47
II.2.2.1.2. Méthodes enzymatiques	47
II.2.2.1.2.1. Méthode de O. Wieland (1957).....	47
II.2.2.1.2.2. Méthode enzymatique en UV	48
II.2.2.1.2.3. Méthode de Fossati (1982)	48
II.2.3. Les phospholipides	49
II.2.3.1. Dosage des phospholipides.....	49
II.2.4. Les autres paramètres lipidiques pouvant compléter le bilan systématique	50
II.2.4.1. Les acides gras non estérifiés.....	50
II.2.4.2. Les apoprotéines AI et B.....	51

II.3. Paramètres lipidiques et drépanocytose.....	51
III) Protéines de l'inflammation.....	54
III.1. La protéine C réactive (CRP)	54
III.2. Le fibrinogène	56

Deuxième Partie : Travail expérimental

D) Méthodologie.....	57
I.1. Le type d'étude.....	57
I.2. Le cadre d'étude.....	57
I.3. Les Sujets	57
I.3.1 Les malades.....	57
I.3.2 Les témoins	57
I.4. Les prélèvements	57
I.5. Les variables étudiées	58
I.5.1. Les variables biologiques.....	58
a) L'hémogramme.....	58
b) Dosage de la fibrinogénémie	59
c) Détermination de la cholestérolémie totale	59
d) Détermination de la HDL-cholestérolémie	60
e) Détermination de l'indice d'athérogénicité.....	60
f) Détermination de la LDL-cholestérolémie	60
g) Dosage de la triglycéridémie	61
I.6. Analyse statistique	61
II. Résultats	62
II.1. Les paramètres épidémiologiques.....	62
II.1.1. L'Age	62
II.1.2. Le sexe	63
II.2. Les paramètres biologiques.....	66
II.2.1. Les paramètres hématologiques.....	66
II.2.2. Les paramètres biochimiques.....	69
III. Discussion	75
1) Population d'étude	75
2) Les paramètres hématologiques.....	75

a) Comparaison entre les drépanocytaires homozygotes et les témoins	75
b) Comparaison entre les drépanocytaires hétérozygotes et les témoins	77
c) Comparaison entre les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes	77
3. Les paramètres lipidiques	78
a) Comparaison entre les drépanocytaires homozygotes et les témoins.....	78
b) Comparaison entre les drépanocytaires hétérozygotes et les témoins	80
c) Comparaison entre les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes	80
4. Les protéines de l'inflammation.....	82
5. Relations entre les différents paramètres.....	83
Conclusion	84
Références bibliographiques.....	85

« Par délibération, la faculté a arrêté que **les opinions** émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être **considérées comme** propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune **approbation** ou improbation »

INTRODUCTION

Introduction

La drépanocytose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive caractérisée par la présence de l'hémoglobine S responsable de la déformation des hématies en faucilles en cas d'hypoxie. Cette hémoglobine S résulte de la mutation ponctuelle du sixième codon du gène β -globine, GAG qui est remplacé par GTG. Cette mutation va provoquer le remplacement de l'acide glutamique par la valine dans la chaîne β de la globine, toujours en position 6.

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde. On l'observe principalement chez les sujets de race noire. Elle constitue ainsi un véritable problème de santé publique en Afrique où sa prévalence varie de 10 à 40% de porteurs de gènes selon les régions. Au Sénégal, la prévalence est estimée entre 8 à 10% dans la population générale [64].

On distingue cliniquement :

- La forme hétérozygote ou trait drépanocytaire qui est typiquement asymptomatique.
- Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) qui regroupent la forme homozygote SS et les hétérozygoties composites par association de l'hémoglobine S à d'autres hémoglobines anormales (SC, S β thalassémie ...).

Les SDM sont des maladies graves, en particulier la forme homozygote qui a une évolution fatale dans près de 50% des cas dans les cinq premières années de la vie, en l'absence d'une prise en charge appropriée. Cette importante mortalité infanto-juvénile est liée à des complications précoces et graves que sont les infections graves (méningites, septicémies, ostéomyélites), notamment à pneumocoques, et les anémies aiguës par séquestration splénique ou par hyperhémolyse.

Ainsi, depuis sa découverte en 1910 par HERRICK [55], la drépanocytose ne cesse de susciter un réel intérêt dans de nombreux domaines de recherche. C'est ainsi que :

1. Les épidémiologistes y ont trouvé un modèle d'étude ayant abouti au polymorphisme.
2. Les cliniciens en ont cerné la variabilité symptomatique et évolutive et ont progressivement amélioré les prises en charge des patients, modifiant considérablement leur pronostic vital.
3. Les biologistes multiplient les découvertes, et des avancées fondamentales ont permis d'une part de mieux comprendre les phénomènes rhéologiques, cytologiques,

histochimiques et moléculaires, d'autre part d'améliorer le diagnostic le rendant beaucoup plus fiable et précoce.

Ainsi, les progrès réalisés dans la prise en charge de la drépanocytose ont nettement amélioré son pronostic et ont permis un allongement de l'espérance de vie des patients. C'est ainsi que plus de 95% des patients atteignent l'âge adulte en France [20] et presque la moitié en Afrique [21].

Ces progrès concernent la mise en place d'un dépistage néonatal qui permet une prise en charge précoce, les vaccinations élargies pour les germes responsables de 90% des décès avant l'âge de 5 ans, la mise en place de centres pluridisciplinaires pour la prise en charge urgente des accidents aigus de la maladie, l'introduction de l'hydroxyurée et l'amélioration des conditions de la pratique transfusionnelle chez les patients.

De nos jours, l'hémoglobine continue toujours d'intéresser les chercheurs et de nombreux travaux couvrent également les domaines de la génétique moléculaire, de l'anthropologie et de la recherche thérapeutique.

En outre, un autre domaine mérite d'être étudié : le comportement des lipides chez le drépanocytaire. En effet, l'hyperhémolyse observée dans cette maladie pourrait en partie être liée à une désorganisation des phospholipides membranaires qui assurent l'essentiel de la stabilité des membranes biologiques en général, et celle de l'érythrocyte en particulier. La principale cause de désorganisation serait la peroxydation lipidique, secondaire essentiellement à l'action des radicaux libres oxygénés. De plus, on sait que les lipides sont impliqués dans de nombreuses maladies, surtout les maladies cardiovasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux qui font partie des complications aiguës de la drépanocytose surtout homozygote.

Ainsi, notre étude avait pour objectif de déterminer le profil lipidique d'une population de drépanocytaires sénégalais. A ce bilan lipidique nous ajouterons les marqueurs inflammatoires tels la CRP et le fibrinogène pour apprécier l'état inflammatoire des patients, du fait que l'inflammation fait partie des manifestations cliniques de la drépanocytose.

Ce travail comportera donc deux parties :

-Une première partie de rappels bibliographiques sur la drépanocytose, les lipides, les marqueurs inflammatoires tels la CRP et le fibrinogène et la relation entre ces différents paramètres.

-Une deuxième partie avec présentation des matériels et méthodes et discussion des résultats obtenus.

I) Généralités sur la drépanocytose

Thèse Doctorat en Pharmacie : Variations de paramètres hématologiques et lipidiques au cours de la drépanocytose. Fatou GUEYE TALL

Lipides, CRP, Fibrinogène, Anémie, Athérosclérose, Thrombose, maladies cardiovasculaires.

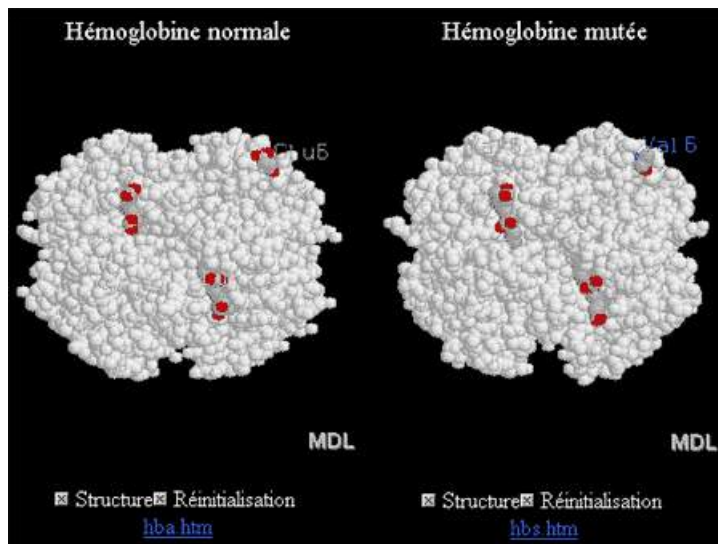
I-1) Historique

La drépanocytose ou anémie falciforme est une maladie hémolytique chronique, héréditaire, à transmission autosomique récessive touchant les globules rouges. C'est une hémoglobinopathie due à une mutation dont l'aboutissement est la formation d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S. Celle-ci est caractérisée par le remplacement de l'acide glutamique par un résidu valine sur la chaîne de globine en position $\beta 6$ (**Figure 1**).

On distingue la forme hétérozygote (AS), typiquement asymptomatique, des syndromes drépanocytaires majeurs qui regroupent la forme homozygote et les formes associées (SC, S β thalassémie...).

La mutation génétique à l'origine de la drépanocytose existe sans doute depuis très longtemps.

- ✚ En 1910, James B. HERRICK rapporte à Chicago la présence d'hématies en faucilles (Sickle cell) chez un étudiant noir de 20 ans [44].
- ✚ A partir de ce moment, des cas d'anémies à hématies falciformes ont été trouvés de plus en plus fréquemment, ils concernaient tous des sujets de race noire ou métisse. En 1917, le caractère familial est évoqué par EMMEL [34].
- ✚ En 1927, HANN et GILLEPSIE démontrent que la falciformation des hématies est réversible et n'apparaît que lorsque la pO_2 est inférieure à 50 mmHg [6].
- ✚ 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 [55].
- ✚ En 1948, SINGER et 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 [70].



Glu 6 : acide glutamique en position 6 Val 6 : Valine en position 6

Figure 1 : Représentation de la structure de l'hémoglobine normale et de l'hémoglobine muté [6].

✚ 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 d'une étude moléculaire [6].

✚ En 1959, INGRAM, par l'utilisation de la technique des fingerprints, démontre le remplacement en position 6 de la chaîne polypeptidique β de l'acide glutamique par la valine [37].

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 1963, GUTHRIE R. publie une méthode permettant d'envisager un dépistage néonatal systématique des maladies métaboliques. Le dépistage de la drépanocytose à la naissance s'effectuera plus tard à l'aide de cette méthode [9].

✚ En 1972, KAN et coll. envisagent le diagnostic prénatal de la drépanocytose [32].

- ✚ Au cours des dernières années, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de démontrer la variabilité génétique de la drépanocytose, notamment avec l'identification des haplotypes.

Les méthodes utilisées ont évolué en moins de 10 ans [6] :

-En 1978, Y.W.KAN observe le premier polymorphisme de site de coupure de l'ADN par une enzyme de restriction. C'est le polymorphisme de restriction de l'ADN ou Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP).

-Dans les années 1981-1982, le diagnostic de certitude direct de la mutation βS est obtenu grâce aux enzymes de restriction Ddel puis Mst II qui coupent le brin d'ADN du chromosome 11 au niveau du 6^{ème} codon lorsqu'il est normal (GAG) mais pas lorsqu'il est muté (GTG).

-En 1983, la méthode d'amplification sélective d'un fragment d'ADN ou PCR (Polymerase Chain Reaction) est utilisée. Cette PCR a permis un diagnostic plus aisé grâce à l'amplification génique de l'ADN.

I.2) Epidémiologie

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus anciennement connue dans le monde, la plus fréquente et la plus grave en termes de santé publique. On estime que dans le monde plus de 50 millions d'individus portent le gène drépanocytaire [14].

L'Afrique sub-saharienne est la zone la plus touchée. Ainsi LEHMANN a décrit la « ceinture sicklémique » ou « Sickle cell belt » qui s'étend en Afrique, du Sud du Sahara au Nord du Zambèze, selon une aire comprise entre le 15^{ème} parallèle de latitude Nord et le 20^{ème} parallèle de latitude Sud .

Cette distribution géographique, majoritairement en Afrique, mais aussi sur le pourtour méditerranéen, au Moyen-Orient et en Inde, ainsi qu'en Amérique, s'expliquerait par une origine vraisemblablement pluricentrique. La théorie de la sélection des sujets AS dans les zones d'endémie palustre, notamment en Afrique noire, et le rôle des migrations vers d'autres continents permettent également de mieux comprendre la distribution géographique de la maladie [40].

Il faut noter que la drépanocytose, bien qu'étant plus fréquente chez les sujets de race noire, est aussi observée dans les autres races.

Sa prévalence est estimée à :

-7 à 20 % en Afrique de l'Ouest [30], 10% au Sénégal [31]

-30 à 40% en Afrique centrale et Orientale [31]

-31 à 34% en Inde avec une fréquence plus élevée dans le sud du pays [31]

-0,3% en Europe, 5,3% dans la population à risque en France, 13,3% en Turquie [4]

-7 à 8% au Brésil, 7% dans la population noire aux Etats-Unis et 12% aux Antilles [4].

Dans le cas particulier du Sénégal, les études épidémiologiques en milieu scolaire ont retrouvé une prévalence de 10% de porteurs de l'hémoglobine S [31], et une étude chez les nouveaux nés a retrouvé 0,4% de forme homozygote [30].

Dans les zones d'endémie, on observe avec une fréquence variable la présence d'autres anomalies de l'hémoglobine qui, associées à l'hémoglobine S, donnent les hétérozygoties composites SC et S β thalassémie qui sont du point de vue clinique des formes de la maladie drépanocytaire [4].

Des techniques de biologie moléculaire ont permis de distinguer trois origines principales pour la même mutation, permettant de différencier les haplotypes 'Bantou', 'Bénin', 'Sénégal'. Pour certains auteurs, l'haplotype 'Sénégal' serait associé à une forme clinique moins sévère et à un pronostic moins grave. L'haplotype 'Bénin' couvre l'Afrique de l'Ouest. L'haplotype 'Bantou' englobe les haplotypes découverts en Afrique Equatoriale, en Afrique Orientale et en Afrique Méridionale, du Kenya à l'Afrique du Sud. [40].

I.3) Génétique

I.3.1) Mode de transmission

La drépanocytose est une affection qui se transmet selon le mode autosomique récessif pour les cliniciens, car seuls les homozygotes sont considérés comme malades.

Par contre pour les biochimistes, il s'agit d'une affection à transmission codominante, car l'hémoglobine S est observée chez les hétérozygotes.

La transmission se fait selon les lois de MENDEL. Ainsi dans un couple de sujets hétérozygotes (AS), à chaque grossesse, la probabilité de naissance d'un enfant homozygote SS est de 25%, celle d'un homozygote AA de 25%, celle d'un hétérozygote AS de 50%.

I.3.2) Génétique moléculaire

La drépanocytose représente un modèle pour l'étude des maladies moléculaires et de leur génétique [40]. Elle est due à une mutation du gène β de la globine situé sur le bras court du

chromosome 11. Le triplet codant GAG est remplacé par un triplet GTG, aboutissant à la substitution en 6^{ème} position de la chaîne polypeptidique β de la globine de la valine à l'acide glutamique.

I.3.3) Polymorphisme génétique

L'origine génétique du gène β S a été remise en question par des études de la région génomique β de l'ADN porté par le chromosome 11.

I.4) Physiopathologie de la drépanocytose

La physiopathologie relève de multiples altérations du couple membrane /hémoglobine. Cette physiopathologie est due à des phénomènes complexes faisant intervenir divers processus morbides liés à des altérations structurales, fonctionnelles de l'hémoglobine S et de la membrane cytoplasmique.

Les répercussions principales de la modification qualitative de la chaîne β de la globine sont :

- la polymérisation intraérythrocytaire de la désoxyHbS. Celle-ci aboutit à la falciformation du globule rouge (drépanocyte) associée à une hémolyse chronique entrecoupée de crises et de troubles hémorhéologiques.
- une diminution de la solubilité de l'hémoglobine
- une modification de la charge globale de l'hémoglobine S à l'origine de sa différence de migration à l'électrophorèse par rapport à l'hémoglobine normale A.
- une baisse de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène [5].

Ces différents processus morbides impliquent la membrane cytoplasmique responsable de la morphologie, des fonctions et de la survie du globule rouge. Il faut noter que l'essentiel de la physiopathologie de la membrane du globule rouge tourne autour des phospholipides qui sont les constituants essentiels pour la stabilité structurale et fonctionnelle de la membrane érythrocytaire.

I.4.1) La gélification de l'HbS [17]

Le remplacement de l'acide glutamique par la valine entraîne des modifications conformationnelles à la surface de la molécule. Ces modifications siègent essentiellement au niveau des extrémités N et C terminales de la chaîne β de la globine.

Ces modifications structurales confèrent à l'hémoglobine S des propriétés particulières, notamment une diminution de la solubilité de l'HbS désoxygénée, une instabilité mécanique et une polymérisation de la désoxyHbS. Cette polymérisation aboutit à la formation d'un gel tactoïde.

La modification structurale, dans sa configuration désoxygénée, aboutit à la formation intracellulaire de cristaux allongés, enroulement hélicoïdal de filaments apparemment au nombre de 14 dont chacun est en fait un chapelet de tétramères d'hémoglobine.

I.4.2) La modification de la membrane érythrocytaire

--Composition lipidique de la membrane érythrocytaire (Figure 2)

Les membranes cellulaires sont principalement constituées d'une double couche de phospholipides et de protéines. Les protéines membranaires intrinsèques sont enchâssées fortement dans la bicouche lipidique. Les protéines périphériques sont situées sur la face interne ou externe avec des liaisons plus labiles ou encore attachées de manière covalente à des acides gras ou à des phospholipides de la bicouche. Les phospholipides sont répartis de façon asymétrique entre la couche externe et la couche interne.

Les phospholipides comprennent, entre autres, l'acide phosphatidique (PA), le lysophosphatidyl-éthanolamine (LPE), phosphatidylcholine (PC), phosphatidyl-éthanolamine (PE) et lysophosphatidyl-choline (LPC).

Les phospholipides cationiques tels que le phosphatidylcholine, la sphingomyéline ou, à un moindre degré, la phosphatidyl-éthanolamine sont principalement situés sur le feuillet externe de la bicouche, leur tête polaire étant orientée vers l'extérieur des cellules. Les phospholipides anioniques tels que les phosphatidylinositides et la phosphatidyl-sérine (PS) sont presque exclusivement situés sur le versant interne de la bicouche, leur tête polaire étant ainsi orientée vers l'intérieur de la cellule.

L'état physique des membranes dépend en grande partie de la composition des lipides membranaires. Ceux-ci sont généralement dans un état « cristal liquide » dont la fluidité peut varier. En dessous de la température de transition qui est en général inférieure à la température de la cellule, les lipides se trouvent dans un état de gel où la fluidité est très diminuée. Plus les acides gras des phospholipides membranaires possèdent de double liaisons, plus la membrane est fluide et inversement. La présence de sphingomyéline a tendance à rigidifier la membrane. De plus, c'est au niveau des membranes que l'on trouve l'essentiel du cholestérol chez l'homme. Le cholestérol a un effet tampon : il rigidifie les membranes fluides et fluidifie les membranes rigides. Une grande partie des effets du cholestérol résulte de sa capacité à s'associer fortement à la sphingomyéline [24].

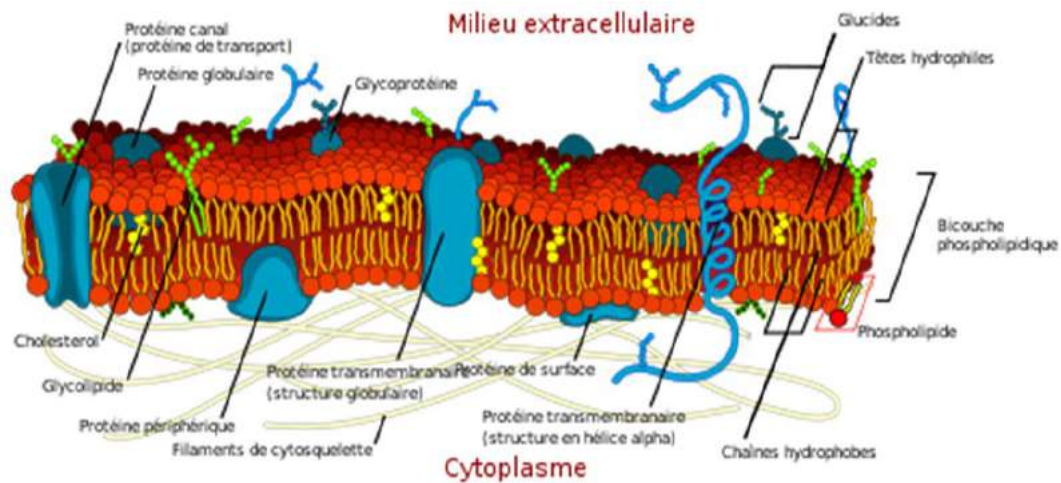


Figure 2 : La membrane cellulaire

--Physiopathologie de la membrane érythrocytaire dans la drépanocytose

Les déterminants physiopathologiques de la drépanocytose sont peu connus. L'analyse par chromatographie liquide haute performance (CLHP) en phase inverse a mis en évidence, chez le sujet drépanocytaire, une déplétion de phosphatidylcholine (PC) contrastant avec une accumulation d'acide phosphatidique, de sphingomyélines et de lysophosphatides (lysophosphatidyl-choline, lysophosphatidyl-éthanolamine) au sein de la membrane érythrocytaire [23].

Le déséquilibre de ces constituants majoritaires des biomembranes, associé aux propriétés biologiques des lysophosphatides, explique la physiopathologie de la drépanocytose. En effet, les lysophosphatides, par leur propriété cytolytique, leur capacité à déstabiliser les biomembranes et le potentiel procoagulant de la désorganisation peroxydative de la membrane érythrocytaire, contribuent à expliquer l'hémolyse et les troubles hémorrhéologiques chez le sujet drépanocytaire. Le principal déterminisme commun de toutes les anomalies observées peut être la lipidoperoxydation. Ce processus morbide implique ainsi la membrane du globule rouge dans la pathogénie de la maladie drépanocytaire [33].

En effet, la lipidoperoxydation peut occasionner des pertes lipidiques et une désorganisation à la fois structurale et fonctionnelle de la membrane érythrocytaire. Elle attaque les doubles liaisons maloniques des acides gras polyinsaturés et génère, au sein de la membrane, des radicaux libres. Ces acides gras sont ensuite hydrolysés par les phospholipases, en particulier la phospholipase A2, et relargués dans le milieu extracellulaire. Les pertes lipidiques résultantes altèrent l'asymétrie bilamellaire de la membrane érythrocytaire, ses propriétés visodynamiques et sa stabilité.

Les conséquences de la lipidopéroxydation se traduisent par une perte de la perméabilité sélective, de la plasticité de la membrane ainsi que de la morphologie normalement discoïde de l'hématie mature, car la forme cellulaire est étroitement liée à la surface. Il s'ensuit également des altérations des propriétés fonctionnelles membranaires (récepteurs, enzymes, transporteurs) dont le microenvironnement constitué de lipides.

La perturbation chimique de la barrière cytoplasmique se traduit par une entrée importante de sodium (3Na^+) contre une sortie de deux molécules de potassium (2K^+) de la cellule. L'intrusion concomitante de calcium (Ca^{2+}) stimule le canal potassique Ca^{++} -dépendant : c'est l'effet Gardos. Ces troubles de l'homéostasie ionique intraérythrocytaire entraînent une déshydratation qui va entretenir la polymérisation de l'hémoglobine S [23].

I.4.3) Falciformation et déshydratation du globule rouge

La polymérisation de l'HbS est à l'origine de la modification du globule rouge qui devient rigide et prend une forme de faucille : c'est la **falciformation**. Cette falciformation est réversible en cas de réoxygénation. Mais, au bout d'un certain temps, les lésions de la membrane érythrocytaire sont à l'origine de la déshydratation, puis de la falciformation irréversible de ce globule rouge.

Plusieurs facteurs influencent cette falciformation (**Figure 3**) :

- la baisse de la teneur en oxygène
- l'acidose ou une baisse du pH
- la déshydratation cellulaire
- l'augmentation du taux de 2-3BPG
- l'association avec d'autres Hb anormales pouvant faciliter le processus de polymérisation : Hb korl Bu, Hb OArab, Hb D Punjab.

Tous ces facteurs concourent à l'apparition de la crise drépanocytaire.

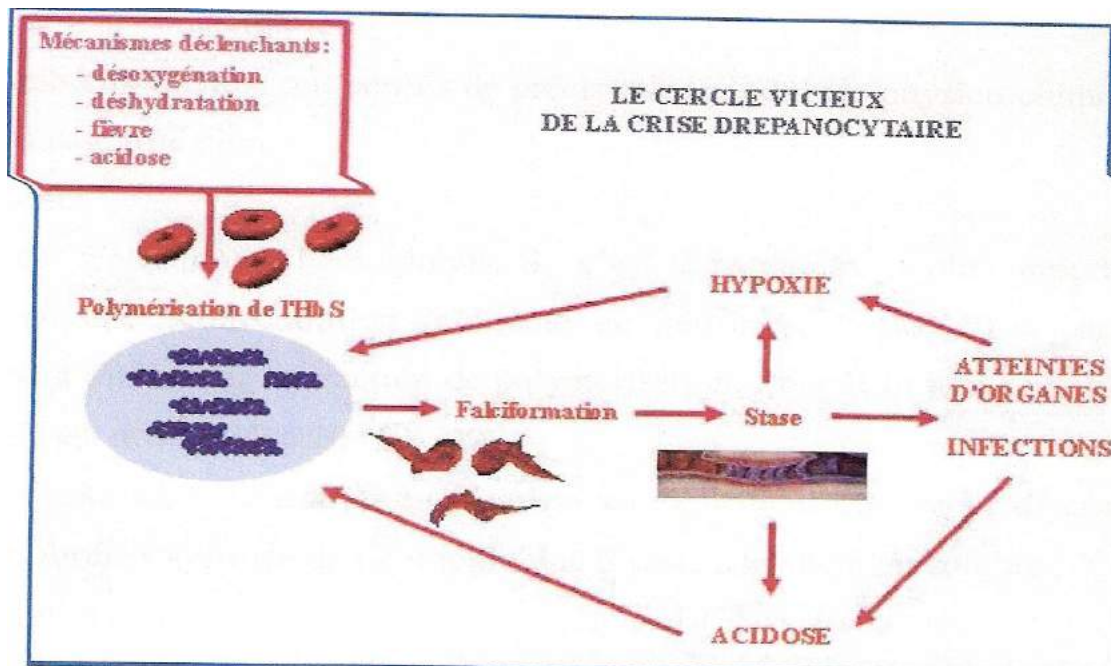


Figure 3 : Cercle vicieux de la crise drépanocytaire

Par contre l'HbF exerce un effet inhibiteur, et ceci dès le stade de la nucléation ; d'où l'absence de troubles chez les nouveau-nés drépanocytaires [30].

I.4.4) Interactions des drépanocytes avec l'endothélium vasculaire

La falciformation entraîne un blocage des vaisseaux sanguins. Ceci est à l'origine d'une ischémie qui se traduit par des crises vaso-occlusives responsables de douleurs intenses ostéo-articulaires.

Cette ischémie peut évoluer vers la nécrose qui peut intéresser plusieurs organes entraînant des infarctus au niveau des os, du poumon, du rein...

Les globules rouges, falciformés de façon irréversible, sont piégés par la rate ; d'où une hyperhémolyse responsable de l'anémie.

Remarque : Rôle de l'Hb fœtale dans la tolérance de la drépanocytose

L'Hb fœtale est un inhibiteur puissant de la polymérisation. Son taux est constamment supérieur à la normale chez les homozygotes SS, mais cependant très variable, s'échelonnant de 1% à 30%. Cette différence est particulièrement évidente entre des groupes homogènes d'origine ethnique différente (les sujets indiens et les sujets sénégalais expriment un taux d'HbF plus élevé que les autres sujets africains), mais on la trouve aussi entre les familles de même origine ethnique et même entre les membres d'une même famille [30].

Une certaine corrélation a été constatée entre le taux d'HbF et la gravité de la maladie. Un taux d'HbF élevé laisse espérer une évolution moins sévère [30]. La distribution de l'Hb F dans les globules rouges matures est inégale, une minorité seulement de globules rouges matures continue à exprimer l'HbF à des taux mesurables [50].

Par ailleurs, l'influence du taux d'HbF sur le stress oxydant chez le drépanocytaire homozygote, confirme le rôle de cette Hb sur la modulation de la physiopathologie de la drépanocytose. Les marqueurs de la lipidoperoxydation, représentés par les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS), sont significativement augmentés pour l'ensemble des drépanocytaires comparativement aux témoins. Une forte corrélation a été retrouvée entre HbS et le taux de TBARS. La production de radicaux libres fait partie de la série des modifications cellulaires qui fait suite à la polymérisation de l'HbS dans les globules rouges. Un micro- environnement oxydant apparaît avec libération d'ions ferriques (Fe^{3+}), création d'un cycle d'auto-oxydation de l'HbS qui retentit sur les autres protéines du globule rouge avec, pour conséquence, des dommages membranaires des globules rouges expliquant l'anémie hémolytique. Ceci est confirmé par une corrélation négative entre TBARS et le taux d'HbF. Autrement dit, l'anémie au cours de la drépanocytose est d'autant plus profonde que le taux de TBARS est élevé. La comparaison des paramètres biologiques des drépanocytaires homozygotes en fonction du taux d'HbF rapporte que le taux de TBARS est d'autant plus bas que le taux d'HbF est élevé [53].

I.5) Symptomatologie de la drépanocytose

I.5.1) Les syndromes drépanocytaires majeurs

Ils regroupent la drépanocytose homozygote et les hétérozygoties composites (SC, S β thalassémies...).

I.5.1.1) La drépanocytose homozygote

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

- La phase stationnaire
- La phase de crise

A) La phase stationnaire

Cette phase est encore appelée période intercritique. Elle est marquée par un tableau d'anémie hémolytique chronique caractérisée par :

- une anémie constante (pâleur des muqueuses et des téguments)
- un ictère conjonctival variable dans le temps et d'un cas à l'autre
- une splénomégalie modérée, fréquemment observée chez les enfants de moins de 5 ans, plus rare après.

Les autres signes sont représentés par le retard de croissance staturo-pondérale. Cependant, le développement pubertaire est généralement satisfaisant.

B) Période de crise

Cette phase est caractérisée par :

- les crises vaso-occlusives
- les infections
- l'aggravation de l'anémie chronique

B.1) Les crises vaso-occlusives

Elles sont au centre de la pathologie drépanocytaire comme elles sont au centre de la vie du malade, chez qui la douleur est la première cause d'angoisse. Elles émaillent la vie du drépanocytaire et leur nombre sur une longue période permet de mesurer la gravité de la maladie. Leur fréquence et leur intensité sont très variables d'un malade à l'autre, mais également chez un même malade. Les situations favorisant les crises vaso-occlusives sont celles qui engendrent soit une déshydratation, soit une hypoxie, soit les deux [72].

Parmi les facteurs déclenchants de ces crises nous pouvons citer :

- l'effort prolongé, l'insuffisance respiratoire (crise d'asthme, traumatisme thoracique étendu), l'altitude, la course à pied trop rapide, les infections, l'anesthésie générale qui entraînent l'hypoxie
- la forte chaleur, l'effort et/ou la course prolongée, les infections à forte fièvre qui entraînent la déshydratation.

Ces crises sont soit abdominales, soit osseuses. Elles s'accompagnent souvent de fièvre élevée (surtout les crises sévères) et peuvent durer de quelques heures à quelques semaines, en général 4 à 6 jours.

a) **Les crises vaso-occlusives osseuses**

➤ **Le syndrome pieds-mains (Figure 4)**

Ce syndrome est facilement reconnaissable et peut amener le médecin à chercher une drépanocytose. Il est observé chez le nourrisson et chez le jeune enfant drépanocytaire.

---L'atteinte osseuse porte sur les petits os du carpe ou du tarse, les métatarsiens et les premières phalanges.

---La crise peut concerner une seule main ou un seul pied ou alors les deux pieds.

---L'œdème douloureux siège sur le dos de la main ou des pieds. Il est tendu, chaud et rouge. Cet œdème est maximum en regard du métacarpe ou du métatarse mais s'étend vers le poignet et le tarse et surtout vers les phalanges qui sont élargies, douloureuses, avec une peau tendue réalisant un tableau de dactylite.

---La douleur spontanée est accentuée par le contact, le mouvement et l'examen clinique.



Figure 4: Drépanocytose SS: syndrome pieds-mains [37]

➤ **Les crises des os longs**

Elles sont retrouvées en général chez le grand enfant et l'adolescent. Elles correspondent à des infarctus et touchent principalement le fémur et l'humérus qui sont chauds, œdémateux, extrêmement douloureux, immobiles. Le sujet peut être fébrile. Il existe parfois un épanchement articulaire contigu. Plus rarement, l'infarctus peut intéresser les vertèbres, les côtes, le sternum.

➤ **Autres localisations**

Les crises vaso-occlusives peuvent également être localisées au niveau du thorax (arcs costaux) et des vertèbres de la région sacro-coxygienne.

b) Les crises vaso-occlusives abdominales

Les crises vaso-occlusives à expression abdominale sont observées surtout chez l'enfant et sont dues à des infarctus spléniques. Une crise vaso-occlusive peut être à l'origine d'un syndrome douloureux abdominal pseudo-chirurgical par ischémie mésentérique, mais cette complication grave est très rare chez l'adulte. Toute douleur abdominale chez l'homme doit donc être considérée en priorité comme potentiellement « chirurgicale » jusqu'à preuve du contraire, car les patients drépanocytaires sont particulièrement exposés au risque de lithiase vésiculaire pigmentaire pouvant se compliquer d'accident infectieux ou de migration lithiasique. Un ileus fonctionnel est souvent observé en cas de crise vaso-occlusive osseuse à localisation vertébrale, surtout si de fortes doses de morphine sont nécessaires pour calmer la douleur. Un échange transfusionnel permet parfois de lever l'hésitation diagnostique entre une urgence chirurgicale et une crise vaso-occlusive à expression digestive. L'amélioration rapide de la symptomatologie après l'échange plaide en faveur de la seconde hypothèse. Des crises vaso-occlusives hépatiques de pronostic sévère peuvent également survenir mais leur fréquence est rare [15]. Il faut également souligner la fréquence et la gravité des pyélonéphrites qui peuvent être à l'origine des douleurs abdominales fébriles et l'existence, plus rare, d'épisodes douloureux abdominaux en rapport avec un foie cardiaque en cas de cardiopathie drépanocytaire évoluée. Un syndrome douloureux abdominal peut également être en rapport avec une nécrose papillaire dont la survenue n'est pas rare au cours des syndromes drépanocytaires majeurs mais également au cours des formes hétérozygotes AS.

Ces crises exposent à des accidents graves.

c) Les accidents vaso-occlusifs graves

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

a) Les déficits neurologiques et sensoriels :

Ils atteignent de 6 à 10% des malades drépanocytaires [57]. Hémiplégie, monoplégie, amaurose soudaines ou progressives sont les manifestations les plus fréquentes.

L'AVC (accident vasculaire cérébral) est l'une des complications neurologiques grave, rare chez l'adulte, le plus souvent d'origine ischémique par thrombose artérielle.

L'AVC constitue une des complications majeures de l'athérosclérose, l'athérosclérose étant une maladie chronique de la paroi artérielle, d'évolution lente. A l'origine d'une très forte morbi-mortalité en population et d'un coût socio-économique particulièrement lourd, l'athérosclérose et ses conséquences font l'objet d'une attention soutenue de la part de la

communauté scientifique, du corps médical et des pouvoirs institutionnels. Une compréhension du mécanisme physiopathologique de l'athérogenèse, et l'introduction sur le marché de molécules actives pour la prise en charge de certains facteurs de risque cardiovasculaire fréquents comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le diabète de type 2 ont largement ouvert la possibilité d'envisager des stratégies de prévention individualisées et applicables à l'échelle de la population générale.

- Physiopathologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie de la paroi artérielle affectant les vaisseaux de gros et moyen calibres. Historiquement centrées sur l'accumulation pariétale de cholestérol et sur la sclérose, la destruction des mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose ou athérogenèse, évoque actuellement un processus très dynamique impliquant, de l'étape d'initiation aux stades les plus évoluées, des lésions de la paroi, de multiples interactions cellulaires et moléculaires et une composante inflammatoire abondamment documentée [3].

En effet, l'athérosclérose est une pathologie chronique inflammatoire qui se développe en réponse à des dommages affectant l'endothélium vasculaire. Elle est caractérisée par l'infiltration de leucocytes à travers l'intima, l'accumulation de lipides, la prolifération de cellules musculaires lisses et l'accumulation d'une matrice extracellulaire abondante. Dans les circonstances normales, les cellules endothéliales résistent à l'adhérence des cellules circulantes telles que les leucocytes. La dysfonction endothéliale est considérée comme l'étape d'initiation du processus athérogène. La première phase qui détermine la réponse endothéliale est l'infiltration des lipoprotéines de basse densité (LDL : Low Density Lipoproteins) dans l'espace intimal suivie de leur oxydation qui déclenche l'activation des cellules endothéliales. Après recrutement, les cellules inflammatoires, notamment les monocytes différenciés en macrophages, pénètrent dans l'espace sous-endothélial.

Les causes de la dysfonction endothéliale regroupent de nombreux facteurs parmi lesquels on trouve l'hypercholestérolémie, l'inflammation chronique, l'hypertension artérielle, le diabète.

La différenciation des monocytes en macrophages est notamment illustrée par une augmentation de l'expression de récepteurs-scavengers (SRA : Scavengers Receptor A ; CD36) qui permet l'internalisation non-spécifique de LDL oxydés, et de leur contenu en cholestérol. Contrairement aux récepteurs spécifiques des LDL, les récepteurs scavengers ne sont pas régulés par le contenu intracellulaire en cholestérol. Par ailleurs, les

macrophages ne sont pas capables de dégrader le cholestérol. L'internalisation des LDL oxydés par la voie des récepteurs scavengers conduit donc à une accumulation considérable et non contrôlée de cholestérol dans les macrophages de la paroi artérielle. Ces macrophages évoluent ainsi en cellules spumeuses qui, en se regroupant, forment les lésions précoces de l'athérosclérose nommées stries lipidiques.

La persistance d'une hypercholestérolémie et d'un contexte pro-inflammatoire conduit à une expansion de la formation d'amas lipidiques sous-endothéliaux.

La décharge des facteurs inflammatoires exacerbe et amplifie la réponse inflammatoire locale au sein de la lésion (processus d'auto-amplification), entretient la production d'espèces réactives de l'oxygène. L'ensemble de ces processus, associé à la surcharge lipidique, conduit à la mort des macrophages et des cellules spumeuses qui s'accompagne de la libération de corps apoptiques et du contenu lipidique qui vont former le cœur lipidique, ou centre nécrotique, de la lésion d'athérosclérose.

L'athérogenèse est un processus d'évolution très lente : plusieurs dizaines d'années d'évolution sont souvent nécessaires de l'étape d'initiation à la constriction de la lumière artérielle, donc de l'installation de la plaque d'athérome conduisant à l'apparition de symptômes cliniquement détectables. La menace permanente de l'accident vasculaire aigu lié à l'athérosclérose est, en effet, plus fréquemment associé au risque de rupture ou d'érosion de la plaque, à l'origine d'une thrombose aiguë d'apparition soudaine, plutôt qu'à la taille de la plaque. La dénudation modérée de l'endothélium est associée à une accumulation de plaquettes à la surface de la plaque, même très avancée, qui peut conduire à l'exacerbation d'une thrombose. Par ailleurs, l'érosion endothéliale prononcée, notamment liée aux forces exercées par le torrent circulatoire, a pour conséquence l'exposition du tissu conjonctif sous-endothélial au flux sanguin. Elle a pour conséquence le relargage des constituants pariétaux et l'adhésion des plaquettes.

Ainsi, les plaques d'athérosclérose ont un potentiel thrombotique élevé. Les lipides, la matrice extracellulaire, les cellules spumeuses, les cellules inflammatoires, les débris cellulaires et la richesse de la plaque en facteurs tissulaires, notamment d'origine macrophagique, sont autant de facteurs qui conditionnent la thrombogénicité de la plaque. Les deux mécanismes prédominants qui expliquent le déclenchement d'une thrombose à partir des lésions athéromateuses sont l'érosion endothéliale et la fissuration de la plaque qui stimulent l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, première phase de la thrombose [10].

- Manifestations cliniques aiguës de l'athérosclérose

L'athérosclérose est la cause principale des maladies cardio-vasculaires. Les manifestations cliniques, souvent sévères, dépendent de la localisation des plaques d'athérosclérose sur l'arbre artériel. L'évolution des plaques obstrue progressivement la lumière artérielle pour aboutir à une sténose significative lorsque la réduction de la lumière dépasse 50%.

L'accident vasculaire cérébral (AVC) se définit comme un déficit neurologique aigu, d'apparition soudaine, accompagné de symptômes et de signes variables selon les régions focales du cerveau concernées par l'épisode vasculaire. L'AVC peut être d'origine ischémique ou hémorragique. L'infarctus cérébral concerne 85% des AVC. Les causes principales, qui expliquent près de 70% des cas sont l'athérosclérose, les maladies des petites artères cérébrales et les cardiopathies ischémiques [46].

Les AVC sont classés en accidents ischémiques et en accidents hémorragiques. Les accidents ischémiques définissent l'occlusion d'une artère cérébrale ou à destination cérébrale (carotides ou artères vertébrales) qui provoque l'infarctus cérébral. Le mécanisme peut s'expliquer par une thrombose d'origine athérogénique ou par un caillot formé localement, ou suite à une embolie cardiaque. Il peut également s'agir d'une déchirure de la paroi de l'artère ou de la compression par une tumeur. Les accidents hémorragiques sont liés à la rupture d'un vaisseau pathologique, par atteinte dégénérative des petites artères perforantes. La rupture d'anévrisme artériel provoque une hémorragie méningée dans les espaces sous-arachnoïdiens qui s'accompagnent parfois d'un hématome intraparenchymateux [42].

-Marqueurs du risque cardiovasculaire

Les mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose, confèrent aux maladies cardiovasculaires un caractère étiologique multifactoriel incontestable qu'il est nécessaire de prendre en compte dans la mise au point de stratégies de diagnostic et de prévention efficace. Toutefois, pour être applicables à une population aussi large que possible, ces stratégies doivent reposer sur un nombre limité de facteurs facilement mesurables. Un nombre considérable d'études épidémiologiques et d'essais thérapeutiques a contribué à identifier les marqueurs de risque les plus pertinents.

Tableau I : Facteurs de risque cardiovasculaire [47]

Facteurs de risque majeurs	
Age	Sexe masculin
Consommation de tabac	Hypertension artérielle
Augmentation du cholestérol-LDL	Diminution du cholestérol-HDL
Diabète de type 2	

Facteurs de risque prédisposants	
Antécédents familiaux précoces de maladie cardiovasculaire	
Facteurs génétiques	Sédentarité
Obésité androïde	Ménopause

Marqueurs de risque en évaluation ou « discutés »	
Hypertriglycémie	
LDL petites et denses	
Homocystéine	
Lp(a)	
Facteurs prothrombotiques	
Protéine C-réactive ultrasensible	
Molécules d'adhésion (sICAM-1, sVCAM-1)	
Interleukine-6	

Tout signe neurologique, même minime, impose donc une hospitalisation d'urgence afin d'effectuer des explorations neuroradiologiques et d'envisager l'éventualité d'un échange transfusionnel. En cas d'accident constitué, il est démontré que la mise en route d'un protocole transfusionnel sous la forme d'une transfusion d'un concentré érythrocytaire chez l'enfant et de deux à trois concentrés chez l'adulte, toutes les quatre semaines diminue le risque de récurrence [19]. Le doppler transcranien peut également aider à poser l'indication de la mise en route d'un protocole transfusionnel lorsqu'il révèle la présence d'une vasculopathie cérébrale drépanocytaire.

b) Le syndrome thoracique aigu : il regroupe toutes les complications pulmonaires aiguës de la drépanocytose. Il se définit par une fièvre, une association de douleurs thoraciques, de dyspnée et d'une image radiologique pulmonaire anormale.

c) **Le priapisme** : rare dans l'enfance, fréquent chez l'adolescent, il est caractérisé par des douleurs et une congestion prolongée du pénis.

d) **D'autres accidents vaso-occlusifs graves moins fréquents peuvent être observés** :

--la thrombose de l'artère centrale de la rétine pouvant évoluer vers la cécité ;

--la thrombose de l'artère rénale, parfois douloureuse avec hématurie totale et nécrose capillaire à l'UIV ;

--les thromboses spléniques et mésentériques provoquant un infarctus de la rate et du mésentère ;

--les thromboses osseuses aboutissant à des infarctus osseux, différenciées des ostéomyélites.

B-2) Les infections :

Les infections constituent des complications fréquentes de la drépanocytose. La forte incidence des infections est observée chez les jeunes enfants dans les premières années de la vie. La fréquence des accidents infectieux diminue avec l'âge mais le risque persiste toute la vie.

La susceptibilité particulière des drépanocytaires aux infections reste encore mal expliquée, mais l'insuffisance des défenses immunitaires de ces sujets est reconnue et l'asplénie fonctionnelle y joue un rôle important.

Les méningites et les septicémies sont les infections les plus graves car elles peuvent mettre en jeu rapidement le pronostic vital et laisser des séquelles neurosensorielles. Le pneumocoque est le germe à redouter. La pneumopathie représente l'accident infectieux le plus fréquent chez les drépanocytaires.

Les ostéomyélites sont des complications infectieuses courantes dans la drépanocytose. Les germes responsables sont de façon très dominante les germes à Gram(-) dont les salmonelles puis les staphylocoques [12,29].

▪ Le paludisme

La drépanocytose protège contre les formes graves de paludisme mais n'empêche pas l'infection. Ainsi le neuropaludisme est exceptionnel chez le sujet drépanocytaire [1]. Cependant, dans les SDM, notamment dans les formes homozygotes, l'accès palustre est susceptible de déclencher des crises vaso-occlusives pouvant être fatales.

La fréquence de l'infection palustre à goutte épaisse positive chez l'enfant drépanocytaire au Sénégal est de 9,6% [74].

B-3) Aggravation de l'anémie chronique

▪ La crise de séquestration splénique

C'est l'urgence anémique la plus fréquente et la plus grave. Elle survient de façon imprévisible et précoce et touche jusqu'à 30% des enfants avant l'âge de 5 ans [56].

La séquestration splénique est constituée par une occlusion du retour capillaire veineux par des hématies falciformées alors que le débit artériel intrasplénique est préservé ; ce qui entraîne une augmentation rapide et importante du volume de la rate. Cliniquement, on a une augmentation brutale de la rate, parfois une hépatomégalie modérée, des signes d'anémie sévère mal tolérée et des manifestations d'hypovolémie.

Biologiquement, on note une baisse du taux d'Hb d'au moins 2 g/dl par rapport au taux de base, ce taux pouvant atteindre 3g/dl.

L'évolution est facilement mortelle en l'absence de transfusion.

▪ La crise de déglobulisation

Il s'agit d'une crise d'hyperhémolyse volontiers déclenchée par une infection intercurrente. Dans nos pays d'endémie palustre, un accès palustre est souvent incriminé.

Les accidents transfusionnels peuvent également provoquer une crise de déglobulisation.

La sémiologie clinique associe une aggravation du syndrome anémique à un ictère franc, et parfois une augmentation du volume de la rate.

L'hémogramme montre une anémie sévère avec un taux de réticulocytes élevé.

▪ La crise critique d'érythroblastopénie

L'érythroblastopénie est le plus souvent déclenchée par une infection virale et le Parvovirus B19 en est la première cause. Elle se manifeste cliniquement par une aggravation rapidement progressive de l'anémie, sans ictère, ni augmentation de volume de la rate.

L'hémogramme montre une anémie sévère avec un taux de réticulocytes effondré. Cette anémie nécessite une transfusion d'urgence qui permet de maintenir un taux d'Hb correspondant au taux de base dans l'attente de la reprise de l'érythropoïèse qui survient après 7 à 10 jours.

C) Les complications chroniques [59]

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

--**les ulcères de jambes** : ils siègent dans les régions des chevilles. Ils sont favorisés par les traumatismes et sont responsables de douleurs chroniques et de gêne fonctionnelle. Leur

guérison est difficile à obtenir et leur récurrence est la règle. Ils peuvent se compliquer d'ankylose des articulations tibio-tarsiens.

--**les nécroses osseuses** : les principales articulations intéressées sont les hanches et les épaules. Ces nécroses sont asymptomatiques au début puis sont responsables de douleurs et de gêne fonctionnelle. Leur prévalence, faible chez l'enfant, augmente avec l'âge.

--**les complications oculaires** : les rétinopathies prolifératives sont les plus habituelles. Leur dépistage préventif, par des examens réguliers de l'œil, doit être fait régulièrement à partir de 10 ans environ pour intervenir à temps.

--**les complications rénales** : près de 10% des malades évoluent vers l'insuffisance rénale chronique secondaire ou non à des infections et à l'ischémie. Cette insuffisance rénale aggrave l'anémie observée.

--**les complications pulmonaires et cardiaques** : ce sont les accidents d'infarctus et les infections pulmonaires répétés pouvant être à l'origine d'insuffisance respiratoire chronique et d'hypertension artérielle pulmonaire. L'insuffisance cardiaque globale est la complication cardiaque la plus fréquente.

--**les complications hépatobiliaires** : l'hépatomégalie est un signe habituel sans pour autant être la traduction d'une complication. La lithiase est d'une grande fréquence au cours de la drépanocytose et concerne le tiers des malades.

I.5.1.2) Les hétérozygoties composites [22]

A- Les hétérozygoties composites SC

Au plan clinique, les patients drépanocytaires SC sont moins symptomatiques que les patients drépanocytaires SS. Ils sont atteints d'un syndrome anémique moins important que celui des drépanocytaires homozygotes. La splénomégalie persiste au-delà de la petite enfance. Les malades font plus volontiers des complications osseuses chroniques que les drépanocytaires homozygotes.

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

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre deux fractions de proportions égales migrant au niveau des hémoglobines S et C (taux d'HbS à peu près égal au taux d'HbC= environ 50%).

B- Les hétérozygoties composites Sβ thalassémie

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

B.1 La forme Sβ0 thalassémie

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

B.2 La forme Sβ+ thalassémie

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

I.5.2) La drépanocytose hétérozygote (forme mineure)

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

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

I.6) Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires repose sur des examens biologiques et biochimiques.

I.6.1) L'hémogramme

L'hémogramme est un examen simple, peu coûteux, standardisé et automatisé, disponible dans l'ensemble des laboratoires de biologie médicale. La numération plaquettaire est obligatoirement comprise dans la numération. La formule et le frottis ne sont pas compris dans la numération.

L'hémogramme comprend :

- ✓ le nombre d'érythrocytes
- ✓ le taux d'hémoglobine
- ✓ le taux d'hématocrite
- ✓ les constantes érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH)
- ✓ le nombre de leucocytes
- ✓ le nombre de plaquettes
- ✓ la formule leucocytaire

Le nombre des cellules est exprimé soit par mm³, soit par litre.

$$10^9/l=10^3/mm^3$$

La NFS se fait à l'aide d'un appareil d'hématologie.

---Principe

Il repose sur la mesure de la variation de potentiel consécutive au passage des cellules entre les deux électrodes d'un appareil à détection électronique, variation qui se traduit par une impulsion que l'appareil comptabilise comme une cellule.

L'amplitude de l'impulsion est directement proportionnelle au volume de la particule qui l'a générée.

L'hémogramme montre une anémie de sévérité variable, le taux d'Hb variant en moyenne de 6 à 10g/dl pendant les périodes intercritiques. Le taux d'Hb est habituellement plus bas chez les patients SS et S β 0 thalassémiques que chez les SC et S β + thalassémiques.

Il est important de connaître le taux d'Hb basal afin d'évaluer le degré et les facteurs étiologiques des variations au cours de l'évolution.

L'anémie est typiquement normochrome normocytaire et régénérative avec un taux de réticulocytes élevé [35]. Elle peut être macrocytaire en cas de carence en folate ou microcytaire lorsqu'une carence martiale ou un trait α thalassémique est associé [39].

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est fréquente en dehors de toute infection [60].

Le taux des plaquettes est souvent élevé même en situation basale.

L'examen du frottis sanguin révèle la présence d'hématies en forme de faucille ou drépanocytes, caractéristiques de la maladie. Ces drépanocytes sont souvent associés à de multiples anomalies érythrocytaires : une anisocytose, une poikilocytose, une polychromatophilie, une présence de corps de Howel-Jolly témoins de l'hypersplénisme.

Il faut noter que chez le sujet porteur du trait drépanocytaire, la numération formule sanguine est normale et il n'existe pas de drépanocytes sur le frottis, la falciformation étant provoquée par un agent réducteur : c'est le test d'EMMEL ou test de falciformation provoquée

I.6.2) Test d'EMMEL ou test de falciformation

A/ Principe

Il repose sur la mise en évidence au laboratoire de la falciformation des hématies en hypoxie, témoin de la présence d'hémoglobine S.

La désoxygénation est accélérée soit en ajoutant du métabisulfite de Na à 2% au sang du malade, soit en créant une atmosphère pauvre en oxygène en scellant les bords de la lamelle à la lame à l'aide de vernis.

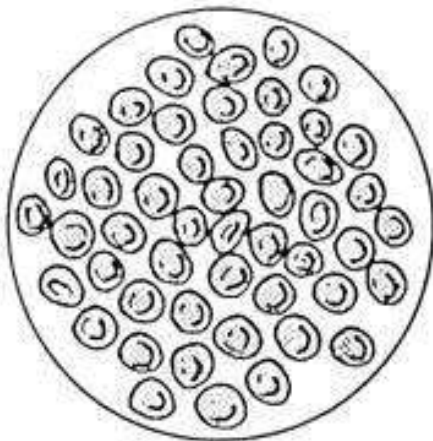
On observe alors à l'état frais, entre lame et lamelle, les hématies qui prennent progressivement la forme typique en 'faucille'.

B/ Résultats (Figure 6)

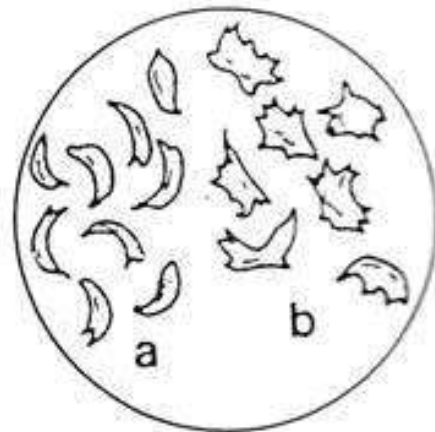
--Si le résultat est négatif, les hématies gardent leur forme ronde

--Si le test est positif, les hématies prennent progressivement une forme de faucille ou de banane aux extrémités pointues, souvent dentelée.

Il est recommandé d'examiner plusieurs zones car la falciformation ne s'effectue pas de façon homogène. Il ne faut pas confondre les hématies falciformes avec des hématies crénelées (échinocytes) qui n'ont pas les extrémités pointues.



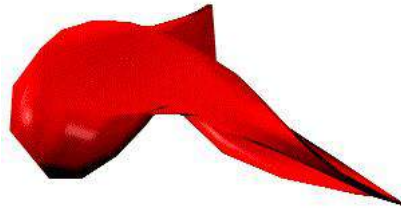
6₁) Test d'EMMEL négatif



6₂) Test d'EMMEL positif (a) avec présence d'échinocytes (b)



63) Hématie normale



64) Drépanocyte

Figure6 : Illustration d'un test d'EMMEL négatif avec hématies normales (6₁ et 6₃) et d'un test d'EMMEL positif avec drépanocytes et échinocytes (6₂ et 6₄).

I.6.3) Test d'ITANO ou test de solubilité (Figure 7)

A/ PRINCIPE

Il repose sur l'anomalie de solubilité de l'HbS découverte par ITANO.

L'hémoglobine S, réduite par action de l'hydrosulfite de Na, précipite dans une solution de phosphate de potassium à 2,24M.

Ce test est très spécifique de cette hémoglobine et est donc particulièrement utile pour son identification. Il n'est toutefois que qualitatif et ne peut valablement faire la distinction entre les diverses formes génétiques de drépanocytose.

De même, ce test ne saurait être utilisé chez le nouveau-né ou chez le sujet porteur d'un taux faible d'hémoglobine S : risque de faux négatifs

B/ RESULTATS

Si l'on est en présence d'hémoglobines S, il se produit immédiatement un trouble net dans le tube contenant cette hémoglobine S. Le tube témoin doit rester limpide.



Figure7 : Test d'Itano ou de solubilité

I.6.4) L'électrophorèse de l'hémoglobine

A / Principe

Lorsqu'un hémolysat est placé dans un champ électrique, les hémoglobines le composant migrent en fonction de leur charge électrique et du pH du milieu.

Le sang veineux est prélevé sur anticoagulant principalement l'Éthylène Diamine Tétracétate (EDTA). Ensuite, il est lavé à l'eau physiologique et les hématies sont lysées.

L'électrophorèse est plus souvent pratiquée sur acétate de cellulose en milieu alcalin (pH=8,6). Elle peut être aussi pratiquée sur agarose en milieu acide, pH 6,2. En effet l'électrophorèse à pH acide permet de faire le diagnostic différentiel en distinguant l'hémoglobine S des autres hémoglobines qui migrent au même niveau que l'hémoglobine S (C, D, E) mais ne différencie pas D et G. Ce pH distingue aussi C de E, O, Czig. La drépanocytose SS et les S β thalassémies sont caractérisées par une HbA₁ absente (sujets SS et S β 0 thalassémiques) ou à un taux faible (sujets S β + thalassémiques).

B / Résultats

Les différentes bandes visualisées sur le gel donnent après densitométrie des pics dont les aires sont proportionnelles à l'intensité de la coloration (donc des concentrations).

Tableau II : Les différentes fractions d'hémoglobine obtenues après électrophorèse

	Normal Nouveau- né	Normal adulte	Hétérozygote	Drépanocytose homozygote	Double hétérozygotie
Hémoglobines	A F > 80% A ₂	A A ₂ < 3,5%	A S = 35 à 45% A ₂ < 3,5%	S > 90% F = 2 à 20% A ₂ < 3,5%	S C

I.6.5) L'isoélectrofocalisation ou IEF

L'IEF, technique électrophorétique mise au point il y a très longtemps, a suivi depuis une évolution constante. En IEF, les protéines à analyser migrent dans un gel contenant des molécules électrolytiques de petite taille appelées ampholytes. Ces ampholytes ont une bonne capacité tampon et sont conductrices à leur point isoélectrique (pHi). Soumises à un champ électrique, elles migrent et se fixent à leur pHi respectif où leur charge nette est nulle, créant ainsi sur toute la longueur du gel un gradient de pH. La linéarité et les bornes de ce gradient de pH sont déterminées par la nature et la diversité des ampholytes incorporés au sein du gel. Les protéines à analyser vont être séparées le long de ce gradient de pH de manière analogue.

Elle est plus sensible et permet de séparer l'HbF des hémoglobines A₁ et S. C'est aussi une technique très coûteuse mais c'est la méthode de choix pour le diagnostic néonatal de la drépanocytose.

I.6.6) Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) [17]

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants d'un mélange même complexe.

Le principe repose sur la différence de distribution des composés entre une phase stationnaire de nature variée (granulés, liquide...) et une phase mobile liquide. La séparation des composés dans la phase stationnaire se fait par apport continu de phase mobile sous haute pression.

La vitesse d'éluion dépend de l'affinité des composés vis-à-vis de la phase stationnaire et de la phase mobile.

Un détecteur placé à la sortie, couplé à un enregistreur, permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme.

I.6.7) Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR)

La PCR permet d'amplifier spécifiquement une région de l'ADN double brin de quelques centaines de paires de bases. Cet ADN (génomique ou ADNc) doit d'abord être séparé en simples brins (dénaturation à 95°C) pour servir de matrice. On ajoute à l'ADN de départ une large quantité d'amorces (oligonucléotides synthétiques complémentaires des deux extrémités de la région à amplifier) qui vont s'hybrider à 50-60°C environ avec la séquence complémentaire sur chacun des brins d'ADN, et les quatre dNTP qui serviront de substrats. On soumet le tout à l'activité d'une ADN polymérase (Taq polymérase) qui synthétise à 72°C

un brin complémentaire à partir de l'extrémité 3'OH de l'amorce hybridée. On obtient quatre brins d'ADN.

Le résultat de la PCR est qu'à la fin de n cycles, on dispose d'un nombre théorique d'amplicons de 2^n spécifiques de la séquence encadrée par les amorces (si l'efficacité est optimale ; en général le rendement est d'environ 70 %).

Le prélèvement (biopsie) est effectué entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine de gestation ou entre la 15^{ème} et la 20^{ème} semaine de gestation par amniocentèse.

Elle utilise des sondes nucléotidiques de synthèse reconnaissant les séquences mutées et normales. Le diagnostic est effectué après amplification génique de l'ADN de la séquence correspondant à la mutation. Cette technique est utilisée dans le diagnostic anténatal de la drépanocytose. En fait le diagnostic anténatal de la drépanocytose n'a de sens que si les parents décident d'une interruption de la grossesse quand l'enfant est porteur d'une forme grave de la drépanocytose [45].

I.6.8 Bilan d'hémolyse [5]

L'hémolyse se traduit par :

- une hyperbilirubinémie indirecte évocatrice d'un ictère à caractère hémolytique
- une élévation de l'activité de la LDH en dehors d'un contexte de cytolysé hépatique
- une diminution de l'haptoglobine avec des valeurs inférieures à 0,5 g/l, parfois même indosables
- une hypersidérémie avec augmentation du coefficient de saturation

I.7. Principes de la prise en charge

I.7.1 Le suivi médical

La prise en charge des patients atteints de syndromes drépanocytaires majeurs doit être faite par un personnel qualifié.

- ❖ L'information et la sensibilisation des parents et du patient (si son âge le permet) constituent la première étape de cette prise en charge. Elle portera sur les principaux aspects de la drépanocytose : son mode de transmission, ses manifestations cliniques, ses complications et les modalités de leur prévention. En particulier, les circonstances nécessitant une consultation d'urgence leur seront enseignées.
- ❖ Un bilan initial clinique et biologique détaillé est recommandé au début de la prise en charge. Après un examen clinique minutieux, le bilan biologique comprend :

----un hémogramme avec décompte des réticulocytes afin de déterminer le taux d'Hb à l'état basal et de typer l'anémie

----une électrophorèse de l'hémoglobine avec le taux des différentes fractions notamment de l'HbF.

----un bilan transfusionnel avec phénotype érythrocytaire complet et recherche d'agglutines irrégulières.

----les sérologies virales (hépatite B et C, VIH, HTLV1)

❖ Une consultation de suivi sera programmée tous les mois chez le nourrisson jusqu'à 2 ans, puis tous les trois mois. Au cours de ces consultations on appréciera :

- le volume de la rate
- le développement staturo-pondéral
- l'état nutritionnel

Un bilan annuel devra être fait en vue d'une évolution de la maladie. Il comprend :

- un examen clinique complet
- un examen ophtalmologique
- des épreuves fonctionnelles respiratoires
- un examen orthopédique avec radiographie de la hanche
- un bilan hépatique avec échographie hépatobiliaire
- une étude de la fonction rénale
- d'autres examens spécialisés en fonction du contexte clinique

I-7-2) Traitement

I-7-2-1) Traitement des crises

a) Traitement de la crise douloureuse drépanocytaire

De nombreuses crises drépanocytaires peu sévères (douleur peu intense, fièvre modérée à température <38,5°C) peuvent être traitées à domicile en relation avec le médecin.

Dans le cas contraire, c'est-à-dire en l'absence d'amélioration sous traitement antalgique à domicile, une douleur d'emblée majeure, une localisation douloureuse thoracique, une fièvre à température >38,5°C doivent nécessiter une hospitalisation.

Les principes du traitement sont :

- le soulagement de la douleur à l'aide d'antalgiques administrés par paliers allant du paracétamol aux morphiniques.
- l'hyperhydratation avec ou sans alcalinisation, par voie orale ou par voie veineuse à raison de 3L/m²/24h de sérum glucosé isotonique avec du NaCl/KCl et du sérum bicarbonaté à 14%.
- la suppression du facteur déclenchant la crise.
- l'oxygénothérapie et la transfusion sanguine réservées à certaines crises graves.

b) Traitement des infections

Le traitement probabiliste des pneumopathies associe une céphalosporine de troisième génération à un macrolide (couvrant un éventuel *Mycoplasma pneumoniae*).

Pour l'ostéomyélite (*Salmonelle* et *Staphylocoque*), le traitement associe l'immobilisation plâtrée à l'antibiothérapie. Le traitement probabiliste des infections ostéoarticulaires associe le céfotaxime ou le ceftriaxone à la fosfomycine pendant 10 jours par voie IV puis relais oral pendant 2 mois par bithérapie pouvant associer l'oxacilline à une fluoroquinolone (exceptionnellement indiquée en pédiatrie).

Le traitement des méningites et septicémies (à pneumocoque, à *Haemophilus influenzae* et aux *Salmonelles*), est démarré avant l'antibiogramme avec le céfotaxime à raison de 200mg /Kg/jour [7].

c) Traitement de l'anémie aiguë

Il repose sur la transfusion simple de concentrés érythrocytaires phénotypés dans les systèmes AB0, Rhésus, Kell et Duffy [8].

Différentes modalités transfusionnelles peuvent être utilisées en fonction des modifications :

- une transfusion de culot globulaire en cas d'anémie aiguë par hyperhémolyse, par séquestration splénique ou par érythroblastopénie. Il faut noter qu'il est conseillé de ne pas dépasser 15ml/Kg de concentré chez l'enfant et deux culots globulaires chez l'adulte en raison du risque de surcharge. Cette transfusion doit faire remonter le taux d'hémoglobine à sa valeur habituelle.
- un échange transfusionnel partiel dans les accidents vaso-occlusifs graves (syndrome thoracique aigu, accident vasculaire cérébral.....).
- une transfusion au long cours pour la prévention des récurrences d'une séquestration splénique ou d'un AVC.

d) Traitement des accidents vaso-occlusifs graves

Ces accidents vaso-occlusifs graves requièrent des échanges transfusionnels. L'objectif est de remplacer les hématies contenant de l'hémoglobine S par des hématies contenant de l'HbA.

Le syndrome thoracique aigu nécessite une hyperhydratation, une oxygénothérapie et l'échange transfusionnel. L'AVC nécessite un programme transfusionnel et le priapisme est traité par des antalgiques, un échange transfusionnel et un lavage des corps caverneux par du sérum physiologique [26].

I.7.2.2) Traitement des complications

- L'ostéonécrose de la hanche, du fait de son risque d'aboutir à un handicap fonctionnel majeur, doit être traitée précocement. La chirurgie conservatrice est préférée à la chirurgie réparatrice (prothèse de la hanche).
- La lithiase vésiculaire est traitée par la cholécystectomie à froid, en utilisant la voie cœlioscopique autant que possible.
- La rétinopathie doit être surveillée et traitée par la photocoagulation laser si le stade III est atteint. L'ulcère de la jambe nécessite des pansements au Dakin et du magnésium par voie orale.
- Le traitement des infections cardiaques, rénales et respiratoires nécessite une étroite collaboration entre le médecin traitant et les spécialistes des organes atteints. Un programme transfusionnel est indiqué.

I.7.2.3) Les mesures préventives [21]

a) La réhydratation

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

Une hydratation abondante doit encore être majorée en cas d'effort sportif, de réchauffement du climat, d'infection concomitante. Dès les premiers signes évocateurs de crises douloureuses, on propose que les apports hydriques soient augmentés à 3L/m².

b) Prévention des infections

- La vaccination : en plus des vaccins usuels (vaccins du Programme Elargi de Vaccination), d'autres vaccins doivent être administrés. Il s'agit des vaccins anti-pneumococcique, anti-Haemophilus influenzae, anti-salmonelle et anti-meningococcique.

- L'antibioprophylaxie à la pénicilline est préconisée jusqu'à l'âge de 5 à 7 ans au moins. Pénicilline V (50 000 UI /Kg/j)
- La prophylaxie anti-palustre est obligatoire
- Le respect d'une bonne hygiène alimentaire, corporelle et dentaire est indispensable.

c) Autre mesures préventives

❖ Supplémentation en acide folique.

Elle se justifie tout au long de la maladie. La posologie est de 5mg / jour pendant 15 jours chaque mois. Elle permet de prévenir la carence en folate qui risque de survenir du fait de l'activité médullaire intense liée à l'hyperhémolyse.

❖ L'administration de sulfate de Zn

Le sulfate de Zn est administré à la dose de 50mg/jour pendant 7 jours, chaque mois pendant l'enfance. Le Zn est recommandé par certains auteurs pour son rôle enzymatique dans la croissance staturale mais également dans le développement pubertaire.

❖ Conseil génétique et diagnostic prénatal [27]

Le diagnostic anténal peut être proposé aux sujets à risque qui ne souhaitent pas avoir d'enfants atteints de drépanocytose homozygote. Il s'inscrit dans le conseil génétique à donner aux porteurs de la maladie.

La biologie moléculaire permet de faire le diagnostic de la drépanocytose homozygote sans ambiguïté entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée à partir d'une biopsie de trophoblastes ou par amniocentèse entre 15 et 20 semaines d'aménorrhée.

I.8) Perspectives thérapeutiques

I.8.1) Le traitement à l'hydroxyurée

Ce traitement est maintenant admis dans la prise en charge des formes graves (plus de trois crises vaso-occlusives par année, antécédents d'AVC, de syndrome thoracique aigu et de priapisme). Il permet de réduire la fréquence des crises vaso-occlusives chez le tiers des patients. Ce médicament est susceptible d'augmenter le taux d'hémoglobine fœtale dans les globules rouges de drépanocytaires, exerçant un rôle protecteur. Sa posologie est de 20 mg/Kg/j pendant trois mois au minimum. Sa toxicité est surtout hémolytique et est réversible à l'arrêt du traitement [66, 70].

On ignore encore son degré de tolérance à long terme et son action sur la fertilité future des enfants surtout de sexe masculin.

I.8.2) La transplantation médullaire allogénique

Elle constitue à l'heure actuelle le seul traitement curatif utilisé dans la drépanocytose.

Il s'agit de remplacer les cellules hématopoïétiques du malade drépanocytaire par celles d'un donneur AA ou AS géno-identique (donneur HLA identique familial). Les greffes peuvent être obtenues par ponction médullaire ou par prélèvement de sang de cordon ombilical dès la naissance.

I.8.3) La thérapie génique

Elle consiste à introduire dans les cellules souches hématopoïétiques un gène normal β de la globine permettant la synthèse de l'HbA à la place de l'HbS. Elle n'est pas encore disponible pour les patients drépanocytaires mais des avancées significatives ont été faites dans la recherche permettant de nourrir un véritable espoir [58].

I-9 Pronostic

Le pronostic de la maladie drépanocytaire s'est nettement amélioré avec les importants progrès réalisés dans la prise en charge de l'enfant drépanocytaire.

L'espérance de vie des malades dans les pays développés est prolongée : elle dépasse 50 ans chez les jamaïcains homozygotes.

Au Sénégal, malgré le nombre réduit de structures de suivi des malades drépanocytaires, d'importants efforts sont consentis pour une prise en charge précoce de ces patients permettant ainsi de retrouver de plus en plus de malades drépanocytaires à l'âge adulte.

Certains facteurs génétiques sont associés à une bonne tolérance de la drépanocytose et sont par conséquent de bon pronostic :

- les haplotypes Arab- India et Sénégal ;
- le taux de HbF élevé ;
- le trait thalassémique associé

Les conditions socio-économiques et environnementales ont également été incriminées dans le pronostic de la maladie drépanocytaire [37].

II) Etude des paramètres lipidiques dans la drépanocytose

II -1 Les lipides membranaires

a) Le profil normal

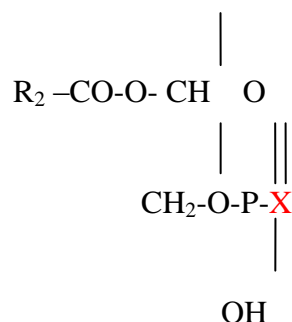
Les lipides sont, avec les protéines l'une des deux seules espèces moléculaires présentes dans les membranes.

Les carbohydrates ne sont pas des constituants indépendants. On les trouve toujours associés aux lipides et aux protéines sous forme de glycolipides et de glycoprotéines. En plus de leur rôle structural dans le domaine de la compartimentation, certains lipides possèdent des propriétés fonctionnelles importantes. Ils peuvent jouer le rôle de récepteur et ils sont à l'origine de seconds messagers intracellulaires.

Les lipides membranaires peuvent se classer en quatre catégories principales : les diacylphosphoglycérides, les diacylglycérides, les sphingolipides, les stérols et leurs dérivés.

Les diacylphosphoglycérides (communément appelés phospholipides) forment la classe la plus abondante des lipides des cellules animales. Ils dérivent du glycérol par estérification en position 3 par un dérivé de l'acide phosphorique. En positions 1 et 2, on trouve des chaînes hydrocarbonées. Ces chaînes sont associées au glycérol, en général par des liaisons esters. La nature du substituant fixé sur l'acide phosphorique définit la nature du phosphoglycéride. Parmi ceux que l'on rencontre le plus fréquemment, nous citerons le phosphatidyl choline, le phosphatidyl éthanolamine, le phosphatidyl sérine, le phosphatidyl glycérol, le phosphatidyl inositol (**Figure 8**).

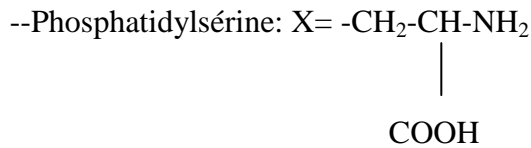
Formule des esters de glycérol : $R_1\text{-CO-O-CH}_2$



Le type d'ester de glycérol sera fonction de la nature de X, de R_1 et de R_2 . Selon la nature de X, on distingue entre autres :

--Phosphatidylcholine (Lécithine): $X = \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$

--Phosphatidyl éthanolamine (Céphaline): $X = \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$



--Acide phosphatidique: X= H

Les diacylglycérides comme les diacylphosphoglycérides dérivent du glycérol par estérification en positions 1 et 2 par un acide gras. Par contre en position 3, ils sont associés par des liaisons glycosidiques à des carbohydrates tels que le galactose.

Le constituant de base des sphingolipides est la sphingosine ou l'un de ses dérivés. Tous les sphingolipides sont localisés principalement dans la couche externe de la bi-couche lipidique des membranes plasmiques. Ils sont insérés dans la bicouche par leur partie hydrocarbonée ; ils projettent leur partie saccharidique hors de la cellule. Ils sont présents, le plus souvent, en faible quantité dans la membrane.

Les stérols sont des molécules beaucoup plus compactes et beaucoup plus apolaires que les lipides décrits précédemment. Ils dérivent du cyclopentanoperhydrophénantrène, un hydrocarbure tétracyclique. On les trouve dans les règnes animal, végétal et microbien. On trouve le cholestérol dans les membranes plasmique, lysosomiale, endosomiale et golgienne des cellules animales. Ils constituent 30% de l'ensemble des lipides des membranes plasmiques. Le cholestérol s'insère dans la bi-couche en présentant son groupement OH à l'interface. Du fait de sa taille, il n'occupe qu'une couche de la bi-couche.

Les acides gras, sous forme libre sont des constituants mineurs des membranes. On les trouve, par contre, sous forme d'esters associés à la partie polaire des lipides.

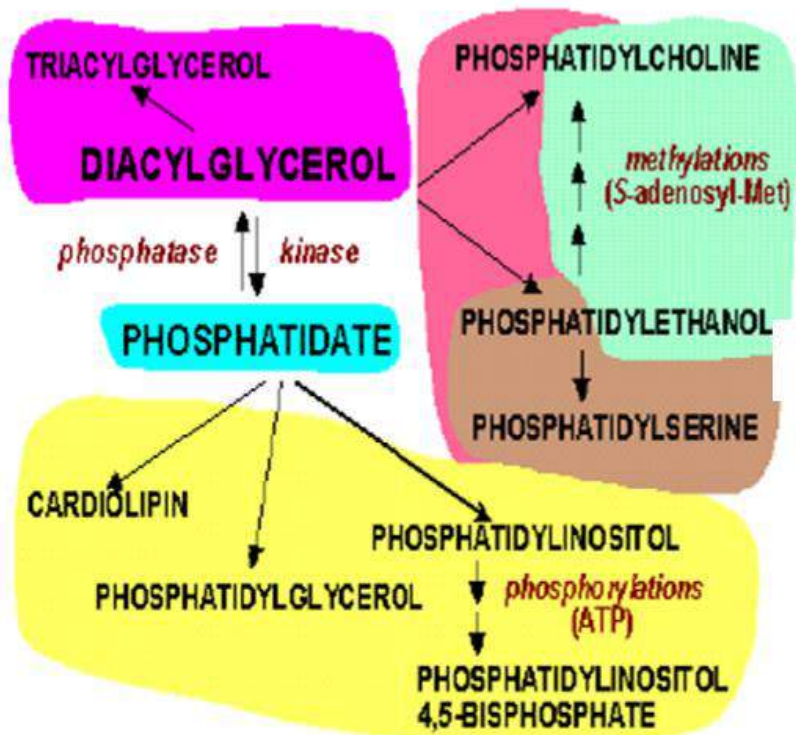


Figure 8 : METABOLISME DES PHOSPHOLIPIDES

La composition est donnée en pourcentage de la quantité totale de lipides (**Tableau III**). La membrane est caractérisée par une asymétrie transversale de composition lipidique (**Figure13**).

Dans le cas particulier de la membrane érythrocytaire, il y a 4 lipides majoritaires (cholestérol, mis à part) : deux phospholipides aminés (phosphatidyl éthanolamine et phosphatidyl sérine) localisés dans la couche interne, et deux autres lipides (phosphatidyl choline et sphingolipide) dans la couche externe (**Figure 9**).

Tableau III : Composition lipidique de quelques membranes [43]

	Myéline	Erythrocyte	Mitochondrie	Escherichia coli	Chloroplaste
Lipides/ protéines (en poids)	03:01	01:03	01:03	01:03	01:01
Phospholipide dont					
PC	32	56	95	100	12
PE	14	20	28	80	
PI		2	8		
PS	7	11			
PG				15	12
DPG			11	5	
Glycolipide					80
Sphingolipide	40	18			
Stérol	25	25	5		

PC : phosphatidyl choline

PE : phosphatidyl éthanolamine

PS : phosphatidyl sérine

PI : phosphatidyl inositol

PG : phosphatidyl glycérol

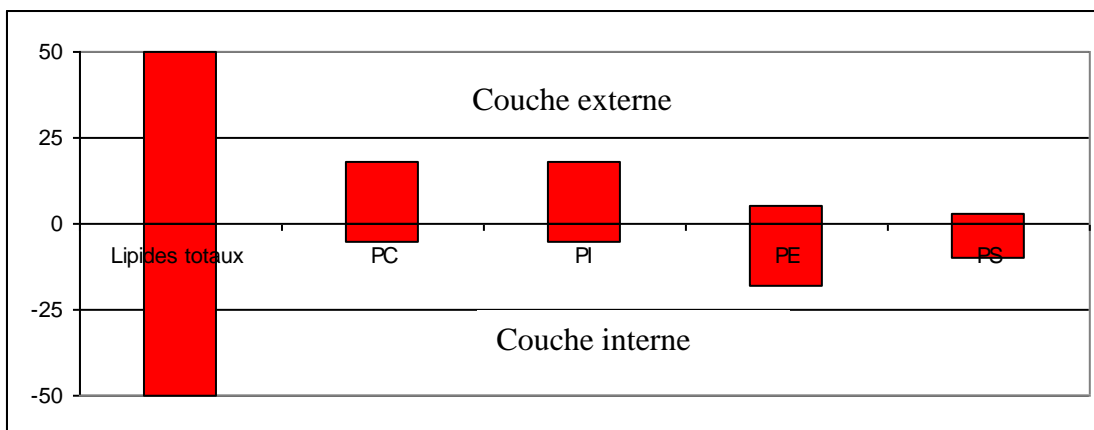


Figure 9 : Répartition des différents lipides entre les couches interne et externe de la membrane de l'érythrocyte [43].

Le maintien de cette asymétrie lipidique est le résultat d'un transport sélectif et unidirectionnel des phospholipides aminés de la couche externe vers la couche interne, s'opposant de ce fait à l'homogénéisation. Ce transport est actif et nécessite un apport d'énergie fourni par hydrolyse de l'ATP intracellulaire. La protéine responsable du transport actif est l'aminophospholipide translocase [43].

b) Le profil du drépanocytaire

Le rôle physiologique de l'asymétrie lipidique est varié. Dans le cas du globule rouge, le transport actif des aminophospholipides contrôle vraisemblablement la forme discoïde de la cellule, forme nécessaire à son bon écoulement dans les capillaires. Un appauvrissement en ATP conduit à l'apparition des aminophospholipides sur la face externe, non compensée immédiatement par une diffusion dans l'autre sens de la phosphatidyl choline ou de la sphingomyéline. Ce surplus de lipides dans la couche externe conduit à une déformation de la cellule, qui adopte une forme crênelée dont l'écoulement est fortement perturbé [66].

Ainsi, DIATTA et coll. ont observé une augmentation significative des lysophosphatides chez les drépanocytaires comparés aux témoins AA. Ces données témoigneraient de l'importante sensibilité des lipides membranaires au phénomène de la peroxydation, phénomène qui serait particulièrement intense au cours de la maladie drépanocytaire et qui pourrait être à l'origine de la formation des lysophosphatides au détriment de phosphatidyl choline et de phosphatidyl éthanolamine [24].

L'acide phosphatidique, intermédiaire commun à la synthèse des phosphoglycérides et des triacylglycérols, est également augmenté de façon significative chez les drépanocytaires. Son

augmentation massive dans la drépanocytose pourrait être liée à son défaut d'utilisation par le drépanocyte qui a perdu sa capacité de synthèse [41].

II. 2) Les lipides circulants

Les lipides, également appelés graisses, sont des substances organiques hétérogènes définies par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques. Toutefois, certains d'entre eux, les triglycérides constitués d'acides gras à chaînes courte et moyenne (inférieure à 12 atomes de carbone), sont hydrosolubles.

Les lipides sont formés d'acides gras (élément de structure commun) unis à d'autres molécules telles que le glycérol, le cholestérol et certains alcools particuliers.

Les lipides circulent dans l'organisme sous forme de lipoprotéines. Les lipides circulants sont constitués essentiellement de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides. Les principaux lipides impliqués dans l'athérosclérose sont le cholestérol et les triglycérides. Les phospholipides sont des éléments structuraux très importants des lipoprotéines mais ils n'interviennent pas directement dans la complication des dyslipoprotéinémies athérogènes mais sont plutôt thrombogènes [38].

Le plasma contient 5 à 7 g/l de lipides correspondant aux lipides du sérum. Insolubles dans l'eau, ces lipides sont véhiculés dans le sang sous forme de complexes macromoléculaires solubles dont la composition est connue.

Les fractions lipidiques obtenues forment un groupe hétérogène constitué en majorité de :

- acides gras non estérifiés (AGNE) dont les principaux sont l'acide oléique, l'acide palmitique, l'acide stéarique et l'acide linoléique ;
- triglycérides (TG) formés de glycérol estérifié par 3 AG ;
- phospholipides (PL) : il s'agit de glycéro-phospholipides et de sphingomyéline. Le principal glycéro-phospholipide est la phosphatidyl choline ou lécithine.
- stérides : le cholestérol libre ou stéride.

Plusieurs autres substances lipidiques sont retrouvées, mais non dosées (les vitamines liposolubles, les caroténoïdes).

Les lipides circulent dans le sang sous forme soluble à l'exception des AGNE transportés essentiellement par l'albumine, les autres fractions lipidiques (CE, PL, TG) sont véhiculées par des lipoprotéines (chylomicrons, VLDL, HDL).

Les lipoprotéines résultent de liaisons extrêmement résistantes entre les lipides et des protéines spécifiques.

II. 2-1 Le cholestérol

Le cholestérol est un constituant des membranes cellulaires et le précurseur des hormones stéroïdes. Il circule pour deux tiers sous forme estérifiée par les acides gras et pour un tiers sous forme libre, seule forme facilement échangeable entre les lipoprotéines circulantes et les membranes cellulaires.

Chez l'homme, le cholestérol circulant a une origine principalement endogène mais le taux de synthèse semble être modulable par certains facteurs exogènes tels que le régime alimentaire, en particulier la composition en acides gras des divers aliments. Environ 30% du cholestérol circulant est lié à l'alimentation, la composition des graisses consommées par l'organisme intervenant plus que la quantité ingérée. La synthèse du cholestérol, possible dans toutes les cellules est surtout active dans les hépatocytes et les entérocytes. Sa seule voie catabolique est la transformation en acides biliaires qui a lieu au niveau du foie.

II.2.1.1) Dosage du cholestérol total

Le cholestérol peut être dosé par de très nombreuses méthodes. Il existe des méthodes anciennes et des méthodes actuelles.

II.2.1.1.1) Méthodes anciennes

Ce sont des méthodes dosant le cholestérol en milieu acide concentré utilisant deux méthodes colorimétriques :

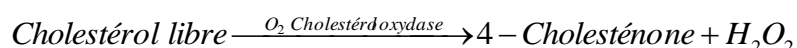
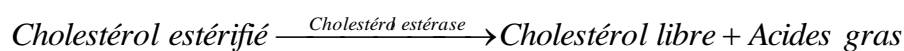
- la réaction de **LIEBERMANN-BURCHARD** avec l'obtention d'une coloration verte appréciée à 620 nm, en présence d'anhydride acétique et d'acide acétique :
- la réaction de **ZAK** avec formation d'une coloration rouge appréciée à 550 nm, en présence d'acide acétique, de perchlorure de fer et d'acide sulfurique.

Ces deux réactions ne sont pas spécifiques (interférences possibles avec la bilirubine ou avec d'autres stérols ainsi que des médicaments); en plus l'utilisation d'acide sulfurique ou d'anhydride acétique est dangereuse. Ces méthodes ont été abandonnées.

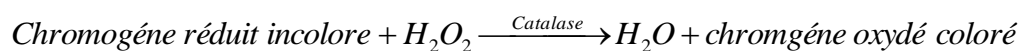
II.2.1.1.2) Méthodes actuelles

a) Méthodes enzymatiques

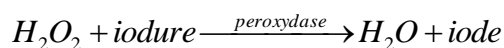
Dans une première étape, les esters du cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre par la cholestérol estérase. Le cholestérol sous forme libre est ensuite oxydé en δ 4-cholesténone par la cholestérol oxydase avec production de peroxyde d'hydrogène. Les techniques enzymatiques se distinguent entre elles par le dosage de ce peroxyde d'hydrogène.



Le peroxyde d'hydrogène formé peut être dissocié en présence de catalase ou de peroxydase.



Ou



Ou



-Technique avec peroxydase et chromogène phénolique

Elle est pratiquée par plus de 90% des laboratoires. La quinone imine obtenue est colorée en rose et peut être dosée par colorimétrie à 540 nm ou par spectrorélectométrie. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration du cholestérol sérique.

Les autres techniques sont beaucoup moins utilisées :

-Technique avec peroxydase et chromogène non phénolique

Avec l'iodure, l'eau oxygénée oxyde l'iodure en iode qui est dosé par photométrie.

-Technique avec catalase et chromogène

-Technique par spectrorélectométrie avec chromogène phénolique

Toutes ces techniques montrent une bonne spécificité et une bonne exactitude.

b) Méthodes chromatographiques : chromatographie en phase gazeuse

La méthode de détermination du cholestérol plasmatique par chromatographie en phase gazeuse a été réalisée avec succès.

Après extraction par mélange éthanol-acétone à 60°C, évaporation des solvants, hydrolyse des stérides, le résidu est dissout dans une solution contenant du cholestane (étalon interne) et injecté sur une colonne de silicone SE30 à 200-250°C. Le pic du cholestérol qui est enregistré en sortie de colonne après quelques minutes est comparé à celui du cholestane.

Les valeurs de la cholestérolémie sont comprises entre 4,40 et 5,20 mmol /l (1,70-2,0g/l).

Des enquêtes épidémiologiques ont révélé l'étroite corrélation entre le taux de cholestérol sanguin et la fréquence des accidents cardiovasculaires au niveau des artères, coronaires, du cerveau et des membres.

En fait, il semble que les différentes lipoprotéines jouent, par un mécanisme inconnu, un rôle différent. En effet, les lipoprotéines légères, LDL et VLDL, seraient responsables des plaques d'athérome, tandis que les lipoprotéines de haute densité auraient un rôle protecteur. Leur rôle serait le transport du cholestérol des tissus vers le foie. L'intervention de la LCAT (lécithine cholestérol-acyl transférase) serait capitale. Les lipoprotéines HDL joueraient donc un rôle protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose

II.2.1.2) Dosage du cholestérol HDL

Le HDL est une lipoprotéine de haute densité dont le dosage est indiqué dans le diagnostic et le suivi de l'athérosclérose.

Pour le rôle du HDL-c dans le transport du cholestérol tissulaire de la paroi vasculaire vers le foie où il est catabolisé et de son influence dans l'athérogénicité, sa détermination a été largement préconisée.

Le principe du dosage repose sur une réaction de précipitation en présence de divers composés parmi lesquels :

- Le phosphotungstate
- La concanavalline A
- Le polyéthylène glycol.

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) présentes dans l'échantillon précipitent en présence de phosphotungstate et d'ions magnésium.

Le liquide surnageant, après centrifugation, contient des lipoprotéines de densité élevée (HDL) dosées selon les mêmes techniques que celles utilisées pour le dosage du cholestérol.

Cholestérol Total

Remarque : Indice d'Athérogénicité = $\frac{\text{Cholestérol Total}}{\text{Cholestérol HDL}}$

Les valeurs usuelles sont inférieures ou égales à 4,5.

II.2.1.3) Evaluation du cholestérol LDL

Dans les laboratoires, son taux est calculé. Toutefois le dosage du LDL direct donne des valeurs plus précises. La formule de FRIEDWALD [29] permet ainsi de calculer le taux, à condition que les triglycérides soient inférieurs à 4g/l et qu'il y ait absence de chylomicrons.

Plusieurs études artériographiques ont montré qu'une diminution significative des taux de cholestérol total et de cholestérol des LDL, est associée à une diminution de l'apparition de nouvelles lésions d'athérosclérose, à un ralentissement de la progression et même à une régression des lésions préexistantes [43].

II.2.2) Les triglycérides [18]

Les triglycérides circulants proviennent de deux sources : l'intestin qui absorbe les graisses alimentaires, surtout constituées de triglycérides et le foie qui synthétise des triglycérides à partir des nutriments absorbés en période postprandiale et à partir des lipides de réserve en période de jeun.

Comme pour le cholestérol, l'influence du régime alimentaire sur la triglycéridémie est importante. Les acides gras polyinsaturés de la série ω^3 , abondants dans les poissons gras, diminuent la triglycéridémie (et la cholestérolémie), par le biais d'une diminution de la synthèse hépatique de VLDL. Si le régime alimentaire est pauvre en graisses et riche en hydrates de carbone, les concentrations des triglycérides et de VLDL augmentent, à la fois chez les sujets normolipidémiques et chez les sujets ayant des taux de triglycérides élevés car le foie synthétise davantage de VLDL, et celles-ci sont plus riches en triglycérides que les VLDL normales.

Le rôle athérogène des triglycérides semble direct [68] :

- l'augmentation de leur concentration plasmatique est le plus souvent associée à une diminution de celle des HDL anti-athérogènes.
- l'hypertriglycéridémie est associée à des effets délétères non athérogènes mais suspectés d'intervenir dans la pathogénie des maladies cardio-vasculaires.

II.2.2.1) Dosage des triglycérides

Nous avons deux grands groupes de méthodes de dosage des triglycérides plasmatiques :

- les méthodes non enzymatiques
- les méthodes enzymatiques

II.2.2.1.1) Méthodes non enzymatiques

Le dosage repose sur l'évaluation du glycérol que contient la molécule de triglycéride. Le glycérol, libéré par hydrolyse alcaline ou enzymatique, doit être distingué à la fois du glycérol libre du plasma et du glycérophosphate provenant de l'hydrolyse alcaline des phospholipides. La présence de ces constituants nécessite donc l'emploi d'une technique de purification (adsorption-extraction) ou méthodes d'hydrolyse spécifiques des TG.

Les méthodes colorimétriques basées sur l'oxydation périodique du glycérol et la formation de formaldéhyde, comportent trois temps :

- extraction des triglycérides,
- hydrolyse alcaline,
- dosage du glycérol libéré.

Dans les techniques avec extraction les plus récentes, les triglycérides sont extraits sélectivement par partage de phase entre deux solvants (isopropanol-nonane, isopropanol-heptane). Ils sont ensuite hydrolysés par saponification ou transférés à l'aide de solution alcoolique d'hydroxyde de sodium ou de potassium ou par le méthylate de sodium. Le glycérol libéré est évalué par oxydation périodique.

De très nombreuses méthodes ont été décrites. Elles diffèrent par la technique employée pour doser le formaldéhyde formé après oxydation.

II.2.2.1.1.1) Méthode de Van HANDEL et ZILVERSMIT (1957)

Le sérum est mis en contact avec le chloroforme en présence d'acide silicique, adsorbant des phospholipides. L'extrait filtré et évaporé, est saponifié par la potasse alcoolique pendant 15 min à 60°C, puis neutralisé et traité par le periodate de sodium à température ordinaire. La réaction d'oxydation est arrêtée par l'arsénite de sodium et, en présence d'acide chromotrope en milieu sulfurique à 100°C pendant 30 mn, on obtient une coloration rose mesurée à 550 nm contre un blanc réactif.

L'étalonnage est réalisé avec une solution alcoolique de tripalmitine ou de trioléine.

II.2.2.1.1.2) Méthode de KESSLER et LEDERER (1965)

Le formaldéhyde formé à partir du glycérol libéré par hydrolyse des triglycérides séparés par adsorption des phospholipides, du glucose, de la bilirubine et autres composés gênants, est dosé par la réaction de HANTZCH, qui est une réaction de condensation, en présence d'acétylacétone et d'ammoniaque, fluorescente.

Diverses méthodes colorimétriques utilisent, pour purifier les triglycérides, un partage de phase entre isopropanol et nonane ou heptane. Elles sont simples et totalement automatisables.

II.2.2.1.1.3) Méthode de PAYS et coll. (1967)

Le formaldéhyde formé est combiné au MBTH (Méthyl Benzo Thiazolone Hydrazone) et produit une azine en présence de chlorure ferrique.

L'azine colorée est appréciée à 670 nm, la technique a été automatisée par NEELEY et coll. en 1972.

II.2.2.1.2) Méthodes enzymatiques

Ces méthodes reposent sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après hydrolyse alcaline des triglycérides en présence de lipase extraite de *Rhizopus arrhizus* et *Chemobacterium visocum*.

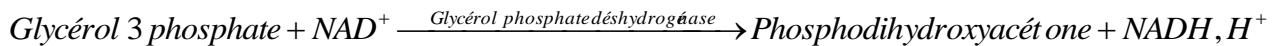
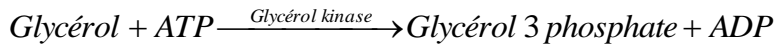
La réaction d'hydrolyse est la suivante :



Elle est effectuée en milieu tamponné à pH 7,2. Trois techniques peuvent alors être utilisées pour le dosage enzymatique.

II.2.2.1.2.1) Méthode de O. WIELAND (1957)

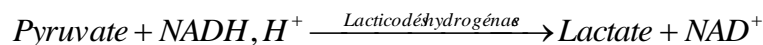
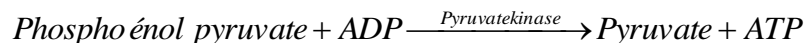
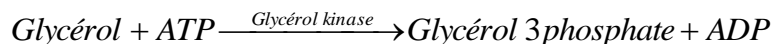
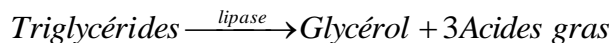
Cette méthode est basée sur les réactions catalysées par la Glycérol kinase et la glycérolphosphate déshydrogénase (GPDH).



Les réactions s'effectuent en milieu tamponné à pH 9,4 en présence d'ions Mg^{2+} et d'hydrazine, qui déplace la réaction en se combinant à la dihydroxyacétone phosphate. La quantité de NADH, H^+ formée est proportionnelle à la teneur en glycérol de l'échantillon. Elle peut être aussi mesurée par réduction en présence de diaphorase sur un sel de tétrazolium qui produit un formazan coloré à 500 nm ou encore sur résazurine qui donne une résofurine dosée en fluorimétrie aux longueurs d'ondes suivantes : 548nm (excitation), 580nm (émission).



II.2.2.1.2.2) Dosage enzymatique en UV



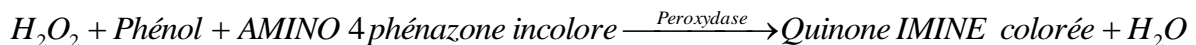
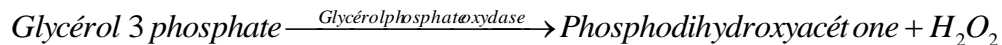
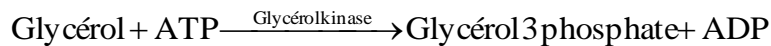
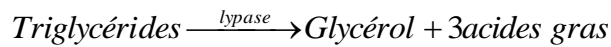
La quantité de NADH, H^+ consommé est proportionnelle à la teneur en glycérol de l'échantillon, donc en triglycérides. La lecture spectrophotométrique est effectuée à 340 nm. Le nombre d'utilisateurs est en diminution, 1/3 d'utilisateurs il y a 10 ans pour moins de 1/5 actuellement [29].

II.2.2.1.2.3) Méthode de FOSSATI (1982)

L'isolement récent à partir de divers micro-organismes d'une Glycérolphosphatate Oxydase (GPO) qui, en présence d'oxygène, produit du peroxyde d'hydrogène, a permis d'imaginer une méthode enzymatique colorimétrique.

L'enzyme est isolée de *Streptococcus foecium* ou d'*Accrococcus viridans*.

La séquence réactionnelle est la suivante :



La réaction classique qui sert au dosage du peroxyde d'hydrogène en présence de peroxydase, d'aminophénazone et de phénol (dichlorohydroxybenzène sulfonate), produit après 5 à 10 min une coloration stable mesurée à 500nm. La méthode est facilement automatisable et on peut opérer sur 10 microlitres de sérum ou de plasma hépariné.

Les valeurs usuelles de la triglycidémie sont comprises entre **0,50 et 1,17mmol/l (0,45-1,50g/l)**.

II.2.3 Les phospholipides

Les phospholipides interviennent dans les propriétés physico-chimiques des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Ils sont également les précurseurs de nombreux messagers intra et extra cellulaires impliqués dans des phénomènes aussi différents que la réponse aux stimulations hormonales, l'inflammation, l'agrégation plaquettaire. Leur métabolisme, très complexe et mal connu, se déroule dans le foie, l'intestin et le plasma.

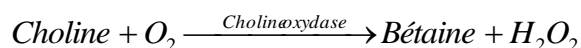
II.2.3.1) Dosage des phospholipides

Très peu demandé, le dosage des phospholipides (lécithine, phosphatidyl éthanolamine, phosphatidyl sérine, sphingomyéline et lysolécithine) est effectué par des techniques chimiques ou enzymatiques.

✓ Techniques chimiques

Elles sont pratiquées en dosant le phosphore directement ou après minéralisation par formation d'un complexe phosphomolybdique.

✓ Techniques enzymatiques





La quinone imine formée est colorée en rose et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en phospholipides sériques. Cette coloration est lue à 500 nm.

Valeurs usuelles <3,20mmol/l ou 2,50g/l.

L'analyse des diverses études cliniques a permis de conclure que :

- l'hypercholestérolémie joue un rôle primordial dans la genèse des maladies coronariennes et confirme son statut de risque indépendant,
- la baisse de la cholestérolémie entraîne une diminution significative du risque de survenue d'un infarctus du myocarde,
- d'autres facteurs lipidiques doivent intervenir pour expliquer l'hétérogénéité clinique des maladies cardiovasculaires. Un des facteurs lipidiques pourrait être la lipoprotéine (a) ainsi que le suggèrent plusieurs études récentes.

II.2.4) Les autres paramètres lipidiques pouvant compléter le bilan lipidique systématique

II.2.4.1) Les acides gras non estérifiés

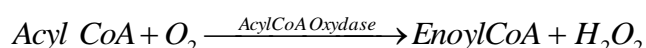
Présents dans le plasma en faible concentration (0,13-0,45mmol/l), ils sont transportés par l'albumine et captés au niveau de nombreux tissus utilisateurs (foie, muscle, cœur). En dépit de leur faible concentration plasmatique, ils représentent une part importante du flux de lipides transportés dans le plasma car leur temps de renouvellement est de l'ordre de 2 minutes. Leur concentration plasmatique dépend de l'intensité des réactions métaboliques, lipidiques et glucidiques, du tissu adipeux qui est leur principal lieu de synthèse. Les acides gras libérés par le tissu adipeux sous l'action des hormones lipolytiques (catécholamines, glucagon, hormone de croissance) fournissent une part importante de l'énergie consommée par l'organisme.

Le foie réalise la synthèse des acides gras mais utilise les acides gras libres non estérifiés, captés après interaction avec l'albumine ou provenant des lipoprotéines captés par endocytose par les cellules hépatiques (résidus de chylomicrons ou de VLDL et sans doute HDL). Les acides gras sont interconvertis en d'autres acides gras puis réincorporés dans les phospholipides, les triglycérides et les esters de cholestérol des lipoprotéines avant d'être à nouveau secrétés dans les HDL et les VLDL [43].

En plus du rôle de rétrocontrôle pour leur propre biosynthèse, les acides gras non estérifiés sont dans le foie des stimulants de la formation des lipoprotéines circulantes et de la biosynthèse du cholestérol. Ils stimulent aussi la néoglucogenèse. Dans le plasma, ils freinent l'activité de la lipoprotéine-lipase [43].

- Dosage des acides gras

Il s'agit d'un dosage colorimétrique comportant trois réactions successives :



La quinone imine obtenue est colorée en rose et peut être dosée par colorimétrie à 540 nm ou par spectrorélectométrie. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration d'acides gras.

II.2.4.2) Les apoprotéines A-I et B

Les apolipoprotéines A-I et B, du fait de la spécificité de leur répartition dans les lipoprotéines, sont de bons marqueurs pour évaluer un risque athérogène. Les dosages des apolipoprotéines A-I et B mettent en œuvre des méthodes immunochimiques. En général les techniques actuellement utilisées sont réalisées en turbidimétrie ou néphélométrie et sont automatisables. Ces dosages ont bénéficié durant ces quinze dernières années de très gros efforts de la part des industriels pour en améliorer la qualité.

Ainsi, le dosage de l'apoprotéine B est conseillé en cas d'hypertriglycéridémie importante rendant impossible l'application de la formule de FRIEDWALD pour le calcul du cholestérol-LDL. Dans ces conditions, avec l'apoB (en g/l), le cholestérol et les triglycérides (en mmol/L), le LDL-cholestérol (mmol/l) peut être calculé par la formule de PLANELLA :

$$\text{Cholesterol-LDL} = (0,41 \times \text{CT}) - (0,32 \times \text{TG}) + (1,70 \times \text{apoB})$$

Le dosage de l'apoprotéine A-I sera utile pour contrôler un cholestérol -HDL pour les valeurs basses (<0,35g/l ou 0,9 mmol/L) ou élevées (>0,80 g/L ou 2,05mmo/L) ou pour remplacer un cholestérol-HDL techniquement indosable [75].

II.3) Paramètres lipidiques et drépanocytose

Le bilan lipidique systématique doit comprendre les paramètres suivants : le dosage des cholestérol total, HDL et LDL, des triglycérides et des phospholipides. En vue d'un bilan lipidique orienté, on y ajoutera, entre autres, les dosages de l'Apo B, de l'Apo AI et de la Lp(a).

L'étude du bilan lipidique dans la drépanocytose a fait l'objet de nombreuses recherches. Ces recherches aboutissent tantôt à des résultats semblables, tantôt à des résultats discordants selon les auteurs.

Ainsi selon M.A.HAZNI et coll., des études, chez des drépanocytaires saoudiens homozygotes portant sur le dosage du cholestérol et des triglycérides, ont montré une modification de ces valeurs par rapport à celles des témoins (HbA) de mêmes sexe et âge. Ainsi ils ont rapporté une diminution de la concentration de cholestérol par rapport aux témoins, tandis que les triglycérides ne présentent pas de variation significative. Ces résultats ont été confirmés chez des soudanais drépanocytaires homozygotes, où il a aussi été retrouvé la diminution de la concentration de cholestérol par rapport aux témoins [61].

Toujours selon M.A.HAZNI et coll., une corrélation positive existait entre les concentrations d'Hb et de cholestérol modélisée par l'équation suivante :

$$\text{Cholestérol} = 1,536 \text{ (mmol/l)} + 0,232 \times \text{Hb (g/dl)}.$$

Pour M.A.HAZNI et coll., cette hypocholestérolémie chez les drépanocytaires, pourrait être due à une diminution de la production endogène de cholestérol pour des raisons inconnues, ou bien à une augmentation de l'utilisation du cholestérol, ou bien à une anomalie fonctionnelle hépatique ou à une augmentation du volume plasmatique. Selon toujours cette étude, l'association entre l'élévation du cholestérol, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose et la xanthomatose, suggère que le patient drépanocytaire aurait un risque plus faible de développer ces maladies cardiovasculaires par rapport aux sujets normaux [48].

SKREID et coll. ont rapporté que les drépanocytaires ont des concentrations basses en cholestérol et en phospholipides dans le plasma. Les lipides plasmatiques et érythrocytaires s'échangent continuellement par un processus actif et passif, du fait des altérations des lipides membranaires. L'altération de la composition lipidique pourrait contribuer à une réduction de la durée de vie des hématies et à l'installation des manifestations cliniques associées à la drépanocytose [69].

J. SASAKI et coll. [65] abondent dans le même sens. Ils ont étudié les lipides érythrocytaires et plasmatiques chez des individus porteurs du trait drépanocytaire. Ils ont trouvé que le cholestérol et les phospholipides plasmatiques étaient plus bas chez les drépanocytaires comparés aux témoins ; néanmoins, le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total est similaire dans les deux cas. Au contraire, les globules rouges des drépanocytaires ont un taux élevé de cholestérol par rapport à celui du plasma mais la concentration en phospholipides reste inchangée. Ils ont rapporté aussi une diminution significative de cholestérol LDL et HDL des patients drépanocytaires, de même que des phospholipides des LDL et HDL. Il a été déduit que la diminution des LDL et HDL des drépanocytaires pourrait résulter de l'augmentation du catabolisme ou de la diminution de la synthèse de LDL et HDL. Ainsi, les lipides plasmatiques sont utilisés pour compenser la perte des globules rouges due à l'hémolyse.

Par contre NJOKU a trouvé des résultats différents de ceux de M.A.HAZNI et coll. NJOKU a travaillé sur 100 individus dont les 71% étaient des témoins (AA) et 29% étaient des drépanocytaires (homozygotes et hétérozygotes). Ces individus n'ont reçu aucun traitement médicamenteux ou diététique pouvant affecter le métabolisme lipidique. Il a trouvé une élévation des taux de cholestérol total et de phospholipides chez les hétérozygotes par rapport aux témoins. Cette élévation pourrait suggérer que ces paramètres ont un important rôle physiologique dans la stabilité de la membrane érythrocytaire, mais aussi que le cholestérol est impliqué dans beaucoup de cas de risque athérogène. L'explication possible est que l'hypercholestérolémie pourrait aggraver la viscosité des cellules sanguines des drépanocytaires, avec pour conséquence une sévérité des crises et un possible blocage des artères. Selon l'auteur, il serait intéressant de proposer un régime diététique pauvre en cholestérol [56].

La désorganisation structurale de la membrane du globule rouge est de plus en plus incriminée dans la pathogénie de la drépanocytose. Elle correspondrait à la perte de l'asymétrie inter-lamellaire et aux modifications conformationnelles des phospholipides anioniques. L'extériorisation de phosphatidyl-sérine et l'accumulation de l'acide phosphatidique pourraient expliquer une potentielle synthèse d'immunoglobulines spécifiques. Une étude cas-témoin sur les anticorps antiphospholipides, chez des drépanocytaires, a montré des valeurs significativement plus élevées chez les drépanocytaires de type SS que chez les sujets témoins ainsi que chez les drépanocytaires de type AS. Des valeurs pathologiques sont exclusivement observées chez les patients

homozygotes. Selon cette étude, la présence de ces immunoglobulines spécifiques, redoutées pour leurs effets thrombogènes et hémolysants, pourrait constituer un maillon physiopathologique et une cible thérapeutique de la maladie drépanocytaire dominée par des troubles hémodynamiques [25].

Certes, les lipides constituent en général des marqueurs des maladies cardiovasculaires mais le facteur le plus incriminé parmi eux est la Lp(a). Des études ont été menées sur l'impact de la Lp(a) dans la drépanocytose. Ainsi, MONNET et coll. ont rapporté une Lp(a) abaissée en phase stationnaire et non modifiée en crise. L'existence d'une atteinte hépatique au cours de la drépanocytose pourrait expliquer la baisse de la Lp(a) chez le drépanocytaire en phase stationnaire du fait que sa synthèse est essentiellement hépatique. Ils ont aussi rapporté une diminution du cholestérol total et de ses fractions et l'augmentation des triglycérides. L'hypocholestérolémie pourrait être la conséquence de l'utilisation accrue du cholestérol plasmatique pour la reconstitution de la membrane érythrocytaire lésée par la lipidoperoxydation. Quant à l'hypertriglycidémie, elle pourrait être due à la baisse d'activité de la lipoprotéine lipase, baisse commune aux processus de stress oxydatif. Une autre explication possible pourrait être la production accrue des lipides endogènes (VLDL) dont le cholestérol est utilisé pour la reconstitution des membranes lésées, contrairement aux triglycérides non utilisés, qui s'accumulent [51].

III) Protéines de l'inflammation

Parmi les marqueurs biochimiques du syndrome inflammatoire, il faut distinguer les examens qui apportent une information utile pour le diagnostic (vitesse de sédimentation, hémogramme, électrophorèse des protéines sériques, protéines de l'inflammation) et les examens réservés aux protocoles de recherche clinique qui ne sont pas encore validés (dosage des eicosanoïdes, des cytokines et chémokines ...).

Les protéines de la réaction inflammatoire ou PRI ont une concentration qui varie au cours de la réaction inflammatoire. Certaines sont appelées PRI positives car leur synthèse est stimulée par des cytokines comme l'IL1, l'IL6 et le TNF α . D'autres sont appelées PRI négatives car leur catabolisme est supérieur à leur synthèse. Leur dosage s'effectue par immunonéphélométrie.

III-1) La protéine C-réactive (CRP)

La CRP fait partie de la famille des pentraxines, ensemble de protéines très anciennes et très conservées entre les espèces, comprenant notamment la CRP, la SAP (<serum amyloïde protein C component>) et l'alphafœtoprotéine, précurseur du peptide β - amyloïde.

Elle est constituée de cinq sous- unités identiques (207 acides aminés) qui s'organisent en anneau et constituent un pore central. Le gène de la CRP est situé sur le chromosome 1 (en 1q21-1q23). Dans le promoteur du gène, on trouve des sites de liaison de facteurs de transcription sensibles aux cytokines (NF- κ B, C/EBP β , C/EBP γ , AP-1, APRF). L'IL6 est l'inducteur principal mais son action nécessite la synergie avec d'autres inducteurs tels que l'IL-1 β ou certaines fractions du complément. Le transcrit étant très instable, la synthèse de la CRP est très vite diminuée et cesse dès que la concentration d'IL6 se normalise. Aucun déficit en CRP n'est connu chez l'homme.

La CRP n'est pas seulement un marqueur de l'inflammation. Elle possède des capacités de liaison aux groupements phosphocholine des membranes bactériennes des lipoprotéines et des cellules apoptiques. Elle a une action opsonisante des bactéries. Elle est également capable de reconnaître des constituants nucléaires, d'activer la voie classique du complément et de se lier aux récepteurs des IgG [33].

Sa concentration sérique physiologique augmente très rapidement (entre 6 et 12 heures) après le début de la réaction inflammatoire et sa demi-vie est courte (12 heures).

Sa valeur usuelle est inférieure à 10 mg/l et peut être multipliée par 30 dans certains syndromes inflammatoires ou infectieux. Le retour à la normale s'effectue en 3 à 4 jours. Deux hypothèses principales sont avancées pour expliquer l'augmentation de la CRP circulante dans la pathogenèse de l'athérosclérose [35]. La première hypothèse a trait à l'inflammation pariétale localisée, stimulée par les LDL oxydées, qui conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires. La seconde hypothèse concerne l'élévation chronique des protéines de l'inflammation au cours de diverses pathologies (hyperlipémie, diabète, tabagisme...) qui participerait au développement de l'athérosclérose. Plusieurs travaux ont montré que la CRP a des effets qui contribuent à la progression de l'athérosclérose et de ses complications. La CRP ne serait donc pas seulement un biomarqueur du processus athéroscléreux, mais serait directement impliquée dans la pathogenèse de l'athérosclérose par le biais de plusieurs mécanismes. Ainsi il a été montré que la CRP active le chimiotactisme des monocytes, l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1 par les cellules endothéliales, active le système du complément aggravant les lésions tissulaires, stimule la capture du cholestérol-LDL par

les macrophages, et possède une activité procoagulante [35]. A ce titre, la CRP ne serait pas seulement le témoin de l'état inflammatoire de la paroi artérielle mais aussi un acteur de l'inflammation pariétale, un agent prothrombotique et jouerait un rôle direct dans la rupture de la plaque [47, 57, 71].

Une étude récente a montré qu'une élévation significative est observée chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu [2]. D'une manière générale, celle-ci est corrélée à l'élévation de la troponine circulante. Chez les patients présentant un infarctus du myocarde, les concentrations de CRP sont associées au risque de rupture de la plaque d'athérome. L'élévation de la CRP à l'admission pour infarctus du myocarde est aussi considérée comme un marqueur prédictif de récurrence à long terme. Enfin, la concentration sérique de CRP est également augmentée lors des épisodes d'angor instable. Par ailleurs de nombreuses études réalisées ces dernières années ont montré l'intérêt de la CRP qualifiée d'ultra-sensible (CRP_{us}) comme marqueur du risque cardiovasculaire [3]. L'augmentation des concentrations de CRP_{us} témoigne de la présence à bas bruit d'états inflammatoires chroniques. La CRP_{us} permet d'identifier des sujets porteurs de réactions inflammatoires minimes mais suffisantes pour engendrer un risque pathologique.

III- 2) Le fibrinogène

Destiné essentiellement à se transformer en fibrine et à former le caillot au cours de la coagulation, le fibrinogène est aussi une protéine de l'inflammation dont le taux augmente au cours des syndromes inflammatoires. C'est une glycoprotéine constituée de 6 chaînes peptidiques 2 à 2 identiques, de masse moléculaire 330 000. Il est synthétisé dans le foie essentiellement et aussi, faiblement, par les mégacaryocytes.

Son dosage est effectué soit par méthode immunologique (Immunodiffusion radiale ou immuno-précipitation), soit par méthode de mesure de sa transformation en fibrine sous l'influence de la thrombine. Le temps de coagulation d'un plasma dilué est en effet proportionnel à la concentration en fibrinogène, pour une zone donnée de concentration.

Valeurs usuelles : 2 à 4g/l

L'intérêt du dosage du fibrinogène sera donc mixte, dans tout processus inflammatoire, où son élévation accompagnera celle de la vitesse de sédimentation et des autres marqueurs protéiques et en hémostase, où le temps de thrombine explore plus particulièrement la fibrinoformation.

La drépanocytose se traduit par une anémie normochrome normocytaire. Cette anémie chronique est caractérisée par une hyperhémolyse notamment au cours de certaines crises. L'hyperhémolyse observée serait liée à une désorganisation des phospholipides membranaires qui assurent l'essentiel de la stabilité des membranes biologiques en général et celle de l'érythrocyte en particulier. Cette désorganisation serait liée à une perte de l'asymétrie membranaire, mais surtout à une accumulation de lysophosphatides et de malondialdéhyde. La formation de ces composés toxiques résulterait de l'action délétère des radicaux libres, les drépanocytaires étant exposés à un stress oxydatif intense et chronique. Par ailleurs, il est généralement admis, que les lipides seraient impliqués dans l'apparition de nombreuses maladies cardiovasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux qui constituent une des complications aiguës de la maladie drépanocytaire.

C'est compte tenu de ces données que nous avons envisagé cette étude afin d'établir les profils lipidique et hématologique d'une population de drépanocytaires (homozygotes et hétérozygotes) comparés à ceux d'une population témoin et d'établir une éventuelle relation entre les anomalies membranaires décrites et les concentrations plasmatiques des différents constituants lipidiques.

I- METHODOLOGIE

I-1. Le type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale. Les malades, drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes, ont été recrutés lors de leur consultation de routine ou pour motif de crise, tandis que les témoins (non drépanocytaires) ont été sélectionnés parmi les donneurs de sang du Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar (CNTS).

I-2. Le cadre d'étude

Le recrutement a été effectué au CNTS et les dosages pratiqués dans les laboratoires de l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Fann (HEAR) et de l'Hôpital Principal de Dakar (HPD) pour les paramètres biochimiques. La détermination des paramètres hématologiques a été réalisée au laboratoire du CNTS.

I-3. Les sujets

I-3-1. Les malades

Ce travail a porté sur cent cinq (105) drépanocytaires, âgés de 18 à 48 ans, dont 56 homozygotes et 49 hétérozygotes

Les drépanocytaires ayant été transfusés dans les deux mois précédant le recrutement ont été exclus de l'étude.

I-3-2. Les témoins

La population témoin était composée de 36 donneurs de sang appariés en âge par rapport aux drépanocytaires.

I-4. Les prélèvements

Les prélèvements ont été effectués chez les sujets à jeun, au repos, au niveau du pli du coude.

Le sang a été recueilli dans trois tubes:

- un tube contenant de l'EDTA destiné à l'hémogramme et au test d'Emmel
- un tube sec, pour le dosage des paramètres lipidiques et de la CRP
- un tube citraté pour le dosage de la fibrinogénémie.

Les tubes sec et citraté ont été centrifugés, aliquotés puis conservés à – 80°C car les dosages étaient différés

I.5. Les variables étudiées

Nous avons étudié deux types de variables :

- les variables épidémiologiques
- les variables biologiques.

L'étude des variables épidémiologique a porté sur l'âge et le sexe. En ce qui concerne les variables biologiques, nous avons déterminés les paramètres suivants:

- l'hémogramme,
- la fibrinogénémie,
- la CRP,
- le cholestérol total,
- le cholestérol- HDL,
- le cholestérol-LDL,
- les triglycérides.

Un test d'Emmel a été effectué pour les témoins dans le but de valider leur statut de non drépanocytaires.

I.5.1 Les variables biologiques

a) L'hémogramme

- Principe

Il repose sur la mesure de la variation de potentiel consécutive au passage des cellules entre les deux électrodes d'un appareil à détection électronique, variation qui se traduit par une impulsion que l'appareil comptabilise comme une cellule.

L'amplitude de l'impulsion est directement proportionnelle au volume de la particule qui l'a générée.

La numération des éléments figurés du sang, le taux d'hémoglobine et les constantes érythrocytaires ont, tous, été déterminés sur l'automate de type **Sysmex XS-1000i (Hambourg, Allemagne)**.

b) Dosage de la fibrinogénémie

- Principe

Lorsqu'un plasma dilué dans des proportions adéquates est mis en présence d'un excès de thrombine, le logarithme du temps de coagulation est en application linéaire avec le taux de fibrinogène fonctionnel.

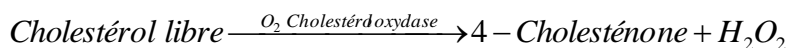
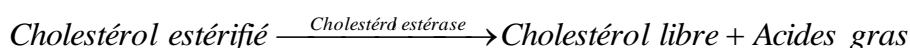
c) Détermination de la cholestérolémie totale

Le cholestérol total a été déterminé sur automate **COBAS INTEGRA (Roche, Mannheim, Allemagne)**. Il en serait de même pour le cholestérol-HDL.

Le dosage du cholestérol total a été effectué par la méthode enzymatique au cholestérol estérase/ cholestérol oxydase/ peroxydase.

- Principe

Le cholestérol libre ainsi que le cholestérol estérifié présents dans l'échantillon, donnent, selon les réactions couplées décrites ci-dessous, un complexe coloré (quinone imine) quantifiable par spectrophotométrie à 540 nm.



Cette dernière réaction est dénommée réaction de TRINDER

- Les valeurs usuelles

Valeurs usuelles : 1,64 – 2,18g/l

Les limites suivantes ont été établies par le National Cholestérol Education Program (NCEP) et ont été adoptées dans beaucoup de pays pour l'évaluation du risque de maladies des artères coronaires [26].

Taux de cholestérol	Risque
Jusqu'à 2 g/l	Risque faible
2 à 2,39 g/l	Risque modéré
> 2,4 g/l	Risque élevé

d) Détermination de la HDL-cholestérolémie

Le HDL-cholestérol plasmatique est séparé après précipitation des autres fractions, puis quantifié selon le même principe de dosage que celui utilisé pour le cholestérol total (Réaction de Trinder).

Valeurs usuelles : 0,28g/l – 0,47g/l

e) Détermination de l'indice d'athérogénicité

L'indice d'athérogénicité est calculé par le rapport
$$\frac{\text{Cholestérol Total}}{\text{Cholestérol HDL}}$$

Les valeurs usuelles sont inférieures ou égales à 4,5

f) Détermination de la LDL-cholestérolémie

Le LDL-cholestérol est obtenu par la formule de FRIEDWALD

Pour des concentrations exprimées en mmol/l :

$$\text{Cholesterol LDL} = \text{cholesterol total} - (\text{chol-HDL} + \text{TG}/2, 2)$$

Pour des concentrations exprimées en g/l:

$$\text{Cholesterol LDL} = \text{cholesterol total} - (\text{chol-HDL} + \text{TG}/5, 6)$$

Mais le calcul du cholestérol-LDL vrai utilise la formule de Dahlen qui tient compte du cholestérol de la Lp(a) qui représente 30% de la lipoprotéine, c'est-à-dire:

$$\text{cLDL} = \text{cT} - \text{cHDL} - \text{cVLDL} - \text{cLp (a)}$$

$$\text{En g/l } \text{cLDL} = \text{cT} - \text{CHDL} - \text{TG}/5 - 0,3 \text{ Lp (a)}$$

$$\text{En mmol/l } \text{cLDL} = \text{cT} - \text{cHDL} - \text{TG}/2, 2 - 0, 75 \text{ Lp (a)}$$

Les règles de validité de ces formules sont les mêmes que celles appliquées pour la formule de Friedwald.

- Valeurs usuelles : 0,83- 1,50 g/l

Les valeurs usuelles des concentrations de LDL-cholestérol sont inférieures à 1,60 g/l.

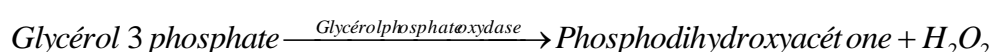
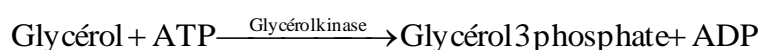
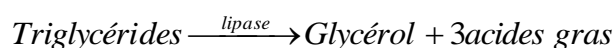
Il y a risque de développer une maladie coronarienne si la valeur du cholestérol LDL est supérieure ou égale aux valeurs usuelles (>1,60g/l).

f) Détermination de la triglycémie

La triglycémie est déterminée par la technique enzymatique utilisant le système lipase/glycérol phosphate oxydase/ peroxydase sur **COBAS C111 (Roche, Mannheim, Allemagne)**

- Principe

Les triglycides donnent, selon les réactions couplées décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie.



La réaction classique qui sert au dosage du peroxyde d'hydrogène en présence de peroxydase, d'aminophénazone et de phénol (dichlorohydroxybenzène sulfonate), produit après 5 à 10 min une coloration stable mesurée à 500nm. La méthode est facilement automatisable et on opère sur 5 microlitres de sérum ou de plasma hépariné.

-Valeurs usuelles : 1,23 – 1,55g/l

Les fourchettes de valeurs ci-dessous ont été établies par le National Institute of Health (NIH) des Etats Unis et ont été adoptées dans plusieurs autres pays pour l'évaluation du risque athérogène [29].

Taux de TG	Risque
Jusqu'à 1,5g/l	Risque faible
1,50 à 1,99 g/l	Douteux
2,00 à 4,99 g/l	Elevé
>5,00 g/l	Très élevé

I.6. Analyse statistique

Pour l'étude statistique les différentes variables ont été analysées avec les tests de KRUSKAL WALLIS et de PEARSON à l'aide du logiciel SPSS version 17.

Le seuil de significativité a été fixé pour une valeur de $p < 0,05$.

II- RESULTATS

II-1 Les paramètres épidémiologiques

La population d'étude était constituée de : 56 drépanocytaires homozygotes, 49 drépanocytaires hétérozygotes et 36 témoins.

II-1-1 L'âge

La figure 10 illustre la répartition de la population selon l'âge des sujets.

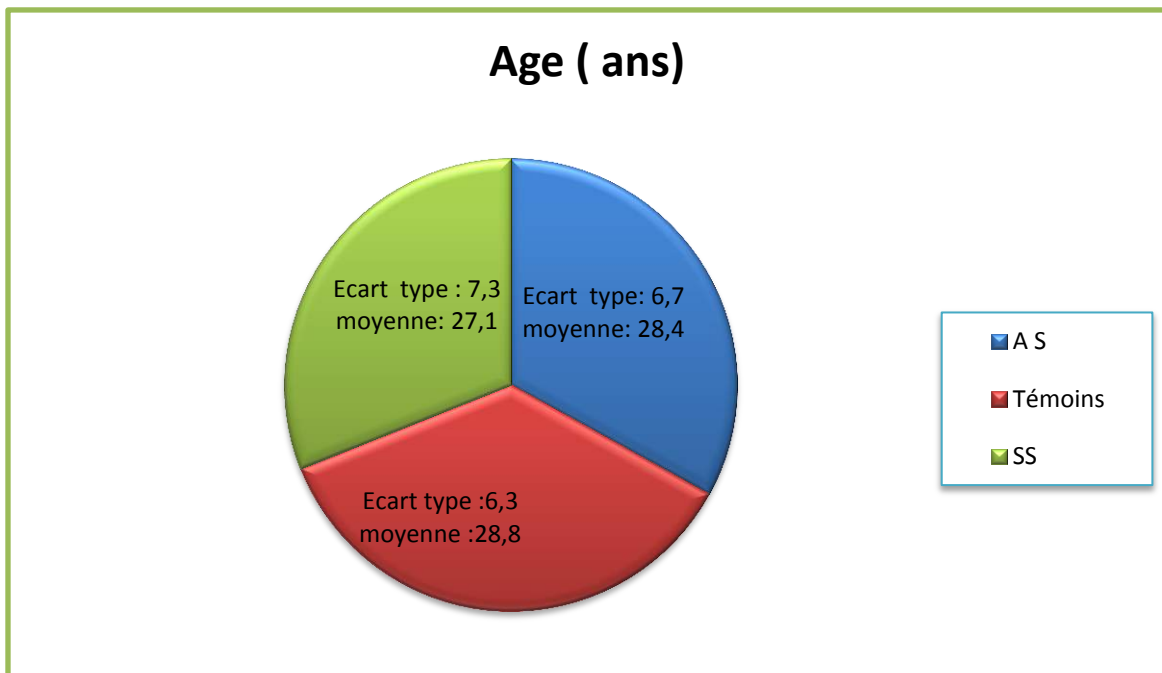


Figure 10 : Répartition de la population selon l'âge des sujets

L'âge moyen était de 28,0 +/- 6,7 ans dans la population globale, de 28,4 ± 6,7 ans pour les drépanocytaires hétérozygotes, de 27,1 ± 6,3 ans pour les drépanocytaires homozygotes et de 28,8 ± 7,3 ans pour les témoins.

Dans le tableau IV, sont répertoriés les résultats statistiques de la comparaison de l'âge pour les trois groupes de populations.

Tableau IV : Comparaison des trois groupes de populations en fonction de l'âge.

Test Statistics	
	Age
Chi-Square	1,360
df	2
p	0,507
a. Kruskal Wallis Test	

Ces résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes de populations concernant l'âge ($p > 0,05$).

II.1.2 Le sexe

Les figures 11, 12, 13 montrent la répartition des trois sous populations en fonction du sexe.

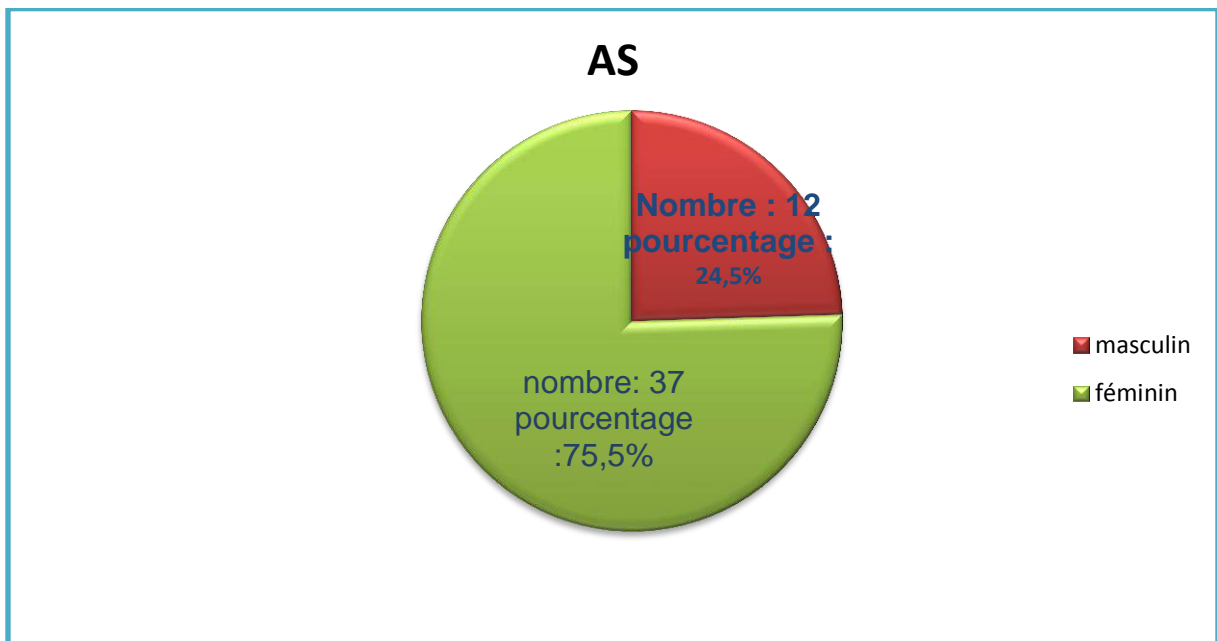


Figure 11 : Répartition de la population de drépanocytaires hétérozygotes en fonction du sexe

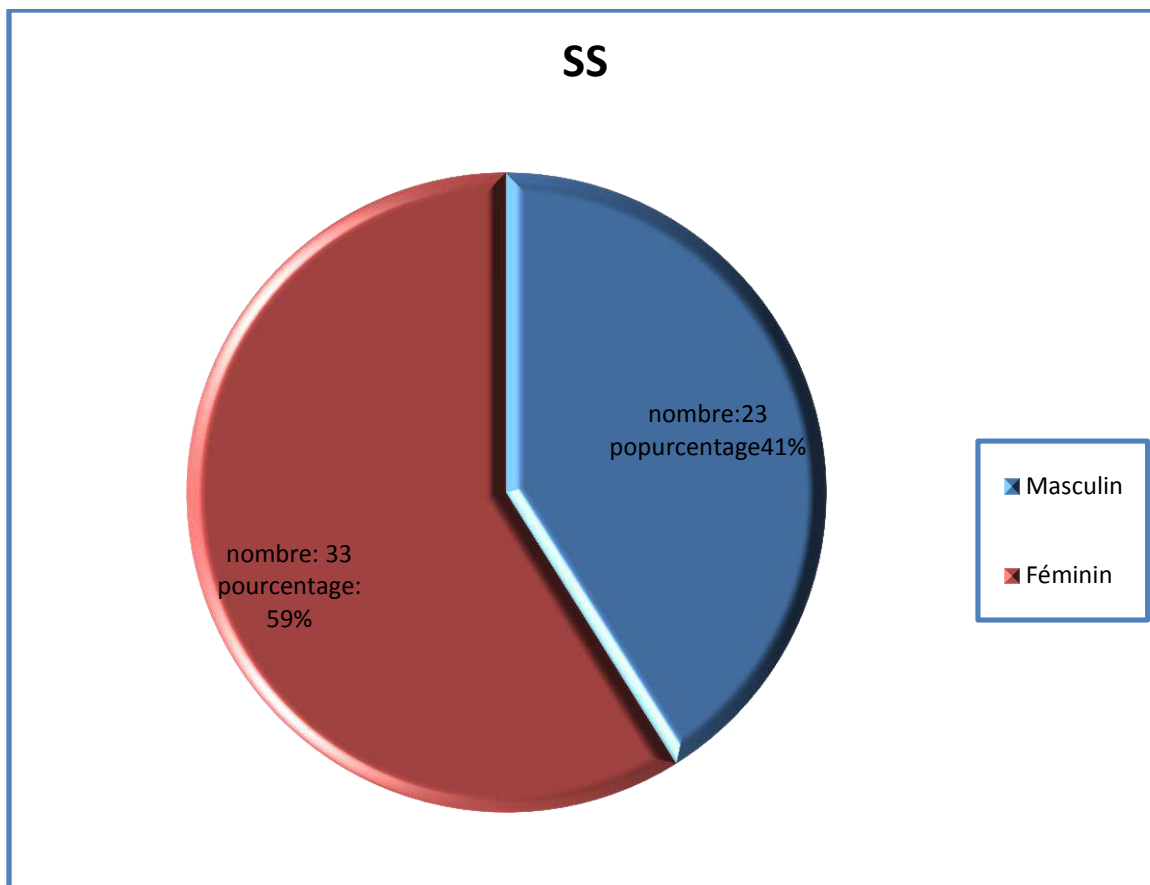


Figure 12 : Répartition de la population de drépanocytaires homozygotes en fonction du sexe

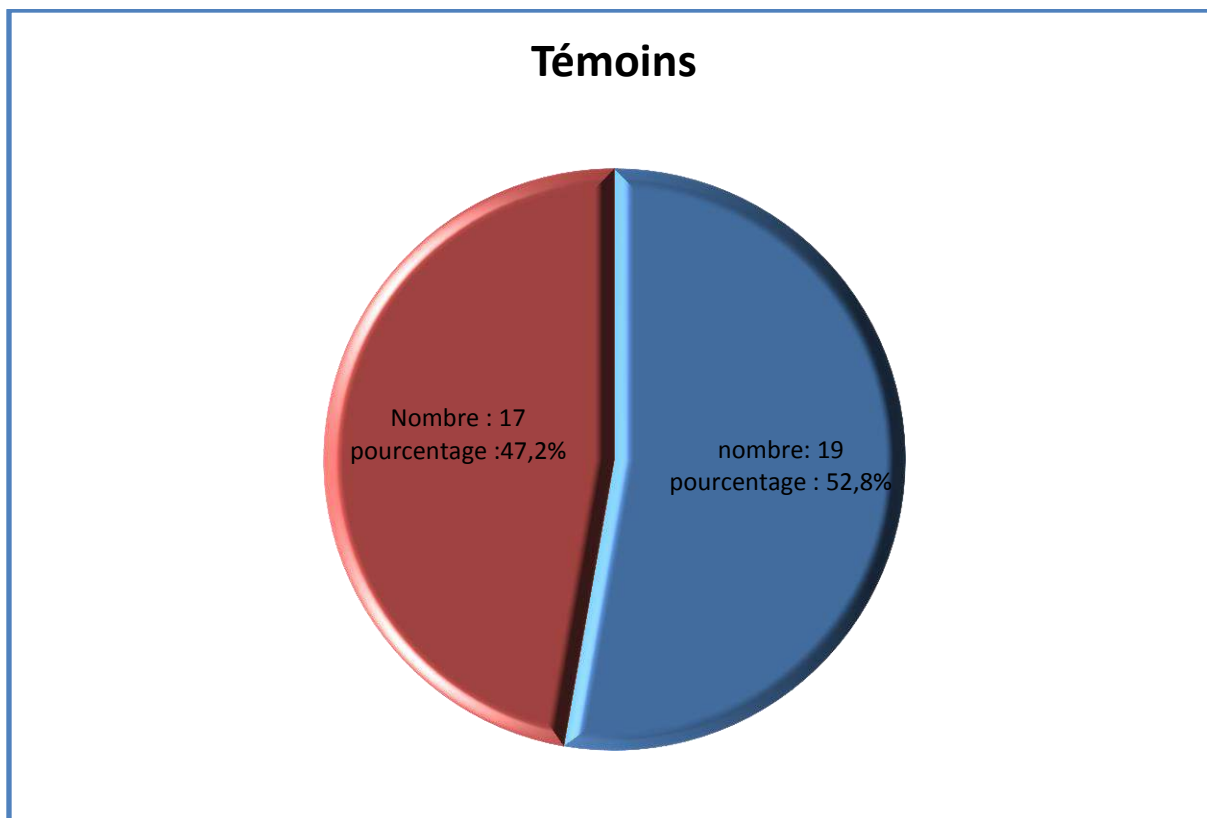


Figure 13 : Répartition de la population témoins en fonction du sexe

Au plan épidémiologique, les résultats montrent qu'environ :

- trois quart des hétérozygotes (75,5%), étaient de sexe féminin
- trois cinquième (59%) des homozygotes, étaient de sexe féminin
- la moitié (47,2%) des témoins, étaient de sexe féminin.

Le sexe ratio F/H était de 1,67 pour l'ensemble de la population.

Dans le tableau V, sont récapitulés les résultats statistiques de la comparaison du sexe pour les trois groupes de populations.

Tableau V : Comparaison des trois groupes de populations en fonction du sexe

Test Statistics	
	Sexe
Chi-Square	6,530
df	2
p	0,038
a. Kruskal Wallis Test	

Ces résultats montrent qu'il y a une différence significative entre les trois groupes de population, concernant le sexe ($p < 0,05$).

II-2 Les paramètres biologiques

II-2-1 Les paramètres hématologiques

Dans les tableaux VI, VII et VIII sont consignés les résultats des paramètres hématologiques de nos trois sous-populations.

Tableau VI : Paramètres hématologiques des drépanocytaires hétérozygotes et des témoins.

Paramètres	Populations	N	Moyenne	Ecart type	p (T-Test)
Hb (12-18g/dl)	AS	49	11,9	1,7	0,762
	Témoins	36	12,0	1,8	
VGM (76-96fL)	AS	49	83,1	6,6	0,082
	Témoins	36	85,9	8,0	
TCMH (27-32pg)	AS	49	27,6	2,7	0,142
	Témoins	36	26,6	3,4	
CCMH (31-35g/dl)	AS	49	33,1	1,3	0,231
	Témoins	36	31,2	1,5	
Globules blancs (4-11).10 ³ /μL	AS	49	4,8	1,4	0,003
	Témoins	36	3,9	1,3	
Plaquettes (150-400).10 ³ /μl	AS	49	301	106	0,203
	Témoins	36	272	95	
Fibrinogène (2-4g/l)	AS	49	2,6	1,2	0,640
	Témoins	36	2,5	1,0	

Il ressort de ce tableau que les valeurs des paramètres hématologiques ne présentent pas de différence significative chez les drépanocytaires hétérozygotes comparativement aux témoins, à l'exception des globules blancs (p=0,003).

Tableau VII : Paramètres hématologiques des drépanocytaires homozygotes et des témoins.

Paramètres	Populations	Effectif	Moyenne	Ecart type	p (T-Test)
Hb (12-18g/dl)	SS	56	7,8	1,2	5.10^{-5}
	Témoins	36	12,0	1,8	
VGM (76-96fL)	SS	56	83,7	9,7	0,254
	Témoins	36	85,9	8,0	
TCMH (27-32pg)	SS	56	28,4	3,7	0,275
	Témoins	36	26,6	3,4	
CCMH (31-35g/dl)	SS	56	33,9	1,6	0,305
	Témoins	36	31,2	1,5	
Globules blancs (4-11). $10^3/\mu\text{L}$	SS	56	11,2	4,4	3.10^{-3}
	Témoins	36	3,9	1,3	
Plaquettes (150-400). $10^3/\mu\text{l}$	SS	56	415	169	3.10^{-5}
	Témoins	36	272	95	
Fibrinogène (2-4 g/l)	SS	56	5,3	2,1	0,382
	Témoins	36	2,5	1,0	

Le tableau montre que les moyennes des paramètres hématologiques présentent une différence significative chez les drépanocytaires homozygotes comparativement aux témoins (pour l'Hb, $p=5.10^{-5}$, pour les globules blancs, $p=3.10^{-3}$ et pour les plaquettes, $p=3.10^{-5}$).

Tableau VIII : Paramètres hématologiques des drépanocytaires hétérozygotes et des homozygotes.

Paramètres	Populations	Effectif	Moyenne	Ecart type	p (T-Test)
Hb (12-18g/dl)	AS	49	11,9	1,7	2.10⁻⁵
	SS	56	7,8	1,2	
VGM (76-96FL)	AS	49	83,1	6,6	0,727
	SS	56	83,7	9,7	
TCMH (27-32pg)	AS	49	27,6	2,7	0,236
	SS	56	28,4	3,7	
CCMH (31-35g/dl)	AS	49	33,1	1,3	0,009
	SS	56	33,9	1,6	
Globules blancs (4-11).10 ³ /μL	AS	49	4,8	1,4	4.10⁻⁵
	SS	56	11,2	4,4	
Plaquettes (150-400).10 ³ /μl	AS	49	301	106	5.10⁻⁴
	SS	56	415	169	
Fibrinogène (2-4g/l)	AS	49	2,6	1,2	0,313
	SS	56	5,3	2,1	

Nous constatons que les moyennes les paramètres hématologiques des drépanocytaires homozygotes sont significativement différentes de celles des hétérozygotes (pour l'Hb, $p=2.10^{-5}$, pour la CCMH, $p=0,009$, pour les globules blancs, $p=4.10^{-5}$ et pour les plaquettes, $p=5.10^{-4}$) à l'exception du VGM, de la TCMH et du fibrinogène.

II-2-2 Les paramètres biochimiques

Les variations des paramètres lipidiques, sont illustrées par les figures 14, 15, 16. La distribution des taux de CRP au sein de la population d'étude, est quant à elle indiquée dans les tableaux, IX, X, XI, XII.

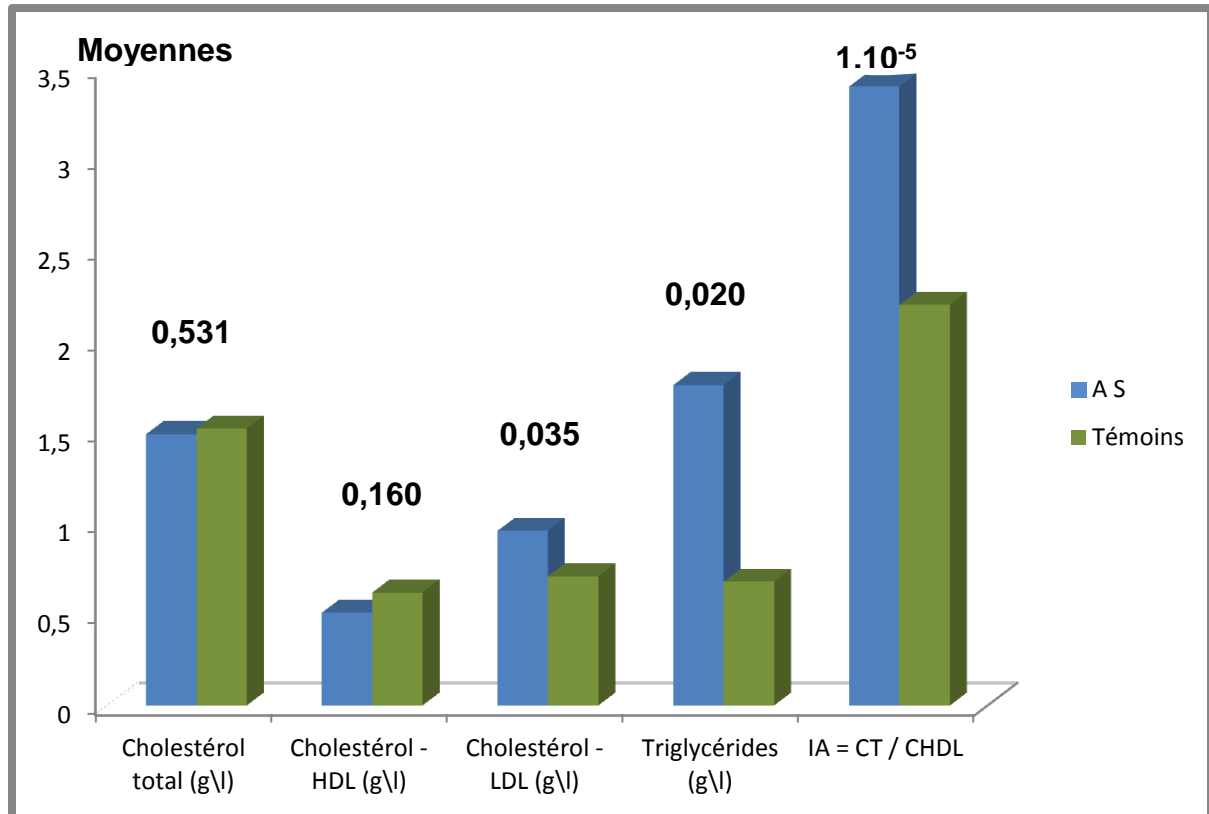


Figure 14 : Paramètres biochimiques des drépanocytaires hétérozygotes et des témoins

Les résultats représentés sur cette figure montrent que les moyennes des paramètres biochimiques sont significativement différentes chez les drépanocytaires hétérozygotes comparées à celles des témoins (pour le cLDL, $p = 0,035$, pour les triglycérides, $p = 0,020$ et pour l'indice d'athérogénicité, $p = 10^{-5}$) à l'exception du cholestérol total et du cholestérol HDL.

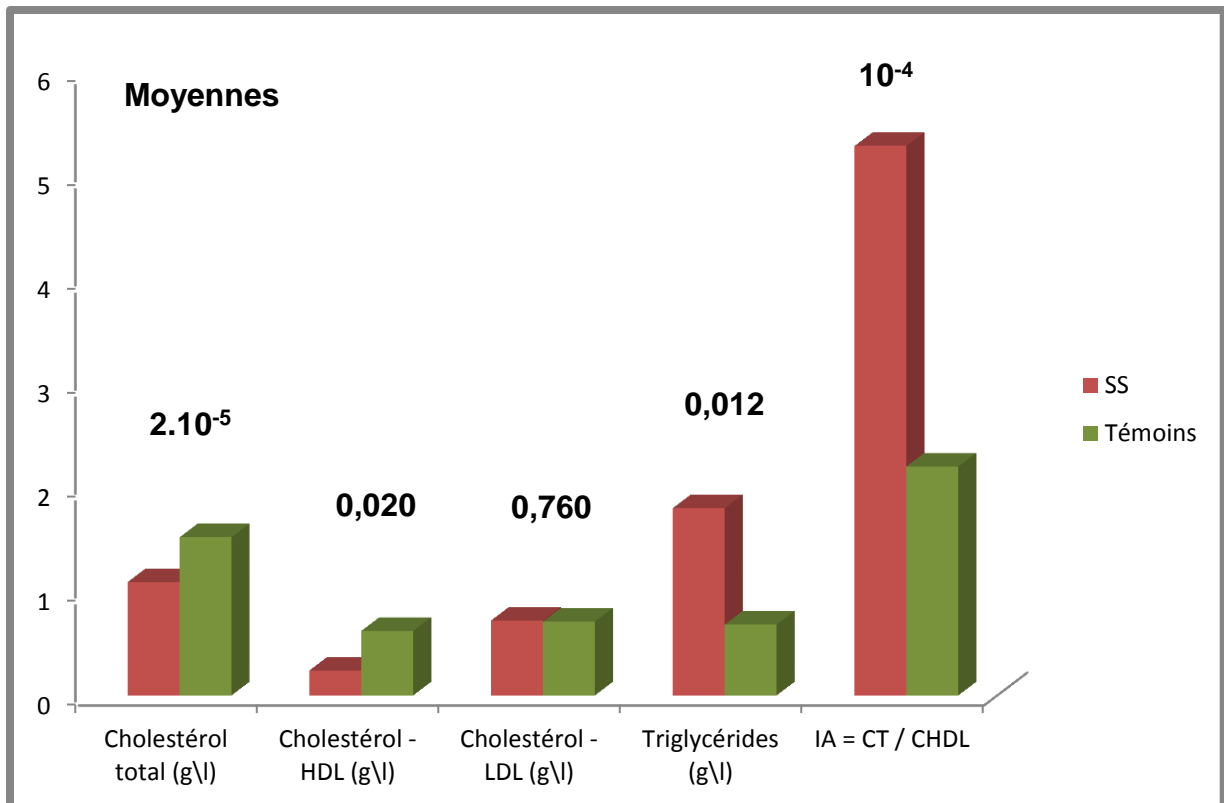


Figure 15 : Paramètres biochimiques des drépanocytaires homozygotes et des témoins.

Cette représentation graphique montre que les moyennes des paramètres biochimiques sont significativement différentes chez les drépanocytaires homozygotes comparativement aux témoins (pour le cholestérol total, $p = 2.10^{-5}$, pour le cHDL, $p = 0,020$, pour les triglycérides, $p = 0,012$ et pour l'indice d'athérogénicité, $p = 10^{-4}$), à l'exception du cholestérol LDL.

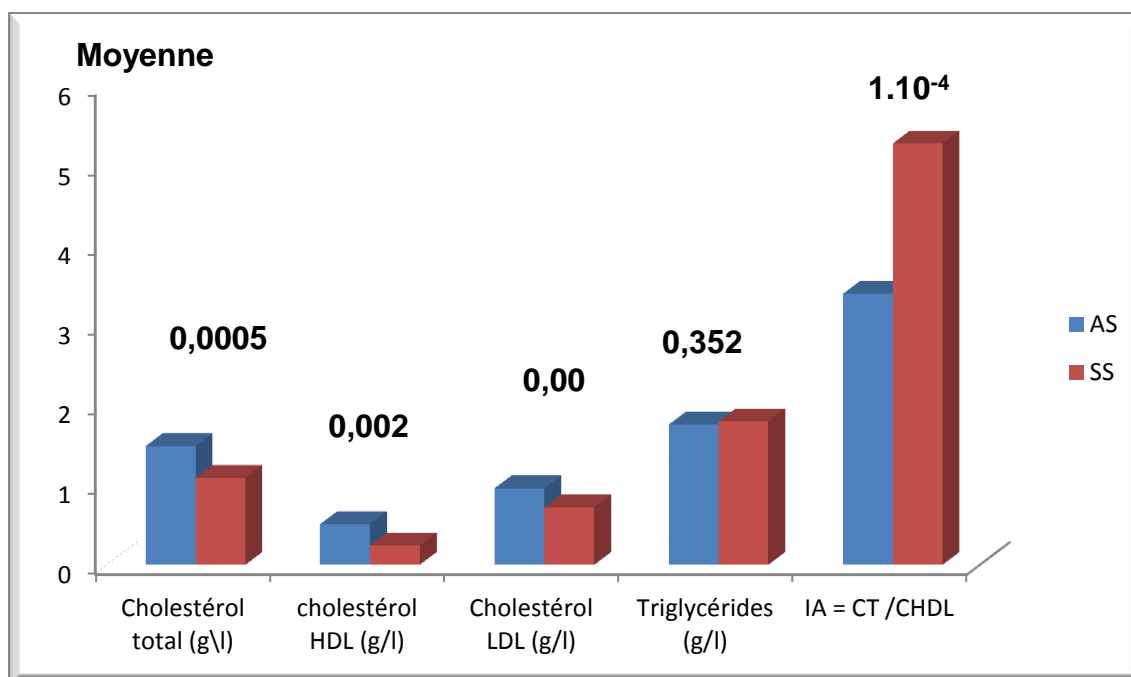


Figure 16 : Paramètres biochimiques des drépanocytaires homozygotes et des hétérozygotes.

Sur cette figure, nous constatons que les moyennes des paramètres biochimiques des drépanocytaires homozygotes présentent une différence significative comparées à celles des hétérozygotes (pour le cholestérol total, $p = 0,0005$, pour le cHDL, $p = 0,02$, pour le cLDL, $p = 0,009$ et pour l'indice d'athérogénicité, $p = 10^{-4}$) à l'exception des triglycérides.

Tableau IX : Variation de la CRP entre homozygotes en crise et en phase stationnaire

	Effectif	Moyennes± Ecart-type (mg/l)	Valeurs extrêmes	p(T-Test)
Drépanocytaires homozygotes en crise	17	33,7±27,90	10 – 97	0,0002
Drépanocytaires homozygotes en phase stationnaires	39	4,25±3,20	0,23 – 9	

Selon ces résultats, les homozygotes en phase stationnaire, étaient plus nombreux que ceux en crise. De plus les valeurs moyennes de la CRP sont significativement plus élevées chez les homozygotes en crise comparativement aux homozygotes en phase stationnaire ($p = 0,0002$).

Tableau X : Comparaison des concentrations de CRP entre les homozygotes et les témoins

	Populations	Effectif	Moyenne	Ecart type	P (T-Test)
CRP	SS	56	13,2	20,5	0,001
	Témoins	36	3,5	3,2	

Nous constatons que les moyennes de la CRP sont significativement différentes chez les drépanocytaires homozygotes comparativement aux témoins ($p = 0,001$).

Tableau XI : Comparaison des concentrations de CRP entre les hétérozygotes et les témoins

	Populations	Effectif	Moyenne	Ecart type	P (T-Test)
CRP (mg/l)	AS	49	5,6	8,5	0,108
	Témoins	36	3,5	3,2	

Ce tableau montre qu'il n'y a pas de différence significative pour les moyennes de la CRP entre les h ($p = 0,108$).

Tableau XII : Comparaison des concentrations de CRP entre les hétérozygotes et les homozygotes

	Populations	Effectif	Moyenne	Ecart type	P (T-Test)
CRP	AS	49	5,6	8,5	0,014
	SS	56	13,2	20,5	

Il découle de ce tableau que les moyennes de la CRP sont plus élevées chez les homozygotes que chez les hétérozygotes ($p = 0,014$).

II-2-3 Etude de corrélation des différentes variables étudiées

Les résultats sont récapitulés dans les tableaux XIII et XIV.

Tableau XIII : Corrélation entre la CRP et les autres paramètres chez les homozygotes en crise.

Corrélations		
		CRP (mg/l)
Hb (g/dl)	Corrélation de PEARSON	-0,703
	P	0,002
	N	17
GB (10³/μL)	Corrélation de PEARSON	0,007
	P	0,978
	N	17
Plaquettes (10³/μL)	Corrélation de P	0,447
	P	0,072
	N	17
Chol total (g/l)	Corrélation de Pearson	-0,622
	P	0,008
	N	17
CHDL (g/l)	Corrélation de Pearson	-0,353
	P	0,165
	N	17
CLDL(g/l)	Corrélation de Pearson	-0,521
	P	0,032
	N	17
TG (g/l)	Corrélation de Pearson	-0,045
	P	0,863
	N	17
IA	Corrélation de Pearson	-0,154
	P	0,554
	N	17

Dans ce tableau nous remarquons que la CRP évolue en sens contraire par rapport aux taux plasmatique de cholestérol total ($p=0,008$) et de cholestérol-LDL ($p = 0,032$) de même qu'avec le taux d'hémoglobine ($p = 0,002$) (corrélacion négative). Pour les autres paramètres nous n'avons pas trouvé de corrélacion avec la CRP. Ainsi la CRP est d'autant plus élevée que le cholestérol est bas et que l'anémie est prononcée.

Tableau XIV : Corrélacion entre le cholestérol et les autres paramètres chez les homozygotes en crise

Corrélacions		
		Cholestérol total (g/l)
Hb (g/dl)	Corrélacion de Pearson	0,204
	p	0,0005
	N	17
GB ($10^3/\mu\text{L}$)	Corrélacion de Pearson	0,49
	p	0,25
	N	17
Plaquettes ($10^3/\mu\text{L}$)	Corrélacion de Pearson	0,68
	p	0,08
	N	17

Nos résultats montrent que la cholestérolémie évolue dans le même sens que le taux d'hémoglobine ($p = 0,0005$; corrélacion positive) alors qu'elle n'est pas corrélée aux autres paramètres. Anémie et hypocholestérolémie sont donc associées.

1. Population d'étude

Elle est constituée de drépanocytaires âgés de 18 à 48 ans. En effet, nous avons choisi cette tranche d'âge, en raison de la survenue tardive des complications cardio-vasculaires qui, sur le plan biologique, se traduisent par des anomalies du bilan lipidique. En outre, cette tranche d'âge rend compte également de l'allongement de l'espérance de vie des drépanocytaires dont 80% mouraient autrefois à un âge plus jeune [16]. La répartition de la population d'étude selon l'âge, montre une homogénéité de la population ($p = 0,507$). Cette homogénéité, confirme l'appariement en âge des différentes sous-populations.

La répartition de la population d'étude en fonction du sexe, indique une différence significative entre les trois groupes de population ($p < 0,038$). Le nombre plus élevé de patients de sexe féminin par rapport à celui des patients de sexe masculin (75,5% des AS, 59% des SS), pourrait être lié au mode de recrutement des malades.

Contrairement aux malades, le nombre de donneurs de sang de sexe masculin est plus élevé que celui des donneurs de sexe féminin. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les hommes donnent beaucoup plus souvent leur sang que les femmes, celles-ci étant, périodiquement soumises à des pertes de sang liées aux menstrues. Cette différence pourrait, aussi, être liée à la mentalité des femmes sénégalaises qui pensent que le don de sang serait en défaveur d'un de leurs canons de beauté, avec une supposée perte de poids.

2. Les paramètres hématologiques

a) Comparaison entre drépanocytaires homozygotes et témoins

- Le taux d'hémoglobine

L'anémie est une caractéristique de la drépanocytose. Ainsi le taux moyen d'hémoglobine des drépanocytaires homozygotes de notre population était de $7,80 \pm 1,20$ g/dl (**Tableau VII**). Ce taux présente une différence significative par rapport à celui des témoins ($12,0 \pm 1,80$ g/dl avec $p < 5.10^{-5}$; **Tableau VII**). Cette valeur est comparable à celles de $7,70 \pm 1,10$ g/dl et $7,76 \pm 1,21$ g/dl relatées dans deux études menées sur une population d'enfants et d'adolescents drépanocytaires à Dakar [63, 64].

Toutefois, les valeurs que nous avons obtenues sont inattendues, compte tenu de notre population, constituée d'adultes, l'anémie drépanocytaire étant généralement plus intense chez l'enfant que chez l'adulte [40].

- Les constantes érythrocytaires

Les valeurs du VGM ($83,70 \pm 9,70$ fL ; **Tableau VII**), et de la TCMH ($28,40 \pm 3,70$ pg ; **Tableau VII**) de nos drépanocytaires homozygotes situées dans les limites physiologiques, sont comparables à celles publiées dans diverses études antérieures [36, 40, 54, 64 72]. Elles confirment la normocytose et la normochromie, admises par la plupart des auteurs.

En effet, la drépanocytose se caractérise par une anémie normochrome normocytaire ; cette situation serait pour la plupart liée à l'hémolyse chronique suite à la destruction périphérique massive et précoce des hématies falciformées. Elle paraît également provenir d'un trouble de la production médullaire ou d'une déperdition hémorragique. A ce niveau, la numération du taux de réticulocytes aurait permis de juger du caractère régénératif de l'anémie et par conséquent évoquer une étiologie périphérique

- Les leucocytes

La numération des leucocytes a révélé une faible hyperleucocytose chez les homozygotes. Toutefois, la valeur moyenne notée chez ces drépanocytaires ($11,2.10^3 \pm 1,6.10^3$ / μ l; **Tableau VII**) est significativement plus augmentée que celle observée chez les témoins ($3,9.10^3 \pm 1,3.10^3$ / μ l; **Tableau VII** $p < 3.10^{-3}$). Les résultats de notre série diffèrent de ceux rapportés dans la littérature où il a été évoqué une hyperleucocytose franche [27, 63, 64]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la majeure partie des homozygotes étaient en phase stationnaire, 39 d'entre eux ayant une valeur moyenne de CRP égale à $4,25 \pm 3,20$ mg/l (**Tableau IX**), valeur située dans les limites physiologiques (< 6 mg/l). En effet, GABA et coll. ont montré que le taux de leucocytes augmente avec la CRP de même, qu'avec l'orosomucoïde, cette relation étant le reflet de la réaction inflammatoire causée par les infections. [36].

D'après GIROT, l'hyperleucocytose correspondrait à une hyperproduction médullaire associée à une démargination permanente du pool marginal vers le pool circulant. Toujours selon le même auteur, même si ce mécanisme n'est pas établi avec certitude, il est certain qu'il ne correspond pas à un phénomène non spécifique d'accompagnement d'une hyperproduction de la lignée érythroblastique ou d'une conséquence de l'asplénie fonctionnelle puisque l'hyperleucocytose n'est retrouvée que dans la drépanocytose et qu'elle ne fait pas partie ni des signes hématologiques des autres anémies hémolytiques, (fussent-elles très intenses), ni de ceux des splénectomisés. Elle paraît être un signe spécifique de cette hémoglobinopathie. Elle peut être tout simplement basale avec une neutrophilie d'entraînement sans infection [40].

Cependant, devant une augmentation du nombre de leucocytes, il est indiqué de réaliser la formule leucocytaire en vue d'exclure les fausses hyperleucocytoses secondaires à

l'érythroblastose. En effet, dans les hémolyses aiguës, la forte régénération médullaire est responsable d'une érythroblastose à l'origine d'une fausse hyperleucocytose, puisque les érythroblastes, du fait de leur noyau, sont parfois comptés comme des leucocytes par les automates.

- Les plaquettes

Le taux de plaquettes des drépanocytaires homozygotes présentait une différence significative comparé aux témoins ($415.10^3 \pm 169.10^3 /\mu\text{l}$ vs $272.10^3/\mu\text{l} \pm 95.10^3 /\mu\text{l}$ $p < 3.10^5$) (**Tableau VII**). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par DIEYE [27] qui a étudié les paramètres hématologiques et immunologiques d'une population de drépanocytaires au Sénégal. Il semble qu'on pourrait évoquer à ce sujet une possible relation entre cette élévation du nombre des plaquettes et l'existence d'une autosplénectomie [10]. GIROT a rapporté une tendance à la thrombocytose chez les homozygotes. Cette thrombocytose pourrait être la traduction d'une hyposplénie [40].

b) Comparaison entre les drépanocytaires hétérozygotes et les témoins

Nos résultats ont montré que les hétérozygotes avaient un profil hématologique comparable de celui des témoins. En effet, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre hétérozygotes et témoins pour l'hémoglobine ($11,9\text{g/dl} \pm 1,70$ vs), le VGM ($83,1 \pm 6,60$ fL vs), la TCMH ($27,6 \pm 2,70$ pg vs), la CCMH ($33,1 \pm 1,30$ g/dl vs) et les plaquettes ($301.10^3 \pm 106.10^3/\mu\text{L}$) (**Cf. Tableau VI**). Sur la base de ces données, nous pouvons dire que les hétérozygotes seraient plutôt asymptomatiques, comme il a été généralement rapporté [40].

c) Comparaison entre les homozygotes et les hétérozygotes

Les valeurs des paramètres hématologiques des drépanocytaires homozygotes présentent une différence significative comparée aux hétérozygotes (**Cf. Tableau VIII**). Cette comparaison confirmerait que les drépanocytaires hétérozygotes sont asymptomatiques. En effet, si on compare les hétérozygotes et les témoins (**Cf. Tableau VI**) d'une part, les hétérozygotes et les homozygotes (**Cf. Tableau VIII**) d'autre part, on constate que le profil hématologique des hétérozygotes est plus proche de celui des témoins que de celui des homozygotes.

3. Les paramètres lipidiques

a) Comparaison entre les drépanocytaires homozygotes et les témoins

L'étude comparative des paramètres lipidiques, a montré, une baisse significative du cholestérol total ($1,09 \pm 0,30$ g/l contre $1,52 \pm 0,40$ g/l pour les témoins, $p < 2.10^{-5}$), et du cholestérol HDL ($0,24 \pm 0,12$ g/l contre $0,62 \pm 0,23$ g/l pour les témoins, $p < 0,020$), chez les homozygotes. Par ailleurs, les taux moyens de cholestérol LDL, ($0,72 \pm 0,40$ g/l contre $0,71 \pm 0,40$ g/l pour les témoins, $p < 0,760$), étaient superposables, alors que la concentration moyenne de triglycérides ($1,80 \pm 0,80$ g/l contre $0,68 \pm 0,37$ g/l pour les témoins, $p < 0,012$) de même que l'indice d'athérogénicité ($5,28 \pm 2,40$ contre $2,2 \pm 0,90$ pour les témoins, $p < 10^{-4}$), étaient significativement augmentés chez les homozygotes par rapport aux témoins. (Cf. **Figure 15**). L'indice d'athérogénicité des homozygotes est significativement plus élevé chez les homozygotes ($5,28 \pm 2,4$, **Figure 15**) comparé aux témoins ($2,2 \pm 0,9$; $p < 10^{-4}$ **Figure 15**), malgré une baisse du cholestérol total et du cholestérol HDL. Ainsi, l'hypocholestérolémie reconnue pour être un facteur de protection contre le risque cardiovasculaire pose la problématique du risque d'athérosclérose au cours de la maladie drépanocytaire.

Ces données confirment les résultats rapportés par certains auteurs [16, 49, 51], et selon lesquels, la diminution du cholestérol total et de ses fractions, ainsi que l'augmentation des triglycérides seraient des perturbations habituelles chez les drépanocytaires homozygotes. En effet, la drépanocytose est génératrice de stress oxydatif responsable de la peroxydation des lipides membranaires. Cette peroxydation toucherait également les lipides et lipoprotéines plasmatiques. L'hypocholestérolémie pourrait être la conséquence de l'utilisation accrue du cholestérol plasmatique pour la reconstitution de la membrane érythrocytaire lésée par la lipidoperoxydation [51].

Selon J. SHORES et coll. [67], ce serait, plutôt, la diminution de la taille des globules rouges secondaire à la falciformation qui serait à l'origine d'une hémodilution avec comme conséquence une fausse hypocholestérolémie.

En revanche, NJOKU et coll. [56] ont trouvé des résultats différents des nôtres. Ces auteurs ont travaillé sur 100 individus dont les 71% étaient des témoins et les 29% des drépanocytaires homozygotes, n'ayant reçu aucun médicament ou régime diététique pouvant affecter le métabolisme lipidique. Ils ont alors, observé une élévation du cholestérol total et des phospholipides chez les drépanocytaires homozygotes. Selon ces auteurs, l'hypercholestérolémie aggraverait la viscosité des cellules sanguines des

drépanocytaires, avec pour conséquences une sévérité des crises et une possible obstruction des artères, d'où la nécessité de proposer un régime diététique pauvre en cholestérol.

La baisse du cholestérol total observée chez les homozygotes de notre série, est accompagnée d'une diminution du cholestérol HDL ($0,24 \pm 0,12$ vs g/l, **Figure 15**). Nos résultats sont superposables à ceux trouvés par Cisse [16] ($0,32 \pm 0,05$ g/l) qui a étudié les dyslipidémies dans une population de drépanocytaires homozygotes âgés de 15 à 36 ans. Il a été également rapporté une baisse du cholestérol HDL et des acides gras polyinsaturés des phospholipides d'enfants drépanocytaires homozygotes au Nigeria [73]. L'activité de la LCAT serait un des mécanismes impliqués dans la réduction du cholestérol HDL. En effet, la lipoprotéine préférée comme substrat pour la LCAT humaine est la lipoprotéine HDL. Ceci pourrait expliquer la réduction du cholestérol HDL.

Le taux de cholestérol LDL retrouvé chez les homozygotes ($0,72 \pm 0,40$ g/l contre $0,71 \pm 0,40$ g/l pour les témoins, $p < 0,760$ **Figure 15**) est comparable à celui rapporté par Cissé [16]. Cependant selon cet auteur la LDL-cholestérolémie ne refléterait pas la situation réelle chez le drépanocytaire homozygote du fait du stress oxydatif qui transformerait une partie des LDL en LDL oxydées.

Quant à l'hypertriglycéridémie enregistrée dans notre étude, ($1,80 \pm 0,80$ g/l pour les homozygotes contre $0,68 \pm 0,37$ g/l pour les témoins, $p < 0,012$ **Figure 15**), nous pourrions l'expliquer par la thèse de Monnet et coll. : elle serait due à la baisse d'activité de la lipoprotéine lipase, baisse liée au processus de stress oxydatif. Une autre explication pourrait être la production accrue de lipides endogènes parmi lesquels les VLDL et le cholestérol ; le cholestérol serait utilisé pour la reconstitution des membranes lésées, alors que les triglycérides non utilisés s'accumuleraient [51]. Des études épidémiologiques prospectives, ont montré, en outre, que l'hypertriglycéridémie est indépendamment reliée au risque cardiovasculaire après ajustement pour le cholestérol-HDL aussi bien chez l'homme que chez la femme. Ces études montrent que l'hypertriglycéridémie peut avoir des conséquences athérogènes et thrombogènes suggérant ainsi que nos drépanocytaires homozygotes de notre série seraient exposés au risque cardio-vasculaire.

En effet selon Verges, l'hypertriglycéridémie s'accompagne d'une augmentation des VLDL-remnants qui sont préférentiellement captés par les récepteurs scavengers des macrophages, donnant naissance aux cellules spumeuses. L'hypertriglycéridémie

s'accompagne, également, d'une augmentation des LDL denses enrichies en triglycérides. En outre, l'hypertriglycéridémie, par l'intermédiaire d'une activation de la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) entraîne un enrichissement en triglycérides des HDL avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme et une diminution de leur taux plasmatique [74].

b) Comparaison entre les drépanocytaires hétérozygotes et les témoins

L'analyse comparative des valeurs moyennes des paramètres lipidiques entre les hétérozygotes et les témoins a fait ressortir :

- une superposition du cholestérol total ($1,49 \pm 0,3$ g/l pour les hétérozygotes contre $1,52 \pm 0,4$ g/l pour les témoins $p < 0,531$ **Figure 14**) et du cholestérol HDL ($0,51 \pm 0,20$ g/l pour les hétérozygotes contre $0,62 \pm 0,23$ g/l pour les témoins $p < 0,160$ **Figure 14**).

Ces résultats suggèrent les mêmes commentaires que ceux évoqués entre homozygotes et témoins.

- une augmentation significative du cholestérol LDL tout en restant dans les limites physiologiques ($0,96 \pm 0,5$ g/l pour les hétérozygotes contre $0,71 \text{g/l} \pm 0,4$ g/l pour les témoins $p < 0,035$, **Figure 14**).

Nos résultats se rapprochent de ceux de Djoumessi et Coll. qui enregistrent des taux de cholestérol-LDL) significativement plus élevés chez les hétérozygotes comparativement aux témoins ($1,84 \pm 0,10$ g/l chez les AS vs $1,17 \pm 0,30$ g/l chez les AA) à la différence que ces valeurs sont supérieures aux valeurs usuelles donc pathologiques [28].

- une augmentation significative des triglycérides ($1,76 \pm 0,68$ g/l pour les hétérozygotes contre $0,68 \pm 0,37$ g/l pour les témoins $p < 10^{-5}$ **Figure 14**), comme c'était le cas chez les homozygotes.

c) Comparaison entre les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes

L'estimation des valeurs moyennes des paramètres lipidiques signale une baisse significative du taux de cholestérol total chez les homozygotes comparés aux hétérozygotes ($1,09 \pm 0,5$ g/l vs $1,49 \pm 0,3$ g/l $p < 0,0005$; **Figure 16**). Cette différence serait le reflet de la perte accentuée du cholestérol chez les homozygotes, notamment en période de crise du fait d'une fragilité plus prononcée de la membrane érythrocytaire et donc d'une utilisation accrue du cholestérol pour le remodelage de cette membrane.

En outre une baisse significative du cholestérol-HDL a été enregistrée chez les homozygotes ($0,24 \pm 0,12$ g/l pour les homozygotes contre $0,51 \pm 0,20$ g/l pour les hétérozygotes $p < 0,002$ **Figure 16**). Cette diminution serait en faveur d'une majoration du risque athérogène ; ce qui est confirmé par l'indice d'athérogénicité qui est supérieur aux valeurs usuelles ($5,28 \pm 2,4$ les homozygotes vs $3,4 \pm 1,4$ pour les hétérozygotes $p < 10^{-4}$).

Le taux de cholestérol-LDL est quant à lui significativement abaissé chez les homozygotes ($0,72 \pm 0,4$ g/l pour les homozygotes vs $0,96 \pm 0,5$ g/l pour les hétérozygotes $p < 0,009$; **Figure 16**). Ce résultat peut être analysé soit par rapport au cholestérol total soit par rapport au niveau du stress oxydatif. En effet une diminution du cholestérol total entraîne celle du cholestérol-LDL, cependant la présence de stress oxydatif au cours de la drépanocytose provoque l'oxydation des LDL, oxydation qui serait plus prononcée chez les homozygotes que chez les hétérozygotes. Aussi, serait-il plus intéressant de déterminer le taux de LDL oxydées en vue d'une évaluation plus objective du stress oxydatif au cours de la drépanocytose, le dosage du cholestérol-LDL présentant certaines limites. C'est ainsi que CISSE [16] a dosé le taux de LDL oxydées chez des drépanocytaires (SS et AS) et a retrouvé des valeurs relativement basses de LDL oxydées chez les homozygotes ($49,64 \pm 20,90$ mUI/l) et hétérozygotes ($44,75 \pm 21,93$ mUI/l) comparativement aux témoins ($64,80 \pm 2623$ mUI/l). Pour démasquer la baisse apparente des LDL oxydées au cours de la drépanocytose, elle a rapporté le taux de LDL oxydées à celui des LDL totales chez ces mêmes sujets. Les résultats ont, alors, montré un rapport LDLox/LDL significativement plus élevé chez les homozygotes comparés aux témoins et aux hétérozygotes, mettant ainsi en évidence la présence du stress oxydatif.

Concernant les triglycérides, il n'a été noté aucune différence significative au sein de ces deux sous-groupes ($1,80 \pm 0,80$ g/l pour les homozygotes vs $1,76 \pm 0,68$ g/l pour les hétérozygotes $p < 0,352$; **Figure 16**). Ces résultats montrent que les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont plus prononcés chez les homozygotes qui sont plus exposés aux phénomènes de stress oxydatif et donc aux crises, alors que les hétérozygotes sont plutôt asymptomatiques.

Si nous considérons les valeurs moyennes des paramètres lipidiques des témoins, des hétérozygotes et des homozygotes, nous constatons que les facteurs de risque cardiovasculaire les plus pertinents seraient l'indice d'athérogénicité et les triglycérides. Le cholestérol total et ses différentes fractions quant à eux ne sont pas suffisamment expressifs puisqu'ils sont utilisés pour le remodelage de la membrane lésée.

4) Les protéines de l'inflammation

L'évaluation de la CRP chez les drépanocytaires homozygotes, a montré que ceux qui étaient en phase stationnaire étaient plus nombreux que ceux qui étaient en crise.

Par ailleurs, les taux de CRP étaient significativement plus élevés chez les homozygotes ($13,2 \pm 20,52$ mg/l) comparés aux témoins ($3,5 \pm 3,22$ mg/l avec $p < 0,001$) et aux hétérozygotes ($5,6 \pm 8,52$ mg/l avec $p < 0,014$). Par contre, hétérozygotes et témoins avaient des taux comparables, avec un $p < 0,108$). Ces données montrent que les homozygotes font beaucoup plus de crises que les hétérozygotes qui seraient plutôt asymptomatiques. Nos résultats confirment ainsi les données issues des travaux de Monnet et Coll. [52] et de Benjamin [13].

En effet, Monnet et coll. [52] ont observé une augmentation nette et significative des taux sériques de CRP et d' α_1 glycoprotéine acide (α_1 -GPA) avec une diminution du taux de transferrine, justifiant l'existence du caractère aigu d'une réaction inflammatoire lors de la crise drépanocytaire. D'après leurs résultats, les taux sériques de CRP et de l' α_1 -GPA varient en fonction de l'état clinique du malade : en crise ou en phase stationnaire. Toutefois ils soulignent une augmentation légère et significative de l' α_1 -GPA, au cours de la phase stationnaire, alors que la CRP reste inchangée. L'augmentation de l' α_1 -GPA serait la conséquence d'une réaction inflammatoire résiduelle consécutive à une crise précédente plus ou moins récente. Ils ont également noté que, lors de la crise, l'élévation des deux protéines est concomitante. L'ensemble de ces données suggère que la CRP à cinétique d'évolution plus rapide par rapport à l' α_1 -GPA, serait la protéine indiquée au cours des tout premiers

jours de la crise. Benjamin et coll. [13] ont aussi considéré cette CRP comme un bon marqueur de l'inflammation d'autant que la CRP est une protéine précoce de l'inflammation.

Concernant le fibrinogène, il n'y avait pas de différence significative pour nos trois sous-groupes de population. Mais les homozygotes présentaient un taux de fibrinogène relativement élevé par rapport aux valeurs physiologiques. L'augmentation du fibrinogène serait la conséquence d'une réaction inflammatoire chronique chez ces drépanocytaires homozygotes.

5) Relations entre les différents paramètres

L'étude comparative des différents paramètres a montré une association positive entre le taux de cholestérol total et le taux d'hémoglobine ($r=0,204$ avec $p<0,0005$; **Tableau XIV**) chez les homozygotes en crise. Cette association a, aussi, été rapportée par M.A.HAZNI et coll. et modélisée par l'équation suivante [48] :

$$\text{Cholestérol (mmol/l)} = 1,536 + 0,232 \times \text{Hb (g/dl)}.$$

En outre, la CRP était négativement corrélée au cholestérol total ($p = -0,622$ avec $p<0,002$), au cholestérol LDL ($p = -0,521$ avec $p<0,032$ **Tableau XIII**) et au taux d'hémoglobine ($p = -0,703$ avec $p<0,002$ **Tableau XIII**), chez les homozygotes en crise. Pour les autres paramètres, nous n'avons noté aucune corrélation. Ces associations pourraient s'expliquer par fait que lors de la crise drépanocytaire, l'inflammation s'accompagne d'une accentuation de l'hémolyse érythrocytaire et donc d'une diminution du taux d'hémoglobine. L'hémolyse entraînant une lyse des membranes lésées, le cholestérol plasmatique devra, par conséquent, être utilisé pour la reconstitution des membranes biologiques, d'où sa diminution.

A l'issue de ce travail nous constatons que les profils hématologique et lipidique des drépanocytaires sont différents de ceux des témoins. En effet le profil hématologique des drépanocytaires homozygotes était caractérisé par une anémie normochrome normocytaire accompagnée d'une hyperleucocytose et d'une thrombocytose alors que ceux des hétérozygotes et des témoins étaient comparables. Quant au profil lipidique, il était marqué par :

- une hypocholestérolémie,
- une hypoHDL-cholestérolémie,
- un taux plasmatique de cholestérol-LDL dans les limites physiologiques
- un indice d'athérogénicité élevé et une hypertriglycidémie en faveur d'un risque cardiovasculaire majoré.

Ces perturbations étaient nettement plus prononcées chez les homozygotes que chez les hétérozygotes. Pour prévenir les complications athéromateuses, il serait indiqué de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques mais surtout d'assurer un suivi biologique de manière périodique.

Aux paramètres de routine étudiés au cours de ce travail, nous pourrions envisager d'en ajouter d'autres tels que la lipoprotéine (a), la phospholipase A₂ apolipoprotéines A et B, l'homocystéine ...

BIBLIOGRAPHIE

[1]. **Alexandre L, Kecland L, Romana M, Saint-Martin C.** Efficiency of prenatal counseling for sickle cell disease in Guadeloupe. *Genet. Couns* 2000, 8:25-32

[2]. **Armstrong EJ, Campbell DJ, Gervois P, Havel RJ.** Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part II: acute phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation*, 2006, 13:e152-155

[3]. **Apple FS., Davies MJ., Oertel M. Parra HJ.** Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2007 ; 53: 874-881

[4]. **Arnal C et Girot R.**
Drépanocytose chez l'adulte.
Encycl. Méd. C hir. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris)
Hématologie, 13-006-D-16, 2002, 15p

[5]. **Bachir D, Bomet-Gajdos M, Galacteros F.**
La transfusion dans la drépanocytose. *Presse Med* 1990, 27 : 1623-7 ¹⁶²⁷

[6]. **Bah T M**
Prise en charge des crises vaso-occlusives des drépanocytaires aux urgences pédiatriques du CHU de Poitiers : à propos de 35 cas
Thèse Médecine UCAD, Dakar 2010 N°49

[7]. **Balédert F.**
Diagnostic biologique de la drépanocytose
Développement et santé, Décembre 2000 ; n° 150

[8]. **Bardakjian-Michain J, Guilloud Bataille M.**
Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth
Hemoglobin 2002; 3:211-217

[9]. **Baron JF.**
Haemoglobin therapy in clinical practice
Br J Anaesth, 1998, 81 (Suppl-1) 34-37

[10]. **Bonet J.**
L'athérosclérose. *Cardiologie* 2005, 11-605-A10 : 1-15

[11]. **BEAUVAIS P.**
Drépanocytose et séquestration splénique chronique
Nouv Press Med 1981, 10 : 1844

[12].Begué P, Castello-Herbreteau B

Infections graves chez l'enfant drépanocytaire: aspects cliniques et prévention
Arch Pediatr 2001; 8 :7325-7419

[13]. Benjamin LJ, Herberg S., Rouaud C.

Biochemical and cellular alterations in sickle cell anemia crisis markers and therapeutic monitors.

Colloque INSERM 1985; 141:451-454

[14]. CHARBONNEY E, TERRETAZ N, VUILLEMER J et LAMBERT F.

Drépanocytose : syndrome thoracique aigu et détresse respiratoire. De la physiopathologie au traitement.

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

[15]. Charlotte F, Bachir D, Nenest M, Mavier P.

Vascular lesions of the liver in sickle cell disease

Arch Pathol Lab Med 2005; 119: 46-52

[16]. Cissé F.

Dyslipidémies au cours de la drépanocytose

Thèse Médecine, UCAD, Dakar, 2010 N°50

[17]. Clostre F.

Physiopathologie de la drépanocytose

Objectif médical 1993, 122 : 37-43

[18]. Dallongeville J.

Le renouveau des anciens facteurs de risque : les triglycérides.

Ann. Med. Interne 2001, 152: 180-183

[19]. De Montalembert M.

Option thérapeutique dans la drépanocytose

Rev Prat 2004 ; 54 :1557-1563

[20]. De Montalembert M, Beauvais P, Bachir D.,

Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. Risk factor and blood transfusion influence.

French Study Group on Sickle Cell Disease. Eur J. Pediatr 1993; 152: 201-4

[21]. De Montalembert M, Girot R, Galaceros F.

Sickle cell disease in France in 2006: results and challenges. Arch Pediatr 2006; 13 (9): 1191

- 1194

[22]. Diagne I, Lima Soares GMM, Gueye A.

Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar.

Arch Pediatr 2000; 7 : 16-24

[23] Dodge J.T, Gerald B.P

Composition of phospholipids and of phospholipids fatty acids and aldehydes in human red cells.

Journal of lipid research 1967; 8: 667-674

[24]. Diatta A, Sall ND, Sarr NG, Diallo F et Touré M.

Évaluation du stress oxydatif dans la maladie drépanocytaire

L' Eurobiologiste 1999 ; 33, (241): 57-60

[25] : Diatta A, Touré Fall AO, Diallo F, Diagne I, Sall Lopez P.

Prévalence des anticorps antiphospholipides au cours de la drépanocytose homozygote.

Annales de Biologie Clinique 2004 ; 62 (3) : 291-294

[26]. Dickerhoff R, Von Ruecker A.

Manifestations of sickle cell disease in adolescents and young adults. Clinical aspects and therapy references. Klin Padiatr 1998; 210 : 10-16

[27]: DIEYE NT.

Contribution à l'étude des paramètres hématologiques et immunologiques dans la drépanocytose au Sénégal.

Thèse, Pharmacie, UCAD, Dakar, 1992 ; n° 10

[28]. Djoumessi S, Zekeng L, Lando G, Zeukeng D

Serum lipids and atherogenic risk in sickle-cell trait carriers

Ann Biol Clin 1994; 52: 663-665

[29]. Diop S

Fréquence du syndrome plurimétabolique dans une entreprise dakaroise

Thèse Pharmacie UCAD, Dakar 2009 n°133

[30]. Diop S, Cissé M, Touré-Fall AO, Thiam D, Fall K, Gadjji M, Diakhaté L.

La drépanocytose homozygote à Dakar: influence du taux d'hémoglobine F, des facteurs socio-culturels et économiques

Dakar Médical 1999; 44 :171-174

[31]. 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 cohorte de 108 patients au CHU de Dakar.

La revue de médecine interne 2003 ; 24: 711-715

✓ [32]. **Doppelt E, De LA Rocque F, Morriet Y.**

L'ostéomyélite chez le drépanocytaire
Arch Fr Pediatr 2002 ; 47 : 715-720

[33]. **Dupuy AM, Terrier N, Sénécal L, Morena M, Leray H, Canaud B, Cristol JP.**

La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation?
Néphrologie 2003, 24 : 337-341

✓ [34]. **EMMEL VA.**

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

Arch Intern Med 1927; 20: 586-598

[35]. **Franacisco G., Kolodgie F., Lelongt B.**

Serum markers of vascular inflammation in dislipemia.
Clin Chim Acta 2006, 369: 1-16

✓ [36]: **GABA AYIN'JOMO M.**

Etude du statut martial chez l'enfant et l'adolescent drépanocytaires homozygotes à Dakar
Thèse Pharmacie 1999 N° 58 Université Cheikh Anta Diop, Dakar

[37]. **Gaye AK.**

Contribution à l'étude médico-sociale de la drépanocytose en milieu scolaire sénégalais
Thèse médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar 1986

[38]. **Georges S.**

Eléments de biochimie clinique et physiologiques
Flammarion 1981, 108-115

[39]. **Gibson JG, Harris AN.**

Clinical studies of the blood volume. Macrocytic and hypochromic anemias due to chronic blood loss, hemolysis and miscellaneous causes and polycythemia Vera
J Clin Invest 1980; 18: 621-32

✓ [40]: **GIROT R.**

Drépanocytose chez l'enfant: Encycl. Méd. Chir. (Paris, France).
Pédiatrie 1997 ; 4 - 080 - A - 20, 6 p.

[41]. **Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML.**

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

✓ [42]. **Godeau P, Herson S, Piette JC (2004)**

Traité de Médecine. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 110-118

[43]. **Jaques-Henry W.**

Biochimie générale, DUNOD, Paris 2001 109-113 9^{ème} édition

[44]. **Koate P.**

Pathologie cardiovasculaire dans la drépanocytose

Bull. Acad. Natle. Med 1991; 175:1055-1063

[45]. **Labie D, Elien J.**

Génétique et physiopathologie de la drépanocytose

La drépanocytose ; John Libbey ; Paris 2003 : 1-10

[46]. **Libby P, Ridker PM ()**

Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. J Am Col Cardiol 2006; suppl1: pages A33-A46

[47]. **Lind L.**

Circulating marmers of inflammation and atherosclerosis. Atherosclerosis 2003; 169: 203-214

[48]. **Mahazni MAF, Jabbar FA and Narsy AS.**

Cholesterol and triglyceride level in patients with sickle cell anemia

Scand J Clin Lab Invest 1987; 47: 351-354

[49]. **Marzouki ZM and Khoja SM.**

Plasma and red blood cells membrane lipid concentration of sickle cell disease patients.

Saudi Med. J. 2003; 24(4) :376-9

[50]. **Mbodj M, Ndoye O, Diarra M, Mbaye BN, Sow Touré H, Diouf L, Gassama Seck S**

Sickle cell disease neonatal screening first evaluation

Dakar Med 2003; 48(3): 202-206

[51]. **Monnet D, Sangare A et Yapo AE.**

La lipoprotéine (a) et les protéines de la phase aigue de l'inflammation au cours de la crise drépanocytaire homozygote.

Annales Biologie Clinique 2002 ; 60 (1) : 101-103

[52]. **Monnet D, Sangare A et Yapo AE.**

Intérêt clinique du dosage de la protéine C-réactive, de l' α_1 -glycoprotéine acide et de la transferrine au cours de la drépanocytose homozygote.

Bull Soc Path Ex 1993;86: 282-285

[53]. Nacoulma EWC, Sawadogo D, Yapo A.A.

Influence du taux d'hémoglobine F sur le stress oxydant chez le drépanocytaire homozygote vivant à Abidjan, Côte-d'Ivoire.

Manisart 2006 ; n° 2854. « Biologie clinique » 24 Janvier

[54] Nacoulma EW C., Sakande J.

Profil hématologique et biochimique des drépanocytaire SS et SC en phase stationnaire au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou

Mali Médical 2006 ; 9 : 8-11

[55]. NEEL JV.

The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease.

Medicine 1949; 26: 115-153

[56]. NJOKU O.U, Ononogbu IC, Alumunan EO and Nwanjoh J.

Serum lipids, ABO blood group and sickle cell disease

Indian J Physiol Pharmacol 1996; 40(2): 171-174

[57]. Palazzuoli A

Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with non-ST-elevation coronary syndromes and preserved systolic function.

Am J Cardiol 2006; 98: 1322-1328

[58]. Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME.

Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy],

Science 2001; 294: 2368-2371

[59]. QUIROT B, May P, Begue P.

Les complications ostéoarticulaires de la drépanocytose chez l'enfant

La drépanocytose Paris : John Libbey Eurotext 2003, 161-162

[60]. RODESC C, BOOGSD R.

An unusual pattern of neutrophil kinetics sickle cell disease

Br J Haematology 1985 ; 59: 523-531

[61] RIFKIND B. and GALE M.

Hypolipidemia in anemia.

Am. Heart. J. 1968. 76 :849-50.

[62]. **Saher N, Samuel APN.**

Sickle cell gene and liver function in a Sudanese population.

Acta Haemat 1982; 68:65-67

[63] **Sall-Lopez P, Diagne I, Cissé A, Diop PA, Gaba AN, Niang-Sylla M, Gueye PM, Sall ND, Sarr M, Sow OD.**

Limites des paramètres de routine dans le diagnostic de carence martiale au cours de la drépanocytose homozygote.

L'Eurobiologiste 2002 ; 260 : 26-34

[64] : **Sall-Lopez P, Diop PA, Diagne I, Cissé A, Mahou CMS, Sylla-Niang, Gueye PM, Diarra M.**

Apport des récepteurs solubles de la transferrine dans l'évaluation du statut en fer au cours de la drépanocytose.

Ann Biol Clin 2004 ; 62 (4) H?

[65]. **Sasaki J, M.D, Waterman M.R., Buchanan G.R., Cottam G.L.**

Plasma and erythrocyte lipids in sickle cell anaemia

Clin Lab Haema. 1983, 5: 35-44

[66] **Sean DA.**

Sickle cell trait sickle cell disease

Basic principles and clinical practice New York. Raven Press 1994. 381-394

[67]. **SHORES J, PETERSON J, VANDERJAGT D and GLEW RH.**

Reduced cholesterol levels in african-american adults with sickle cell disease

J Natl Med Assoc 2003; 95:813-817.

[68]. **Singh RB., Rastogi SS., Verma R**

Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with acute myocardial infarction.

British Med J 1992; 304: 1015-1019

[69]. **Skrede S et Seip M.**

Serum lipoproteins in children with anemia.

Scand J Haematol 1979; 23 :232-238

[70]. **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

[71]. **Torres JL, Ridker PM.**

Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events.

Curr Opin Cardiol 2003, 18: 471-178

[72]. TOURE H.

Profil clinique et hématologique de la bêta thalasso-drépanocytose à propos de 137 cas au CHU de cocody.

Thèse Med, Abidjan, 1990. *ref ?*

[73]. Vanderjagt DJ, Shores J, Okorodudu A, Okolo SN and Glew RH.

Hypocholesterolemia in Nigerian children.

J Trop Pediatr 2001; 47:1-6.

[74]. Verges B.

Risque cardiovasculaire et dyslipidémies.

Annales d'Endocrinologie 1998 ; 59 : 335-343

[75]. Von E. A., Tauaiainen M, Huang Y, Metso J, Langer C.

Phospholipid transfer protein mediated conversion of high density lipoproteins generates preb1-HDL.

Biochim Biophys Acta, 1301: 255-562

SERMENT DE GALIEN

Serment de Galien

*Je jure, en présence des Maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des
Pharmaciens et de mes condisciples :*

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur
témoigner ma reconnaissance fidèle en leur enseignement ;*
- *d'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec
conscience et de respecter, non seulement la législation en vigueur, mais aussi
les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *de ne jamais oublier ma responsabilité et 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.

VU

LE PRESIDENT DU JURY

VU

LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP