#### MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIOUE

#### REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



N°1997/19

Année: 2018 – 2019

#### THESE

Présentée en vue de l'obtention du

# DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

# **NENE ALICE**

Valeurs du rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire suivi au CHU de Yopougon.

Soutenue publiquement le 07 Mars 2019

# **COMPOSITION DU JURY:**

Président : Monsieur KOUADIO KOUAKOU LUC, Professeur Titulaire

Co-Directeurs de thèse : Monsieur MONNET DAGUI, Professeur Titulaire Co-Directeur de thèse : Madame SAWADOGO DUNI, Professeur Titulaire

Assesseurs : Monsieur YAYO SAGOU ERIC, Maître de conférences agrégé

Madame KOUASSI AGBESSI THERESE, Maître-assistante

ADMINISTRATION
ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

#### I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle Professeur BAMBA Moriféré Professeur YAPO Abbé † Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

## II. ADMINISTRATION

Directeur Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité Madame DJEDJE Yolande

# III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

# 1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien Toxicologie

GBASSI K. Gildas Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle Pharmacologie

MM. MALAN Kla Anglade Chimie Analytique, Contrôle de Qualité

MENAN Eby Ignace Parasitologie - Mycologie

MONNET Dagui Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme SAWADOGO Duni Hématologie

M. YAVO William Parasitologie-Mycologie

## 2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. AMARI Antoine Serge G. Législation

AMIN N'Cho Christophe Chimie Analytique

Mme BARRO-KIKI Pulchérie Parasitologie – Mycologie

BONY François Nicaise Chimie Analytique

DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique

DEMBELE Bamory Immunologie

Mme DIAKITE Aïssata Toxicologie

M. DJOHAN Vincent Parasitologie – Mycologie

Mmes FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie

MM. KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique

Mme KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique

MM. KOUASSI Dinard Hématologie

LOUKOU Yao Guillaume Bactériologie-Virologie

MANDA Pierre Toxicologie

OGA Agbaya Stéphane Santé Publique et Economie de la Santé

OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie

OUATTARA Mahama Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

MM. YAPI Ange Désiré Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

#### 3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Immunologie

AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline Santé Publique

M. ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie-Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille Hématologie

BAMBA-SANGARE Mahawa Biologie Générale

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J. Hématologie

MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Hématologie

MM. EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie

KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine Santé Publique

M. KONAN Konan Jean Louis Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

M. KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie

Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

MM. KPAIBE Sawa André Philippe Chimie Analytique

N'GUESSAN Alain Pharmacie Galénique

Mme VANGA-BOSSON Henriette Parasitologie-Mycologie

# 4- ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie

AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Pharmacognosie

ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

APETE-TAHOU Sandrine Bactériologie-Virologie

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Santé Publique

MM. BROU Amani Germain Chimie Analytique

BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique et thérapeutique

COULIBALY Songuigama Chimie organique, Chimie Thérapeutique

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie

DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie

DOFFOU Oriadje Elisée Pharmacie clinique et thérapeutique

Mmes. DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie

HE-KOUAME Linda Isabelle Chimie Minérale

KABLAN-KASSI Hermance Hématologie

M. KACOU Alain Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme KAMAGATE Tairatou Hématologie

MM. KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacie clinique et thérapeutique

KOFFI Kouamé Santé Publique

KONAN Jean Fréjus Biophysique

Mmes KONE Fatoumata Biochimie et Biologie Moléculaire

KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy Chimie Organique, Chimie thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie
KOUAME Jérôme Santé Publique

Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Bactériologie-Virologie

MM. LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie

MIEZAN Jean Sébastien Parasitologie-Mycologie

N'GBE Jean Verdier Toxicologie

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Pharmacie Galénique

N'GUESSAN-AMONKOU Anne C. Législation

ODOH Alida Edwige Pharmacognosie

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Biochimie et Biologie moléculaire

SICA-DIAKITE Amelanh Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

TANOH-BEDIA Valérie Parasitologie-Mycologie

M. TE BONLE Leynouin Franck-Olivier Pharmacie hospitalière

Mme TIADE-TRA BI Marie Laure Santé publique - Biostatistiques

M. TRE Eric Serge Chimie Analytique

Mmes TUO-KOUASSI Awa Pharmacie Galénique

YAO Adjoa Marcelle Chimie Analytique

MM. YAO Jean Simon N'Ghorand Chimie Générale

YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

Mmes YAPO-YAO Carine Mireille Biochimie

YEHE Desiree Mariette Chimie Générale

ZABA Flore Sandrine Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline Pharmacognosie

OUATTARA N'gnôh Djénéba Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu OUATTARA Lassina Professeur Titulaire

Feu COMOE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Feue POLNEAU-VALLEE Sandrine Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman Maître-Assistant

Feu ALLADOUM Nambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant

Feu TRAORE Moussa Assistant

Feu YAPO Achou Pascal Assistant

# IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

#### 1- PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles Biophysique

OYETOLA Samuel Chimie Minérale

# 2- MAITRES DE CONFERENCES

MM. KOUAKOU Tanoh Hilaire Botanique et Cryptogamie

YAO N'Dri Athanase Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSI Daniel Ferdinand Secourisme

COULIBALY Gon Activité sportive

DEMPAH Anoh Joseph Zoologie

GOUEPO Evariste Techniques officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle Gestion

MM KOFFI ALEXIS Anglais

KOUA Amian Hygiène

KOUASSI Ambroise Management
N'GOZAN Marc Secourisme
KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Santé Publique

COMPOSITION DES
DÉPARTEMENTS
DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

#### I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

ZABA Flore Sandrine

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

ZINZENDORF Nanga Yessé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher Maître-Assistant

KOUASSI-AGBESSI Thérèse Maître-Assistante

APETE-TAHOU Sandrine Assistante

DJATCHI Richmond Anderson Assistant

DOTIA Tiepordan Agathe Assistante

KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Assistante

LATHRO Joseph Serge Assistant

## II. <u>BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA</u> REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Assistante

Professeurs HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L. Professeur Titulaire

AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégé

AKE-EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégé

YAYO Sagou Eric Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KONAN Konan Jean Louis Maître-Assistant

KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte Assistante

KONE Fatoumata Assistante

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Assistante

YAPO-YAO Carine Mireille Assistante

#### III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Professeur Titulaire

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Maître-Assistante

ADJAMBRI Adia Eusèbe Maître-Assistant

AYE-YAYO Mireille Maître-Assistante

BAMBA-SANGARE Mahawa Maître-Assistante

BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. Maître-Assistante

DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Maître-Assistante

KABRAN Tano K. Mathieu Maître-Assistant

KOUAME Dénis Rodrigue Maître-Assistant

ADIKO Aimé Cézaire Assistant

KABLAN-KASSI Hermance Assistante

KAMAGATE Tairatou Assistant

YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

# IV. <u>CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE</u>

Professeur MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AKE Michèle Professeur Titulaire

GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

AMIN N'Cho Christophe Maître de Conférences Agrégé

BONY Nicaise François Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KPAIBE Sawa André Philippe Maître-Assistant

BROU Amani Germain Assistant
HE-KOUAME Linda Isabelle Assistante

TRE Eric Serge Assistant

YAO Adjoa Marcelle Assistante

YAO Jean Simon N'Ghorand Assistant

YEHE Desiree Mariette Assistante

### V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteurs COULIBALY Songuigama Assistant

KACOU Alain Assistant
KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant
N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Assistant
SICA-DIAKITE Amelanh Assistant

# VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

BARRO KIKI Pulchérie Maître de Conférences Agrégé

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

KASSI Kondo Fulgence Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistante

VANGA-BOSSON Henriette Maître-Assistante

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie Assistante

# VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. Maître-Assistante

N'GUESSAN Alain Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia Assistante

TUO-KOUASSI Awa Assistante

# VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeur FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante

ODOH Alida Edwige Assistante

# IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur ABROGOUA Danho Pascal Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs KOUAKOU SIRANSY N'Doua G. Professeur Titulaire

IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs EFFO Kouakou Etienne Maître-Assistant

AMICHIA Attoumou M. Assistant

BROU N'Guessan Aimé Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant

DOFFOU Oriadje Elisée Assistant

KAMENAN Boua Alexis Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry Assistant

TE BONLE Leynouin Franck-Olivier Assistant

# X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteur KONAN Jean-Fréjus Assistant

TIADE-TRA BI Marie Laure Assistante

## XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc Professeur Titulaire

Chef de département

Professeurs DANO Djédjé Sébastien Professeur Titulaire

DIAKITE Aissata Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SACKOU J. Maître de Conférences Agrégé

MANDA Pierre Maître de Conférences Agrégé

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI Béatrice Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître-Assistant

HOUNSA-ALLA Annita Emeline Maître-Assistante

KONAN-ATTIA Akissi Régine Maître-Assistante

OUATTARA N'gnôh Djénéba Chargée de Recherche

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Assistante

KOFFI Kouamé Assistant

KOUAME Jérome Assistant

N'GBE Jean Verdier Assistant

# **DEDICACES**

# A DIEU TOUT PUISSANT,

Dieu le Père, Dieu le Fils, Dieu le Saint Esprit, Créateur du ciel et de la terre, Alpha et Oméga je te rends grâce et te dis infiniment merci de m'avoir soutenue durant toutes ces années d'études jusqu'à l'aboutissement soit glorifié et honoré au travers de cette thèse.

Amen!!!!!!

# A mon père Néné Bi Galla Maurice

Cher père merci de m'avoir inscrite à l'école et payé mes études durant toutes ces années.

Merci pour l'éducation que tu nous as donnée. Merci pour l'amour que tu as pour chacun de tes enfants et le gout des études que tu nous as donné.

Pour moi, tu as toujours été un ami et le meilleur papa, Tu as toujours souhaité avoir un pharmacien dans la famille j'espère que tu es très fier de moi. Ce travail est le fruit de ce que tu as semé. Dieu te bénisse et te garde!!

# A ma mère Irié Lou Tchan Léonie

Chère maman, femme battante, courageuse, mère aimante, patiente Tu as fait de moi ce que je suis aujourd'hui, page après page. Merci pour la vie et l'éducation que tu m'as donnée, ainsi que ta présence et ton soutien. Merci d'avoir fait de moi le meilleur de toi. Pour tous tes sacrifices et bénédictions Dieu t'accorde longévité et santé.

# A mes oncles, et tantes

Qui ont su m'épauler et m'encourager à aller plus loin, merci pour vos soutiens et vos conseils.

# A mes frères et sœurs

# Juliana, Jean Marcel, Jean Philipe, Serge

Votre présence m'a toujours donné la joie et la force pour aller jusqu'au bout de ce travail. En témoignage de toute l'affection et de l'attachement qui nous unit Puisse Dieu, vous accorder la santé et l'intelligence de réussir dans vos études, ce travail est aussi le vôtre.

Dieu vous bénisse et vous garde!

# A mes amis,

N'cho Lesin, Koné Kolo, Coulibaly Sié, Koffi Adamo, Bouila Tanni, Kouadio Parfait, N'diaye Ali, Ngouandi Jean Marc, Mian Georges nous formions une excellente équipe de travail, vous m'avez toujours motivé et inspiré, cela n'a pas été facile mais nous y sommes parvenus je vous remercie du fond du cœur.

A toute la 33ième promotion des pharmaciens, je vous dis grand merci, fière d'être la présidente d'une si belle promotion, heureuse pour toutes ces années d'étude que nous avons passées ensemble, merci pour toutes vos bonnes œuvres. Loin des yeux mais près du cœur.

Dieu vous bénisse et vous garde!

Yapi Eric merci, tu es si spécial pour moi, Dieu te bénisse pour tout!

Lebi Carine merci!

Kouahnon Audrey merci!

# SINCERES REMERCIEMENTS

- Aux docteurs **Brou Ella**, **Diarrassouba**, **Koko Louis** pour vos conseils aisés
- -A mes aînés pharmaciens
- -A mes cadets étudiants en pharmacie
- -A tout le personnel des services d'hématologie clinique et de pédiatrie du CHU de Yopougon.
- -A tout le personnel du laboratoire de l'INSP d'Adjamé.
- -A tous ceux qui n'ont pas été nommés individuellement
- -Aux familles NENE, IRIE, MIPO je vous remercie!

Valeurs du rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire suivi au CHU de Yopougon.	
A NOS MAITRES ET JUGES	

# A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

# Monsieur le Professeur KOUADIO KOUAKOU LUC

- ➤ Professeur Titulaire d'Hydrologie et de Santé Publique à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- ➤ Chef de service du laboratoire d'hygiène à l'Institut National d'Hygiène Publique ;
- > Responsable du Master d'homéopathie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques;
- ➤ Responsable du Master d'Hygiène Alimentaire à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- Responsable du Master Professionnel de la Santé Publique à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
- Président du conseil pédagogique de l'Université Félix Houphouët Boigny

#### Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire. Vous avez toujours suscité notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

Que la grâce de Dieu soit sur vous

## A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

# Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- ➤ Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- ➤ Chef du département de Biochimie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny
- ➤ Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody
- ➤ Directeur du Diplôme d'Etude Spécialisé (DES) de Biochimie, de Biologie moléculaire et de Biologie de la reproduction
- > Membre de plusieurs sociétés savantes
- ➤ Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)
- Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)

#### Cher maître,

Pour vos qualités scientifiques et humaines qui font de vous un grand Maître, Pour m'avoir apporté votre aide à la rédaction de cette thèse,

Pour la rigueur de votre personne alliée à un sens élevé pour le travail bienfait Pour le temps accordé à l'accomplissement de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien,

Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour vous témoigner notre reconnaissance

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance ainsi que l'expression de nos remerciements, de notre infinie gratitude et de notre admiration.

# A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

## Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

- Docteur en Pharmacie de l'Université d'Abidjan,
- ➤ Biologiste des hôpitaux,
- Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,
- ➤ Professeur Titulaire en Hématologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,
- ➤ Chef du département de Biologie générale (Histologie-Cytologie-Cytogénétique) d'Hématologie et d'Immunologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,
- ➤ Chef de l'Unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon,
- Responsable de l'enseignement d'Hématologie-Biologie au DES de Biologie,
- ➤ Membre de la Commission Nationale Permanente de Biologie Médicale (CNPBM),
- > Membre de plusieurs sociétés savantes :
  - Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI),
  - Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie, Oncologie Transfusion Sanguine (SIHIO-TS),
  - Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA),
  - Société Française d'Hématologie (SFH),
  - European Hematology Association (EHA),
  - American Society of Hematology (ASH),
  - American Society of Hematologie oncology (SOHO).

#### Cher maître,

Votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait nous ont amené à porter notre choix sur votre personne.

Merci pour la promptitude avec laquelle vous avez accepté de codiriger notre travail. Cela confirme votre humilité, votre disponibilité et votre simplicité.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

# A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

# Monsieur le Professeur YAYO Sagou Eric Didier

- ➤ Pharmacien biologiste
- ➤ Doctorat de l'Université de Liège en Sciences Biomédicales et pharmaceutiques
- ➤ Maître de conférences agrégé de biochimie, biologie moléculaire et biologie de la reproduction à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques
- > Chef du laboratoire de biologie du SAMU Abidjan
- ➤ Membre de la société pharmaceutique de côte d'ivoire (SOPHACI)
- ➤ Membre de la société Française de biologie clinique(SFBC)
- ➤ Membre de la société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation
- Membre de la société ivoirienne de néphrologie

#### Cher maître,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter spontanément de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous remercie de votre disponibilité.

Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Que Dieu vous bénisse cher maître.

# A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

#### Madame le Docteur KOUASSI AGBESSI THERESE

- > Docteur en pharmacie;
- ➤ Maître-assistante au département de bactériologie virologie, à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- ➤ Pharmacien biologiste (CES biochimie clinique, CES hématologie, CES parasitologie-mycologie, CES bactériologie-virologie);
- > Titulaire du DEA de biologie humaine tropicale option Bactériologievirologie;
- ➤ Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène chargé de la biologie médicale à l'INHP (Institut national d'hygiène publique);
- > Premier prix d'infectiologie en 1992;
- Lauréat du concours d'internat (1989-1990);
- Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).

Cher maître,

C'est avec un immense honneur et une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Merci pour votre présence et vos conseils.

Que Dieu vous bénisse.

# **SOMMAIRE**

LISTE DES ACRONYMES	XXVI
LISTE DES FIGURES	XXIX
INTRODUCTION	1
Chapitre I: GENERALITES	5
I: DREPANOCYTOSE	6
1. Définition	6
2. Historique	6
3. Génétique	7
4. Epidémiologie	9
5. Rappel sur la structure de l'hémoglobine	10
6. Physiopathologie	11
7. Clinique	15
8. Diagnostic	24
9. Traitement	25
II. COMPLICATIONS RENALES	29
1. Rein et fonctions rénales	29
2. Physiopathologie Rénale	32
Chapitre II :ETUDE EXPERIMENTALE	50
I. MATERIEL ET METHODES	51
1. Matériel	51
2. Méthodes	54
3. Traitement des données	59
II. RESULTATS	60
III. DISCUSSION	77
CONCLUSION	86
RECOMMANDATIONS	Erreur! Signet non défini.
ET SUGGESTIONS	88
REFERENCESBIBLIOGRAPHIQUES	91
ANNEXES	104

#### **LISTE DES ACRONYMES**

A/C: Rapport albuminurie sur créatininurie

ADH: Hormone antidiurétique

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdien

AIPRI: Ace Inhibition in Progressiv Renal Insuffisiency

ALAT: AlanineAmino Transférase

ALBT<sub>2</sub>: Albumineréactif

AS: Sujets porteurs du trait drépanocytaire

ASAT: Aspartate Amino Transferase

AVC: Accident Vasculo Cérébral

BU: Bandelette Urinaire

Cfas: Calibrator for automated systems

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CSF: Cerebrospinal fluid

CVO: Crise Vaso Occlusive

DFG: Débit de Filtration Glomérulaire

EDTA: Ethylène Diamine Tétra Acétique

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPO: Erythropoïétine

ET<sub>1</sub>: Endothéline 1

GAG : Acide glutamique-Adénine-acide glutamique

GB: Globule blanc

Glu: Acide glutamique

GR: Globule rouge

GTG: Acide glutamique-thymine-acide glutamique

G6PD: Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

Hb: Hémoglobine

HbA: Hémoglobine A normale

HbF: Hémoglobine fœtale

HbS: Hémoglobine S drépanocytaire

HPLC: Chromatographie Liquide Haute Performance

HTA: Hypertension artérielle

IM: Intra Musculaire

IMC: Indice de Masse Corporelle

INSP: Institut National de Santé Publique

IRC: Insuffisance Rénale Chronique

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IRTC: Insuffisance Rénale Chronique Terminale

IV: Intra Veineuse

KDa: Kilo dalton

Kg: Kilogramme

Kg/m<sup>2</sup>: Kilogramme par mètre carré

LDH: Lactate Déshydrogénase

MRC: Maladie rénale chronique

MDRD: Modification of the Diet in Renal Disease

mg/L: milligramme par litre

Na-K ATPase: Pompe sodium potassium

NFS: Numération Formule Sanguine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymerase Chain Reaction

PEV: Programme Elargi de Vaccination

pH: Potentiel Hydrogène

PM: Poids moléculaire

PTH: Hormone para thyroïdienne

PUC: Proteins in Urine/CSF

RAA: Rhumatisme articulaire aigu

**REIN**: Ramipril Efficacy In Nephropathies

ROS: Espèces réactives de l'oxygène

SA: Semaine d'aménorrhée

SC/SAFA<sub>2</sub>: Sujets drépanocytaires hétérozygotes

SSFA<sub>2</sub>/SFA<sub>2</sub>: Sujets drépanocytaires homozygotes

STA: Syndrome Thoracique Aigu

TF: Facteur Tissulaire

Uprot/créat : Rapport protéine urinaire sur créatinine urinaire

VAL: Valine

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

µmol/L: Micromole par litre

% : Pourcentage ou fréquence

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de la mutation de la drépanocytose	8
Figure 2 : Transmission Mendélienne de la drépanocytose	9
Figure 3 : Schéma d'une hémoglobine A	11
Figure 4 : Image de drépanocytes	12
Figure 5 : Modélisation générale de la crise vaso occlusive et des principaux facteu impliqués dans cette symptomatique	
Figure 6 : Les composants du glomérule et les différentes lésions capables d'induir une insuffisance rénale chronique	
Figure 7 : Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, position des principaux variants selon Oliver	59
Figure 8 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	61
Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe	63
Figure 10 : Répartition des patients selon le niveau socio-économique des parents.	64
Figure 11 : Répartition des patients selon l'IMC	65
Figure 12 : Répartition des patients selon le calendrier vaccinal	66

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification proposée dans les recommandations UK Rénal Association (2007), Nice (2008) et Sign (2008)
Tableau II : Valeur normale de la Créatinine sanguine ou créatininémie, la norme (mg × 8,8=μmol/L)40
Tableau III : Valeurs de K selon l'âge42
Tableau IV : Valeurs de la clairance de la créatinine normale chez l'enfant
Tableau V : Valeurs normales de créatinine urinaire ou créatininurie44
Tableau VI: Corrélation de la protéinurie à la bandelette urinaire45
Tableau VII : Les valeurs normales de l'albuminurie49
Tableau VIII: Valeurs de K en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant56
Tableau IX: Répartition des patients en fonction du phénotype hémoglobinique60
Figure 7 : Répartition des patients selon les tranches d'âge
Tableau X : Répartition des patients en fonction du phénotype et de l'âge62
Tableau XI : Répartition des patients en fonction du phénotype et l'indice de masse corporelle (IMC)
Tableau XII : L'IMC (Insuffisance pondérale) en fonction du sexe, du phénotype66
Tableau XIII : Répartition des patients selon leurs antécédents personnels67
Tableau XIV : Répartition des patients en fonction des antécédents des parents67
Tableau XV : Données sur les paramètres biochimiques
Tableau XVI: Répartition des patients en fonction des résultats de la bandelette urinaire 68
Tableau XVII : Répartition des patients selon les valeurs de la clairance de la créatinine 68
Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction du débit de filtration glomérulaire(DFG) et du phénotype hémoglobinique
Tableau XIX : Répartition des patients en fonction du rapport albuminurie/Créatininurie70
Tableau XX: Répartition des patients selon le rapport A/C et le phénotype hémoglobinique70
Tableau XXI: Répartition des patients selon le DFG et le phénotype hémoglobinique.  Erreur ! Signet non défini.
Tableau XXII :Distribution des variables A/C et DFG en fonction des phénotypes71
Tableau XXIII: Répartition des rapports albuminurie/créatininurie selon le sexe
Tableau XXIV : Répartition des rapports albuminurie/créatininurie selon l'âge73
Tableau XXV: Répartition des rapports A/C selon l'indice de masse corporelle (IMC)74

Tableau XXVI : Répartition des rapports A/C selon la présence de HTA et /ou Diabète che les parents	
Tableau XXVII: Répartition des rapports A/C selon les hématuries et leucocyturies	75
Tableau XXVIII: Répartition des rapports A/C selon le DFG	75
Tableau XXIX : Répartition des patients en fonction des rapports albuminurie/créatininurie le phénotype hémoglobinique des patients	
Tableau XXX : Comparaison du DFG des patients drépanocytaireset des patients non drépanocytaires.	76

Valeurs du rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire suivi au CHU de Yopougon.
---

# **INTRODUCTION**

La drépanocytose est une maladie héréditaire liée à une anomalie de l'hémoglobine [54]. La mutation ponctuelle β6 glu ->val est responsable d'une anomalie qualitative de l'hémoglobine avec synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S qui est pathognomonique de la drépanocytose. A l'état hétérozygote, cette mutation ne s'accompagne pas de manifestations cliniques et le bilan biologique standard est normal. A l'état homozygote la présence d'une quantité majoritaire d'hémoglobine S entraîne la polymérisation de l'hémoglobine et la déformation en faucille des globules rouges en cas d'hypoxie [29], avec pour conséquence des mécanismes de vaso-occlusion et d'hémolyse.

La prévalence est élevée au niveau de la ceinture sicklémique de Lehmann. Dans de nombreux pays, le taux de prévalence est d'au moins 2%. Cette maladie est répandue surtout au niveau de la région africaine de l'OMS. [54]

Dans les pays d'Afrique de l'Ouest en occurrence la Côte d'Ivoire, le taux s'élève à 12% dont 2% de forme majeure [7].

La drépanocytose s'accompagne de plusieurs complications. D'une part des complications aiguës et d'autres parts des complications chroniques. Parmi celles-ci, la néphropathie drépanocytaire tient une place prépondérante en raison de son évolution inexorable vers l'insuffisance rénale à défaut de dépistage précoce et d'une prise en charge adéquate. Ces dernières années de nouvelles méthodes de dépistage beaucoup plus sensibles et spécifiques telle que la microalbuminurie ont été mises au point. Elles permettent le dosage des protéines à des concentrations très faibles [12,59].

Le terme de microalbuminurie désigne l'excrétion urinaire d'albumine en quantité très faible intermédiaire entre 30-300mg/24h ou 2 à 20mg/mmol de créatinine [40]. La détermination de la microalbuminurie est inutile si

l'albumine est déjà mise en évidence par des méthodes classiques moins sensibles (bandelettes) [40].

Depuis quelques années, cette notion de microalbuminurie a fait son apparition dans le cadre du dépistage précoce de la néphropathie diabétique [60]. En outre sa fréquence dans l'hypertension artérielle et certaines maladies cardiovasculaires ont fait dire à certains auteurs qu'il ne s'agit pas d'un simple marqueur de pathologie rénale mais également un facteur athérogène dont le dosage permettait de suivre ces pathologies [51].

Pour compenser la variabilité d'une mesure de concentration d'albumine sur un échantillon, il a été proposé de la rapporter à la concentration de créatinine urinaire. De nos jours, il est plus indiqué d'utiliser le rapport albuminurie/créatininurie (A/C) du fait de la facilité du recueil des urines de miction par rapport aux urines de 24h qui s'avèrent parfois impossibles à obtenir et/ou souvent incomplets surtout chez l'enfant. Ce rapport a une bonne corrélation avec la mesure de la microalbuminurie sur 24h et même la valeur prédictive dans les évènements rénaux et cardiovasculaires est non inférieure à la mesure de la microalbuminurie sur 24h [34,40].

En vue de proposer une méthode de diagnostic précoce des affections rénales du drépanocytaire en Côte d'Ivoire nous nous sommes fixés pour objectif général de déterminer le rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire.

# Objectifs spécifiques :

- Indiquer les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients drépanocytaires
- Décrire les paramètres biologiques qui permettent de rechercher une glomérulopathie et une insuffisance rénale.

• Déterminer le lien entre le rapport albuminurie/créatininurie (A/C) et l'apparition d'une glomérulopathie ou d'une insuffisance rénale.

Valeurs du rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire suivi au CHU de Yopou	gon.
Clausitus I. CENEDALITES	
Chapitre I: GENERALITES	
se de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie	Page 5

#### I: DREPANOCYTOSE

## 1. Définition

La drépanocytose (également appelée anémie à hématies falciformes) est une maladie génétique, autosomique récessive due à une anomalie de structure de l'hémoglobine. Elle est caractérisée par le remplacement de l'acide glutamique(Glu) en position 6 sur la chaîne  $\beta$  (bêta) de l'hémoglobine par la valine (Val). Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine anormale appelée l'HbS principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques vaso-occlusives et d'une hémolyse chronique avec anémie de degrés variables [31, 55].

## 2. Historique

La drépanocytose a été décrite pour la première fois en 1910à Chicago par Herrick chez un étudiant jamaïcain noir présentant une anémie sévère avec des hématies déformées, longilignes, en forme de faucilles. Cette caractéristique lui permettra de nommer cette maladie « Peculiar Elongated and Sickle – shaped Red Blood Corpuscules ». Plus tard en 1922 Verson Mason attribua à cette symptomatique le nom de « sickle cell anemia » ou encore anémie à cellules falciformes.

C'est en 1917 que Emmel, nous a permis de mieux comprendre le mécanisme de falciformation en démontrant qu'en situation d'hypoxie les globules rouges prennent la forme d'une faucille et que ces derniers une fois exposés à l'air libre reprennent leur forme initiale arrondie. Dix ans plus tard, en 1927, il a été démontré par Hahn et Gillespie que la falciformation des globules rouges (GR) est réversible et qu'elle n'apparaissait que lorsque la pression partielle en oxygène dans le sang est basse soit inférieure à 45mm hg.

En 1933 Diggs introduit la notion de deux états cliniques totalement différents : celui des malades graves anémiques et celui des patients chez qui le plus souvent aucun trouble spontané n'existe et dont les anomalies cellulaires n'apparaissent que si on les provoque in vitro, c'est le trait drépanocytaire.

La drépanocytose fut décrite pour la première fois en Afrique au Cameroun en 1943. La différence du tracé électrophorétique entre l'HbS et l'HbA a été mise en évidence en 1949 par Itano. C'est en 1957 que Ingram va préciser la nature biochimique de la maladie c'est-à-dire la substitution de l'acide glutamique par la valine qui confère à l'hémoglobine son instabilité en atmosphère privée d'oxygène. Le dépistage néonatal fut possible en 1980 et le dépistage prénatal par la PCR en 1990. Il faudra attendre plus de 80années après la première description de la drépanocytose faite par Herrick pour découvrir le premier médicament capable de prévenir les complications de cette pathologie [3, 20].

### 3. Génétique

La drépanocytose fait partie de la famille des hémoglobinopathies; elle s'exprime génétiquement par une substitution au niveau du 6ième codon du gène  $\beta$  de la globine où une thymine a été remplacée par une adénine (GTG  $\rightarrow$  GAG) (figure 1).

Cela se répercute sur la séquence protéique nommée globine  $\beta s(S \text{ pour } \ll sickle)$  » faucille en français qui est la forme des GR drépanocytaires) avec le remplacement de l'acide glutamique (Glu) par la valine (Val).

Les conséquences de cette mutation sont l'apparition d'un site hydrophobe au niveau de la globine βs lorsqu'elle est désoxygénée qui va alors se lier à un site hydrophobe d'une autre globine βs entraînant ainsi par liaisons successives la polymérisation de l'HbS.

Il s'en suit une déformation du globule rouge sous la contrainte de l'HbS polymérisée : c'est la falciformation des GR. Elle initie toute la symptomatique drépanocytaire comme le montre la figure 1 [3].

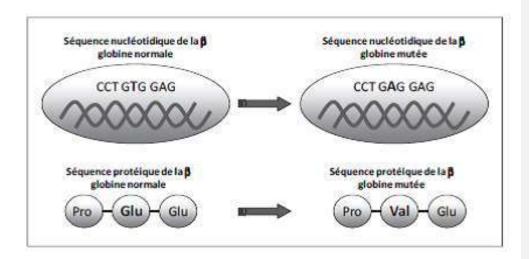


Figure1 : Schéma de la mutation de la drépanocytose [3].

La transmission est autosomique mais l'expression clinique est récessive c'est à dire que la maladie atteint aussi bien l'homme que la femme et seuls les sujets homozygotes présenteront les manifestations cliniques tandis que les hétérozygotes s'expriment peu ou pas.

Cette maladie se transmet selon les lois de Mendel (figure 2) qui stipulent que les parents généralement tous deux porteurs sains, asymptomatiques, ont le risque de :

25% d'engendrer un enfant (malade) SS

25% d'engendrer un enfant (normal) AA

50% d'engendrer un enfant (hétérozygote) AS [9].

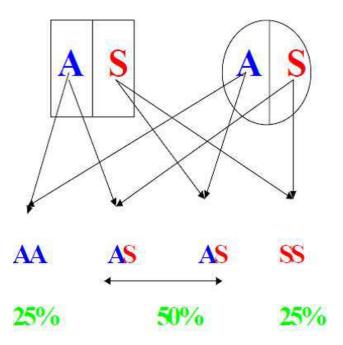


Figure 2: Transmission Mendélienne de la drépanocytose [9].

## 4. Epidémiologie

Chaque année plus de 500 000 enfants drépanocytaires naissent dans le monde dont 300 000 en Afrique et la moitié des enfants meurent en Afrique avant l'âge de 5ans [41, 55].

La drépanocytose est particulièrement présente dans certaines régions du monde dont les Antilles, l'Amérique du Sud, le Moyen orient, certains pays de la méditerranée, les Etats unis et l'Afrique Subsaharienne qui est l'un des foyers majeurs d'origine.

La prévalence est de 15 à 25% en Afrique centrale et de l'ouest.

En Côte d'Ivoire cette affection touche 12% de la population dont 2% de forme grave [7].

Cette grande fréquence fait de la drépanocytose l'hémoglobinopathie la plus fréquente dans le monde et représente un problème majeur de santé publique [4,55].

#### 5. Rappel sur la structure de l'hémoglobine

Chez l'être humain, l'hémoglobine est une molécule qui est constituée d'un assemblage de 4 groupements; chaque groupement est constitué d'une partie protéique appelée globine et une partie non protéique dite l'hème qui est un anneau présentant en son sein une molécule de fer pouvant lier une molécule d'oxygène de manière réversible.

On distingue majoritairement trois types d'hémoglobine chez l'homme en fonction des principaux types de globine qu'il peut posséder  $(\alpha, \beta, \gamma, \delta)$ .

L'HbF (Hb fœtale) : Elle est composée de 2 globines  $\alpha$  et 2 globines  $\gamma$  ( $\alpha 2\gamma 2$ ), représente plus de 90% de l'hémoglobine totale chez le fœtus et a une grande affinité pour l'oxygène. Cette affinité pour l'oxygène étant supérieure à celle de l'hémoglobine A.L'Hb fœtale permet de limiter la polymérisation de l'HbS ce qui permet un meilleur développement in utéro du fœtus en le préservant de toute altération due à la présence de l'HbS.

L'HbA : Elle est constituée de 2globines  $\alpha$  et 2globines  $\beta$  ( $\alpha 2\beta 2$ ) (figure 3) ; elle est majoritairement présente chez l'adulte à un taux de 97%. Dans les hémoglobinopathies telles que la drépanocytose cette Hb est mutée au niveau de la protéine  $\beta$  globine et acquière un fonctionnement anormal.

L'HbA<sub>2</sub>: Elle est composée de 2globines  $\alpha$  et 2globines  $\delta(\alpha 2\delta 2)$ . Rare chez l'homme, elle ne représente que 2% de l'Hb totale chez l'homme. Cette Hb n'a pas la possibilité de transporter l'oxygène [3,10].

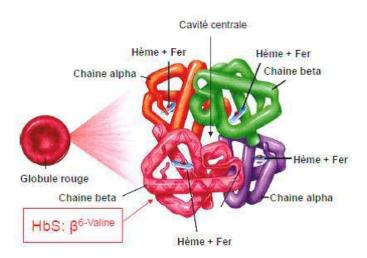


Figure 3 : Schéma d'une hémoglobine A [10].

## 6. Physiopathologie

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive due à une mutation unique. L'Hémoglobine A normale est remplacée par l'hémoglobine S.

Les molécules d'HbS ont la propriété de se polymériser lorsqu'elles sont désoxygénées (froid, chaud, déshydratation) formant ainsi des fibres qui déforment le globule rouge en forme de faucille rigide avec une capacité moindre à transporter l'oxygène (figure 4). Ces globules rouges comportant les HbS sont détruits facilement et prématurément, ce qui est à l'origine d'anémie hémolytique [10].

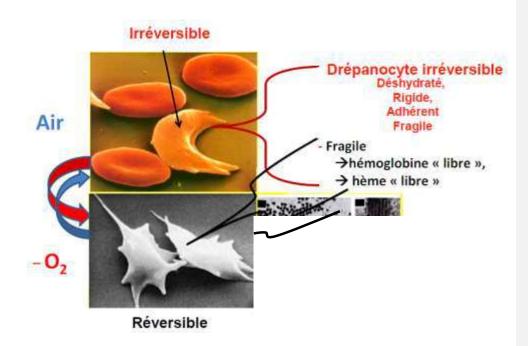


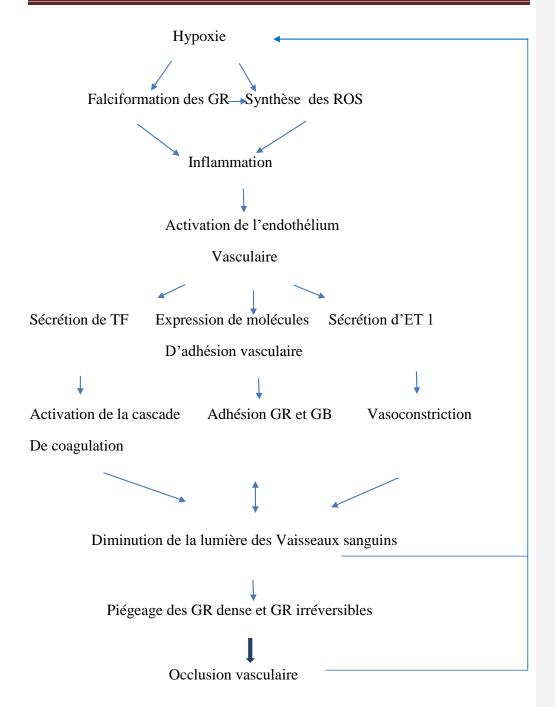
Figure 4 : Image de drépanocytes [10].

La destruction des drépanocytes a lieu majoritairement dans la rate du fait de la séquestration splénique provoquant une asplénie fonctionnelle associée à une splénomégalie. Par ailleurs ces globules rouges falciformés vont augmenter la viscosité du sang, laquelle est responsable des lésions sur l'endothélium vasculaire et à l'origine du blocage du flot sanguin (vaso occlusion), ce mécanisme est mis en évidence par le cercle vicieux de la drépanocytose.

#### Cercle vicieux de la drépanocytose :

Les mécanismes impliqués dans les occlusions vasculaires chez le sujet drépanocytaire s'auto entretiennent et forment le cercle vicieux. Le cercle vicieux de la drépanocytose débute avec la désoxygénation de l'hémoglobine qui progresse jusqu'au stade de non-retour aboutissant à la crise vaso occlusive : obstruction des vaisseaux et une altération de l'oxygénation des organes en amont. Le cercle vicieux est généralement déclenché par le phénomène

d'hypoxie qui va induire la falciformation des globules rouges ainsi que la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) [3]. Cette falciformation augmente l'hémolyse et est impliquée aussi dans la production des ROS. Il s'en suit alors une réponse inflammatoire caractérisée par l'activation de l'endothélium vasculaire qui va produire diverses molécules dont des molécules d'adhérence vasculaire qui lient les globules rouges (GR) et les globules blancs(GB) à l'endothélium, certains modulateurs du tonus vasculaire (tels que l'endothéline 1(ET 1) puissant vasoconstricteur) ou des molécules impliquées dans la cascade de coagulation du facteur tissulaire (TF). Cette réponse inflammatoire conduit à la diminution de la lumière des vaisseaux sanguins et donc au blocage des globules rouges denses, trop peu déformables pour traverser ces amas cellulaires ainsi qu'à une augmentation de l'hypoxie locale. Cette hypoxie locale augmente davantage la falciformation et toutes les réactions en chaîne précédemment décrites : le cercle vicieux est bouclé et peut conduire à la crise vaso occlusive [3].



**Figure 5 :** Modélisation générale de la crise vaso occlusive et des principaux facteurs impliqués dans cette symptomatique [3].

## 7. Clinique

La drépanocytose surtout sous sa forme homozygote associe cinq composantes :

- Une anémie hémolytique chronique
- Un risque infectieux majoré
- Un fond permanent de vaso occlusion
- Une vasculopathie artérielle
- Une grande variété de complications secondaires.

De multiples facteurs peuvent moduler son expression clinique ce sont :

- Les paramètres génotypiques car les manifestations aiguës et les complications chroniques sont variables en fonction du génotype.
- Les paramètres phénotypiques ont été décrits chez les patients homozygotes SS avec des patients de type hémolytique et des patients de type vaso occlusif.
- Les paramètres environnementaux sont reconnus comme des facteurs pouvant déclencher des manifestations aiguës. C'est le cas de la température, de l'état d'hydratation.
- Les facteurs émotionnels enfin ont une réelle importance : le stress est un facteur déclenchant de crise, les périodes de fragilité psychologique sur le plan familial, scolaire et/ou professionnel peuvent bouleverser l'évolution de la pathologie [29].

#### 7. 1 Expression clinique:

▶ 0 à 3mois : l'expression clinique est asymptomatique du fait d'un taux élevé d'hémoglobine fœtale chez l'enfant à cette période de la vie. L'HbF joue un rôle protecteur ; celui-ci évite la polymérisation de l'hémoglobine S dans le globule rouge. C'est une période favorable au

Commentaire [A1]:

diagnostic en vue d'une meilleure prise en charge, avant l'apparition d'éventuelles complications.

➤ 3 mois à 5ans: Cette période est marquée par l'anémie, une séquestration splénique aiguë, des crises vaso occlusives (CVO); des infections récidivantes et le pronostic vital qui est fortement mis en jeu. Les premiers signes cliniques coïncident avec un remplacement progressif de l'hémoglobine fœtale par l'hémoglobine adulte porteuse de la mutation S. A partir du 4<sup>ième</sup> mois les manifestations à savoir l'anémie, CVO, les infections apparaissent et dominent durant les 5 premières années de vie [20].

La plupart des drépanocytaires présentent une anémie chronique avec un taux d'Hb de l'ordre de 8g/dL. Elle est normochrome normocytaire régénérative.

Chez l'enfant les hématies falciformes restent souvent bloquées dans la rate et cette séquestration splénique entraîne un risque grave de décès avant l'âge de sept ans du fait d'une anémie soudaine prononcée associée à une splénomégalie d'installation rapide ou d'une infection généralisée consécutive à une insuffisance fonctionnelle de la rate. En cas de récidive ou de chronicité la splénectomie est indiquée malgré un risque infectieux important [20].

Les risques infectieux sont majeurs dans la petite enfance avec une vulnérabilité particulière aux germes encapsulés. Les infections à pneumocoques sont les plus importantes; les risques d'infections à staphylocoques ou *Haemophilus influenzae* sont également augmentés.

D'autres germes à développement intracellulaire (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) et les parasitoses (paludisme) participent à la morbidité. L'infection est source de fièvre, d'acidose métabolique, et

éventuellement de déshydratation, elle favorise la polymérisation de l'Hb et donc de la survenue de CVO.

Les CVO, sont fréquentes chez le drépanocytaire. Cliniquement, elles se traduisent par une obstruction des micros vaisseaux par des globules rouges rigidifiés lors de la polymérisation de l'hémoglobine S. Chez le jeune enfant le tableau typique et souvent révélateur de la maladie est la dactylite aiguë (syndrome pieds mains).

➤ 5 ans à l'adolescence : c'est une période qui est marquée par des CVO douloureuses. Les douleurs, prédominant au niveau des os, mettent en jeu le pronostic vital. La croissance staturo pondérale est ralentie.

Chez l'adulte ; les crises anémiques et complications infectieuses sont rares ; cependant le tableau clinique est majoré par les CVO, le syndrome thoracique aigu (STA), la chronicité de la maladie. La qualité de vie dépendra de sa maladie antérieure. Les séquelles des lésions organiques aboutissent progressivement à l'insuffisance fonctionnelle (cardiaque, rénale, respiratoire, lithiases vésiculaires) [20].

## 7. 2 Complications

#### Complications aiguës

Anémie aiguë

Chez l'enfant drépanocytaire l'anémie aiguë est due le plus souvent à la séquestration splénique aiguë, l'érythroblastopénie aiguë transitoire liée à l'infection à l'érythrovirus (parvovirus B19) et l'hyperhémolyse.

-Séquestration splénique aiguë : elle se définit par une augmentation d'au moins 2cm de la taille de la rate et une diminution d'au moins 2g/dL ou de 20% du taux habituel de l'hémoglobine.

La séquestration splénique aiguë souvent observée chez le nourrisson de 6mois à 3ans est une urgence absolue car met en jeu le pronostic vital. Elle nécessite une transfusion sanguine pour corriger l'anémie et l'hypovolémie. Cette urgence peut justifier une transfusion en sang O négatif. Le volume final transfusé doit viser un taux d'hémoglobine ≤11g/dL.

- -Erythroblastopénie aiguë transitoire : l'infection à érythrovirus entraîne une réticulopénie et la transfusion sanguine est indiquée la plupart du temps ; la transfusion peut être faite plusieurs fois du fait de la durée de l'infection.
- -Crises hyperhémolytiques par accentuation de l'hémolyse chronique de fréquence variable doivent faire rechercher une autre cause d'hémolyse aiguë (paludisme, déficit en G6PD).

# ♣ Crises vaso occlusives

Elles sont variables et dominent la symptomatologie. Elles résultent d'une ischémie tissulaire par falciformation des hématies in vivo engendrant stases et vaso occlusion. Elles peuvent être consécutives à une infection, accès palustre, déshydratation, acidose, exposition au froid ou à l'humidité, l'ingestion d'alcool, une hypoxie. La manifestation des crises varie d'un sujet à un autre et chez le même patient en fonction de l'âge.

Le plus souvent tout se résume à des douleurs ostéo articulaires, abdomino lombaires, thoraciques et une fièvre modérée. Les douleurs sont parfois intenses et durables ce qui entraîne des infarctus viscéraux ; en cas de fièvre élevée l'on redoute une surinfection. En général les crises cèdent spontanément quelques jours après mais lorsqu'elles récidivent, elles finissent par créer des lésions tissulaires et organiques [14].

# ♣ Syndrome thoracique aigu (STA)

Il se définit par l'association d'un infiltrat pulmonaire radiologique nouveau qui peut apparaître 24 à 48 heures après un ou plusieurs des symptômes suivant : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique ou anomalie auscultatoire (râles crépitant, diminution de murmure vésiculaire). Les mécanismes physiopathologiques du STA sont complexes et intriqués : hypoventilations alvéolaires, embolie graisseuse, vaso occlusion, thrombose in situ et infection. Le STA peut être isolé ou secondaire à une crise vaso occlusive [31].

# Le priapisme

Le priapisme est une complication fréquente de la drépanocytose qui touche 6% des enfants et 42% des adultes. Elle se défini comme une érection anormalement prolongée, très rarement secondaire à l'activité sexuelle et qui ne disparait pas même après éjaculation. Deux manifestations possibles ; le priapisme intermittent qui se résout spontanément en moins d'une heure et le priapisme aigu qui se prolonge plus d'une heure.

Sa prise en charge constitue une urgence car la prolongation du priapisme peut conduire à une impuissance irréversible par ischémie puis sclérose des corps caverneux. Les patients ayant eu des priapismes doivent dans la mesure du possible être formés à pratiquer l'auto injection d'étiléfrine en intra caverneux à l'aide de stylo injecteur. La prise en charge du priapisme prolongé se fait au mieux dans un centre hospitalier [31, 62].

# Complications neurologiques

Les accidents vasculaires cérébraux surviennent généralement dans l'enfance. L'atteinte des gros vaisseaux cérébraux (macrovasculopathie) est la plus fréquente des complications. Le doppler transcranien avec mesure de la vitesse des artères cérébrales permet de faire le dépistage.

A l'âge adulte ce sont des hémorragies cérébrales par rupture d'anévrysme et accident vasculo cérébral (AVC) distaux sans anomalie des gros vaisseaux qui prédominent. On rattache au groupe des AVC les accidents de surdités subites, de syndrome vestibulaire aigu et d'atteinte de gros vaisseaux rétiniens.

# Complications infectieuses

Tout état infectieux prédispose les patients aux complications vaso occlusives. C'est pourquoi tout foyer infectieux doit être systématiquement recherché.

## - Cholécystite

Les lithiases biliaires sont très fréquentes chez le drépanocytaire du fait de l'hémolyse chronique; le dépistage se fait facilement par échographie abdominale. Il est souvent proposé une cholécystectomie avant la survenue des complications infectieuses.

#### - Infections urinaires

Les infections urinaires sont fréquentes ce sont les cystites, pyélonéphrites et infections à germes résistants.

## • Complications chroniques

Complications ostéoarticulaires

L'hyperplasie de la moelle érythropoïétique commune à toutes les hémolyses constitutionnelles est responsable du faciès singulier des enfants drépanocytaires.

## -Manifestations aiguës

L'os est la cible privilégiée des CVO. Durant les crises tous les os et/ou articulations de l'organisme peuvent être atteints. Chez l'adulte les os longs, vertèbres, sternum sont les plus touchés.

Par ailleurs le syndrome pied mains ou dactylite survient chez le nourrisson et le jeune enfant. Il se présente comme un œdème douloureux du dos des mains ou des pieds qui s'étend aux doigts et aux orteils. Les pieds et/ou les mains sont déformés par des tuméfactions inflammatoires. La répétition des accidents peut aboutir à des ostéolyses ou des troubles de croissance.

## -Infection osseuse hématogène

L'ostéomyélite est à suspecter devant une douleur osseuse, fixe et durable malgré le traitement antalgique chez un enfant fébrile. Elle est souvent due aux staphylocoques pathogènes, aux pneumocoques, aux salmonelles.

#### -Ostéonécrose de la tête fémorale ou de la tête humérale

Elle est évoquée devant les douleurs subaiguës ou chroniques de la hanche ou de l'épaule sans fièvre. La radiologie ou l'IRM permet de confirmer le diagnostic, se voit surtout chez le grand enfant, son incidence augmente avec l'âge et est parfois asymptomatique. Elle débute brutalement par une impotence fonctionnelle douloureuse, une condensation irrégulière de la tête fémorale puis un effondrement de la zone d'appui.

#### -Les crises articulaires

Les crises articulaires de l'enfant et de l'adulte se traduisent par une tuméfaction inflammatoire d'une ou plusieurs articulations (genou, cheville, coude) stimulant le rhumatisme articulaire aigu(RAA) ou arthrite aiguë.

# Complications cutanées

Les ulcères cutanés drépanocytaires représentent une complication très invalidante, dont l'évolution est souvent prolongée. Elles sont plus souvent situées aux membres inférieurs dans la région périmaléolaire. Il existe deux tableaux différents : celui des ulcères de taille réduite cicatrisant en quelques semaines ou mois et celui des ulcères malins de grandes tailles pouvant persister plusieurs années, extrêmement invalidants.

# 

Les manifestations cardiaques sont l'hypertrophie ventriculaire gauche, la cardiomyopathie dilatée, l'insuffisance cardiaque, le trouble du rythme. Le débit cardiaque est souvent augmenté du fait de l'anémie et de l'élévation de la viscosité.

Les manifestations pulmonaires sont variées et intriquées. Ce sont des infections, des micros infarctus douloureux interactifs aboutissant à la fibrose et au cœur pulmonaire chronique, l'infarctus pulmonaire massif secondaire à des embolies. La chronologie des troubles est difficile à préciser.

Par ailleurs les infections respiratoires entraînent une hypoxie qui favorise la falciformation et inversement. Les infarctus peuvent se surinfecter.

## Atteintes oculaires :

Elles se manifestent par une crise vaso occlusive des vaisseaux rétiniens qui va entraîner une baisse de l'acuité visuelle.

# 🖶 Les atteintes hépatobiliaires :

Les atteintes hépatiques et biliaires sont nombreuses au cours de la drépanocytose. Les perturbations du bilan hépatique chez le drépanocytaire sont multiples ;

La bilirubine totale est augmentée avec une nette prédominance de la bilirubine libre du fait de l'hémolyse; en revanche toute augmentation significative de la bilirubine conjuguée doit faire rechercher un obstacle lithiasique.

L'hémolyse augmente le taux d'ASAT qui est corrélé à celui des LDH.

L'élévation des ALAT traduit le plus souvent une véritable atteinte des hépatocytes.

Les phosphatases alcalines sont augmentées au cours des crises vaso occlusives et sont généralement secondaires à une atteinte osseuse.

Le taux de prothrombine est généralement diminué chez le sujet drépanocytaire.

## ♣ Atteinte du cerveau :

Elle se manifeste par un infarctus silencieux, un trouble de mémoire et un déficit neuropsychologique pouvant entraîner un retard scolaire.

## **Atteintes rénales :**

Chez les patients drépanocytaires homozygotes, la survenue d'une néphropathie est fréquente, l'atteinte rénale est le plus souvent asymptomatique, la néphropathie est glomérulaire et/ou tubulaire et peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique terminale.

L'hyposthénurie et l'énurésie sont fréquentes chez les sujets drépanocytaires, elles favorisent la déshydratation, l'un des facteurs de la falciformation, alors il est recommandé de boire régulièrement.

Une hématurie est possible lorsqu'elle est totale, macroscopique, un examen cytobactériologique des urines et enfin une échographie rénale est

recommandée afin de mettre en évidence un éventuel calcul ou tumeur [31, 32, 59].

#### 8. Diagnostic

## 8. 1 Diagnostic anténatal

Bien que le diagnostic prénatal soulève des questions d'éthiques dans certaines communautés, celui-ci est réalisable par la biopsie du trophoblaste entre la 8<sup>ème</sup>et 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA), l'amniocentèse dès la 17<sup>ème</sup>SA, le prélèvement du sang fœtal de la 18<sup>ème</sup>à la 20<sup>ème</sup>SA et par la PCR [**70**].

## 8. 2 Diagnostic post natal:

Le dépistage prénuptial est d'une importance capitale. La drépanocytose peut être évitée avant le mariage par la réalisation des examens biologiques dont l'électrophorèse de l'Hb qui permettra de connaître le phénotype hémoglobinique des sujets, alors des couples susceptibles de donner naissance à des enfants drépanocytaires sont repérés (parents AS). Plusieurs examens sont réalisés.

## - Test d'identification de l'HbS:

• Electrophorèse de l'Hb

Elle a lieu en milieu alcalin (pH=8,4) et en milieu acide (pH=6,0 à 6,2). En milieu acide elle a la possibilité de différencier l'HbS des HbD et HbG

• Isoélectrofocalisation

Elle permet la séparation des protéines par leur point isoélectrique ainsi que le diagnostic dès la naissance.Possibilité de réalisation sur papier buvard.

• *HPLC* (chromatographie liquidienne haute performance)

Colonne échangeuse de cations, technique hautement résolutive, permet le diagnostic néonatal.

#### -Tests de dépistage :

Ceux-ci ne permettent pas le diagnostic du phénotype hémoglobinique. Le test de falciformation ou test d'Emmel qui est un test cytologique au métabisulfite de sodium à 2%, et qui ne peut être utilisé chez le nourrisson de moins de 6mois.

Le test de solubilité ou test d'Itano, celui-ci met en évidence la précipitation de l'HbS en tampon phosphate privé d'oxygène [33,55].

#### 9. Traitement

Le seul moyen de guérir de cette maladie est la greffe de la moelle osseuse (ou de sang de cordon placentaire) qui est réservée aux formes sévères et qui se limite principalement aux enfants qui ont un donneur compatible.

Alors le traitement vise la prévention d'une part et le traitement des complications d'autre part.

## > La prévention se fait par :

#### - le suivi régulier du malade

Voir le malade au moins une fois par trimestre pour rechercher activement une complication aiguë ou chronique.

#### -Vaccins et médicaments

Assurer une couverture vaccinale optimale, vaccination anti-pneumococcique, anti-hémophilus B, anti-Salmonelle, anti-méningococcique qui sont obligatoires et tous les autres vaccins du programme élargi de vaccination (PEV).

-Antibioprophylaxie en cas de soins dentaires à risque ou d'intervention chirurgicale.

- -Acide folique (5mg/jr pendant 10jours/mois)
- -Zinc (15mg/jour pendant 5jours/mois)

#### Les médicaments encore contestés

## Prévention des infections par la pénicilline

Pour les adeptes de cette pénicillothérapie, les arguments sont les suivants :

-Elle permet de prévenir les infections bactériennes fréquentes et graves chez le drépanocytaire car le vaccin anti-pneumococcique ne couvre pas tous les sérotypes du pneumocoque.

Pour les auteurs opposés à l'utilisation au long cours de la pénicilline, les arguments sont les suivants :

- -Les sérotypes du pneumocoque qui ne sont pas couverts par la vaccination anti-pneumococcique sont rares en Afrique.
- -La pénicillothérapie au long cours crée une résistance bactérienne à la majorité des antibiotiques de la famille des béta-lactamines.

## Ce qui est admis par tous les auteurs se résume en trois points :

## Prévention de l'anémie grave

Notamment dans les formes SSFA<sub>2</sub> et SFA<sub>2</sub> par l'administration d'acide folique et par le conseil diététique : consommation d'aliments riches en folates.

## Prévention de l'hémolyse

Par la vitamine E ou alpha tocophérol qui protège la membrane du globule rouge contre le stress oxydatif. Il s'agit en effet d'un médicament antioxydant protégeant les acides gras poly insaturés de la membrane cellulaire.

## Prévention de la falciformation

Vasodilatateurs

Ils ne sont pas admis par tous les auteurs :

Les anglo-saxons doutent de leur effet bénéfique sur la falciformation des hématies drépanocytaires. Leur action sur la calmoduline, une protéine membranaire du globule rouge, empêchant ainsi l'accumulation de calcium dans cette membrane, et la rigidité de celle-ci n'est pas clairement élucidée. Les prescripteurs de ces vasodilatateurs mettent l'accent sur les effets protecteurs des vaisseaux du malade drépanocytaire car les petits vaisseaux soumis constamment à l'occlusion par les drépanocytes irréversibles finissent par s'altérer. Ils insistent aussi sur leurs actions synergiques avec certains médicaments de la crise aiguë vaso-occlusive (les anti-inflammatoires non stéroïdiens entre autres).

## Hydroxy-urée

Son action est de favoriser la synthèse de l'hémoglobine F qui est un facteur inhibant la falciformation érythrocytaire. L'augmentation du taux d'hémoglobine F n'est, le plus souvent pas significative pour induire un effet bénéfique probant. De plus la réponse individuelle est variable selon les haplotypes. Il y a beaucoup de mauvais répondeurs. Pour améliorer son action, certains ont préconisé de l'associer à l'érythropoïétine et au butyrate de sodium. Il ne faut surtout pas oublier qu'il s'agit avant tout d'un médicament anticancéreux, donc dangereux en l'absence d'une surveillance médicale rigoureuse.

#### Mesures d'éducation pour la santé

- Prévenir la douleur due à la maladie par une hydratation quotidienne (boire fréquemment de l'eau de sorte que les urines soient aussi claires que possible).
- Bonne hygiène alimentaire (variée, riche), buccale, corporelle.
- Ne pas porter les vêtements trop serrés, se protéger du froid, éviter les séjours en altitude (plus de 1500m) et baignade en eau froide (en dessous de 25°C). Eviter le tabagisme, la consommation d'autres

excitants tels que la drogue, l'alcool qui favorisent les crises douloureuses par déshydratation et mauvaise oxygénation.

 Apprendre aux parents, adolescents et enfants les signes nécessitant une consultation en urgence à savoir douleurs récidivantes, fièvre supérieure à 38,5°C, vomissement, signes d'anémie aiguë (pâleur, asthénie, altération de l'état général), splénomégalie, augmentation de l'abdomen, priapisme.

#### -Bilan annuel:

Bilan biologique : hémogramme, numération formule sanguine

De 12 à 18mois : un doppler transcranien

A partir de 3ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax

A partir de 6ans : une radiographie de bassin, une échographie cardiaque

A partir de 6ans chez les enfants SC et 10ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne

## > Traitement des complications

La drépanocytose implique plusieurs complications qui peuvent être prises en charge.

## -les crises douloureuses :

- Assurer une bonne hydratation par voie orale si besoin en IV.
- Antalgique par palier progressif: en première intention paracétamol (60mg/kg/jour), puis les AINS: ibuprofène (25 à30mg/kg/jour) chez l'enfant, palier2 (paracétamol codéine ou le tramadol) enfin la morphine, buprénorphine (4μg/kg/8heures en IV ou en IM).
- Oxygénothérapie.
- Transfusion non systématique car selon la tolérance clinique de l'anémie.

## -Anémie aiguë grave:

Transfusion de concentré globulaire [Quantité=3x (Taux Hb désirée Taux Hb du malade) poids en Kg] ou Sang total [Quantité=6x (Taux Hb désir –Taux Hb du malade) poids en Kg] [39].

#### - Priapisme:

Marche, bain chaud en cas d'échec, l'injection intra caverneuse d'étiléfrine (EFFORTIL) se fera pour les crises aiguës. Pour les crises intermittentes 25mg/kg/jour d'Effortil par voie orale.

#### - Infection:

- Infection broncho pulmonaire, méningite : Antibiothérapie par voie parentérale
- Paludisme : anti paludique, antipyrétique
- -Syndrome thoracique aigu : Transfusion, antibiothérapie
- -Accident vasculo cérébral : Transfusion simple, échange transfusionnel [15, 20, 33,39].

#### II. COMPLICATIONS RENALES

## 1. Rein et fonctions rénales

## 1.1 Structure du rein

Le rein est constitué d'unités structurales et fonctionnelles appelées néphrons.

Le néphron est constitué principalement de 2 parties que sont le glomérule et le tubule et à ceux-ci s'ajoutent le tissu interstitiel et les vaisseaux. Le rein humain adulte compte environ 1 million de néphrons. Le nombre de néphrons est fixé à

la naissance et varie selon plusieurs facteurs à savoir l'âge gestationnel, le retard de croissance intra utérin et l'état nutritionnel de la mère.

#### 1. 2 Fonctions du rein

Le rein assure plusieurs fonctions:

- -débarrasse l'organisme de ses déchets endogènes (urée, ammoniaque) et déchets exogènes (toxiques, médicaments),
- -maintien l'équilibre homéostatique de l'eau, acido-basique, de nombreux ions et soluté (sodium, potassium, calcium, phosphore)
- -assure un certain nombre de fonctions endocrines.

## ➤ Le filtre glomérulaire

Le glomérule est un filtre constitué de trois structures superposées : l'endothélium fenestré, la membrane basale et les cellules épithéliales glomérulaires encore appelées podocytes, reliées par des jonctions intercellulaires spéciales (diaphragme de fente) s'opposant au passage des macromolécules.

Il va filtrer de façon passive le sang des capillaires glomérulaires (environ 180litres de sang par jour) pour produire l'urine primitive. Celle-ci est réabsorbée dans les tubules menant à la production d'environ 1,5litres d'urines terminales. Cette filtration se fait librement pour les molécules de petits poids moléculaires telles que l'eau, les électrolytes et les petits peptides contrairement aux particules de 70KDa pour lesquelles le glomérule reste imperméable.

Ainsi en condition physiologique le glomérule est très peu perméable aux protéines. Cette barrière relativement étanche laisse néanmoins passer environ 1g d'albumine par jour dont la quasi-totalité est réabsorbée au niveau du tube contourné proximal.

De ce fait un excès d'albumine dans les urines traduit soit une augmentation de la quantité d'albumine filtrée soit une diminution de sa réabsorption; ce mécanisme explique une altération de la triple barrière qui commence par un dysfonctionnement endothélial, puis une altération de la membrane basale et des jonctions podocytaires qui sont le reflet de l'atteinte rénale à proprement parlé.

La présence de protéines et d'albumine dans les urines prouve un dysfonctionnement glomérulaire.

## ➤ La réabsorption

Elle a pour but l'élaboration de l'urine définitive. Elle a lieu au niveau du tubule rénal où la majeure partie des éléments de l'urine primitive sont réabsorbés dans le sang. Dans le tube contourné proximal il y a réabsorption de 70% de l'eau, du glucose, sodium, potassium et du chlore présents dans l'urine primitive. Dans le tube contourné distal le sodium est réabsorbé par un co-transport sodium-chlore ou par des canaux à sodium en échange du potassium, cette réabsorption est assurée par l'aldostérone. Toutefois il reste imperméable à l'eau, la réabsorption de l'eau se fait grâce aux aquaporines et assurée par l'hormone anti diurétique(ADH).

#### ➤ La sécrétion endocrine

Par ailleurs le rein assure la sécrétion endocrine d'hormones ou de substances régulatrices comme l'érythropoïétine, le 1,25 dihydroxycholécalciférol et la rénine.

L'érythropoïétine(EPO): c'est une hormone de nature glycoprotéique, un facteur de croissance des précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse, favorisant ainsi une augmentation du nombre de globules rouges dans le sang. Elle est secrétée essentiellement par le cortex rénal.

Le 1,25 dihydroxycholécalciférol : c'est la forme active de la vitamine D. Elle est formée par l'hydroxylation du 25 hydroxycalciférol au niveau rénal ; sa production est régulée par une calcémie diminuée ou par l'hormone parathyroïdienne(PTH). Elle permet l'absorption du calcium et du phosphore au niveau intestinal. Associée à la PTH, elle favorise la résorption osseuse.

La rénine : le rein intervient dans le système rénine - angiotensinealdostérone. La rénine est principalement produite au niveau du rein, elle a un rôle majeur dans le contrôle de la pression artérielle par la production de l'angiotensine II, cette dernière va réguler la sécrétion de l'aldostérone et de l'adrénaline stimulant ainsi la vasoconstriction et la réabsorption du sodium [66].

#### 2. Physiopathologie Rénale

L'insuffisance rénale chronique peut être la conséquence de nombreuses maladies rénales à savoir une néphropathie glomérulaire, vasculaire, interstitielle ou tubulaire (figure 6).

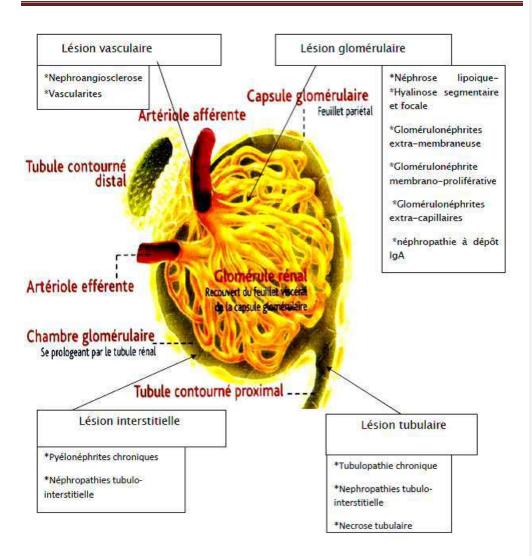


Figure 6 : Les composants du glomérule et les différentes lésions capables d'induire une insuffisance rénale chronique [24].

#### 2. 1 Maladies rénales

#### Définition

La maladie rénale chronique se définit comme étant une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle est définie par la présence pendant plus de 3

mois de marqueurs d'atteintes rénales ou d'une baisse de DFG en dessous de  $60 \text{ml/mn}/1,73 \text{m}^2$ 

#### • Facteurs de risque de la maladie rénale

- ✓ Facteurs majeurs et consensuels : Diabète, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, antécédent familial d'insuffisance rénale chronique terminale(IRTC) ou de maladie rénale héréditaire, âge avancé.
- ✓ Marqueurs d'atteinte rénale : Protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalie morphologique ou histologique, marqueurs de dysfonction tubulaire [24, 35, 58,63].

## II.1.3- Classification des maladies rénales chroniques

<u>Tableau I</u>: Classification proposée dans les recommandations UK Rénal Association (2007), Nice (2008) et Sign (2008) [24].

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	MRC sans IRC	>00 avec management d'attaints
1	WIRC Sans IRC	≥90 avec marqueurs d'atteinte
		rénale
2	MRC avec DFG légèrement	60 – 89 avec marqueurs
	diminué	d'atteinte rénale
3	IRC modérée	30 – 59
3A		45 – 59
3B		30 - 44
4	IRC sévère	15 – 29
5	IRC terminale	<15

Le stade 3 est parfois divisé en 3A (DGF de 45 à 59ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et 3B(DGF de 30 à 44ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

## Classification de la maladie rénale chronique selon KDIGO 2012

Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012			Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)			
			A1	A2	A3	
			Normale à légèrement augmentée	Légérement à modérément augmentée	Augmentation important	
			<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50	
(formule CKD-EPI 2009) exprime of mi/mn/1,73m²	<b>G1</b>	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légérement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légéronent à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Āvis Nēphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Sow MG	3 Avs Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Nephro	3 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro
	G5	Faillite rénale	<15	>=4 Avis Néphro		>=4 Avis Néphro

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)

#### 2. 2 Evaluation de la fonction rénale

## 2. 2.1 Marqueurs biologiques sanguins

4 Ionogramme sanguin

\* Kaliémie

La kaliémie normale est comprise entre 3,5 et 4,5 mmol/L. L'hyperkaliémie se définit par une concentration de potassium supérieure à 5mmol/L. Au-dessus de

7mmol/L, l'hyperkaliémie peut mettre en jeu le pronostic vital. Une concentration supérieure à 9mmol/L est létale.

Les risques sont avant tout cardiaques avec des troubles du rythme.

L'hyperkaliémie peut être observée dans une insuffisance rénale aiguë ou à un stade terminal d'insuffisance rénale chronique (IRC).

La kaliémie reste pratiquement normale jusqu'à un stade avancé de l'IRC grâce à des mécanismes d'adaptation.

#### \* Natrémie

La natrémie normale est comprise entre 135 et 145mmol/L.

L'excrétion fractionnelle du sodium augmente au fur et à mesure que le DFG diminue.

L'homéostasie du sodium est maintenue jusqu'à un stade avancé de l'IRC grâce à des mécanismes de compensation au niveau des néphrons restants, faisant intervenir la Na-K ATP ase, le facteur natriurétique auriculaire et rénale ou l'aldostérone.

#### \* Calcémie

Le calcium plasmatique est normalement compris entre 2,25 et 2,60 mmol/L.

La régulation de la calcémie dépend de :

- -l'absorption intestinale du calcium
- -la résorption osseuse
- -la réabsorption tubulaire du calcium

La 1,25-(OH) 2D3 est la forme active de la vitamine D, elle est synthétisée dans le rein et stimule l'absorption intestinale du calcium et la réabsorption tubulaire du calcium.

En cas d'IRC, par défaut de synthèse rénale de la 1,25(OH) 2D3, il apparait une hypocalcémie.

#### \* Phosphorémie

La concentration plasmatique du phosphore est comprise entre 0,8 mmol et 1,45 mmol/L.

La régulation de la phosphatémie dépend de :

- -l'apport alimentaire
- -l'absorption intestinale stimulée par la 1,25(OH) 2D3
- -l'excrétion fécale
- -l'excrétion rénale : 10 à 15% du phosphore filtré est excrété, 85 à 95% est réabsorbé. L'hormone parathyroïdienne(PTH) joue un rôle essentiel dans cette régulation puisqu'elle diminue la réabsorption tubulaire du phosphore.

Au cours de l'IRC, le taux plasmatique du phosphore augmente à cause de la baisse du DFG.

Mais cette hyperphosphorémie n'est observée qu'à un stade évolué de l'IRC (DFG <30ml/min) puisque l'IRC entraîne une hypocalcémie qui stimule la sécrétion de PTH et diminue ainsi la réabsorption tubulaire du phosphore.

Il faut retenir que la régulation de la concentration plasmatique de ces ions tels que le potassium, le sodium, le calcium et le phosphore est assurée jusqu'à un stade avancé de l'IRC grâce à de nombreux mécanismes d'adaptation et grâce à l'augmentation de la capacité des néphrons restants.

# **♣** Urée :

L'urée sanguine est un marqueur médiocre de la fonction rénale car elle est soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire.

Les facteurs pouvant influencer l'urée sanguine sont :

-le contenu du régime en protéines, un régime riche en protéines entraîne une élévation de l'urée sanguine.

-le métabolisme musculaire, les situations d'anabolisme (dénutrition, musculation) sont associées à une baisse de l'urée sanguine tandis que les situations de catabolisme (chirurgie, infections, cancers, corticothérapie) entraînent une élévation de l'urée sanguine.

-le volume de la diurèse, la réabsorption tubulaire d'urée dépend de la réabsorption d'eau. Ainsi dans les situations d'anti diurèse (déshydratation par exemple), l'urée est réabsorbée en même temps que l'eau. A l'inverse en cas de réabsorption tubulaire d'eau faible la réabsorption d'urée diminue.

# **4** Cystatine C

La cystatine C, protéine de bas poids moléculaire produite dans toutes les cellules nucléées constitue un marqueur endogène adéquat de la fonction rénale. Sa concentration sanguine normale est comprise entre 0,50 et 0,98 mg/L. La cystatinémie est peu utilisée en pratique quotidienne de médecine générale en raison d'une part de son coût élevé et d'autre part du fait que tous les laboratoires ne sont pas suffisamment équipés pour effectuer ce dosage [46].

## 4 Créatinine

La créatinine est un produit de dégradation de la créatine qui est localisée à 98% dans le muscle. De très petite taille, elle est donc filtrée librement par les glomérules puis peut être sécrétée par les tubules rénaux.

Une mesure isolée de la créatinine peut mésestimer la fonction rénale ou diagnostiquer à tort une insuffisance rénale car son élévation dépend aussi bien de la filtration glomérulaire que du taux de production, du volume de distribution et de la sécrétion tubulaire.

Par ailleurs la créatininémie est influencée par des facteurs extrarénaux comme l'âge (Tableau II), le poids, le sexe, l'ethnie, la masse et le métabolisme musculaire puis certains médicaments (contraceptifs oraux l'augmentent tandis que les antiépileptiques et les anti-inflammatoires la font diminuer). Alors la créatinine seule est un marqueur imparfait de la fonction rénale, elle ne donne qu'une estimation extrêmement grossière de la fonction rénale et expose à de multiples erreurs. C'est la raison pour laquelle le diagnostic de la maladie rénale chronique est porté par l'estimation du DFG associé à la recherche de protéinurie ou d'albuminurie d'un même présence en DFG>60ml/min/1,73m<sup>2</sup>[46].

**Tableau II :** Valeur normale de la Créatinine sanguine ou créatininémie, ) [52]

Age	(mg/L)	(µmol/L)
Nouveau-né	7-10	60-90
1ère semaine	2-5	20-45
1ère année	2-10	20-90
4 à 10 ans	3-8	30-70
10 à 14 ans	4-10	40-90
Homme adulte	7-13	65-120
Femme adulte	6-11	50-100

La norme (mg  $\times$  8,8= $\mu$ mol/L.

## • Débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire est le volume de sang filtré par le rein par unité de temps. La mesure du DFG repose sur le concept de clairance rénale.

La baisse du DFG évolue de façon parallèle à celle de la perte rénale. Ainsi une baisse de 50% du DFG traduit une amputation de moitié de la masse néphrotique.

Une mesure précise de la filtration glomérulaire n'est possible qu'en recourant à des substances exogènes, non métabolisables, éliminées exclusivement par filtration glomérulaire.

Les méthodes de références les plus fréquemment utilisés font appel à des marqueurs exogènes comme l'inuline qui présente les caractéristiques idéales de marqueurs de filtration glomérulaire puisque non métabolisés et à élimination exclusivement rénale.

Cependant ces méthodes sont inapplicables en routine en raison de leur coût élevé, de la complexité de leur mise en œuvre et des équipements quelles nécessitent.

Bien que la créatinine ne corresponde pas au traceur idéal de filtration glomérulaire, la plupart des méthodes d'estimation du DFG reposent sur l'utilisation de la clairance sanguine de la créatinine.

Les valeurs de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire chez l'enfant varient en fonction de l'âge.

A la naissance l'enfant a la concentration de sa mère, soit 90 à 130µmol/L

A partir de la 2ième semaine cette valeur descend 25 à 30µmol/L

Il s'élèvera progressivement avec l'âge et le développement de la masse musculaire.

Le diagnostic et le suivi de la maladie rénale chronique nécessite une évaluation du DFG à partir des formules d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie ou de la cystatine C [27, 64]

✓ Formules chez l'adulte :

#### **COCKCROFT** et GAUL,

DFG (ml/min) = [(140-âge) × poids/créatininémie] ×k

Age en année, poids en Kg, créatininémie en µmol/L

k=1,23 chez l'homme

k=1,04 chez la femme

**MDRD** (Modification of the Diet in Renal Disease)

DFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) =  $186.3 \times (\text{créatininémie} / 88.4)^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si sujet noir})$ 

## CKD- Epi

CKD-EPIDFG = 141 x min (Creat x 0,0113/k ;1) $\alpha$  x max (Creat x 0,0113/k ;1)-1,209 x 0,993âge x 1,159 (si afro-américain) x 1,018 (si femme)

 $\kappa = 0.7$  si femme ; 0.9 si homme  $\alpha = -$  0.329 si femme ; - 0.411 si homme

#### ✓ Formule chez l'enfant:

#### SCHWARTZ,

Qui permet d'estimer la clairance de la créatinine chez l'enfant jusqu'à l'âge de l'adolescence

Cl créat(ml/min/1,73m2)=[K x taille(cm)]/[Créatininémie(µmol/l)]

K est une constante dont la valeur varie selon l'âge et le sexe de l'enfant

<u>Tableau III</u>: Valeurs de K selon l'âge [52]

AGE	VALEUR DE K
Prématuré	29
A terme et nourrisson	40
3 à 12ans	49
13 à 21ans (fille)	49
13 à 21ans (garçon)	62

<u>Tableau IV</u>: Valeurs de la clairance de la créatinine normale chez l'enfant [52].

E- 3-	
AGE	DFG (ml/min/1,73m2)
	Moyenne ± 1DS
Première semaine	41 ± 15
Entre 2ième semaine et 8ième	$66 \pm 25$
semaine	
De la 8ième semaine à 2ans	$96 \pm 22$
De 2ans à 12ans	$133 \pm 27$
Fille de 13ans à 21ans	$126 \pm 22$
Garçon de 13 ans à 21ans	$140 \pm 30$

#### 2. 2.2 Marqueurs biologiques urinaires de la MRC

## **Protéinurie**

#### Définition

La protéinurie est définie comme pathologique lorsque l'excrétion urinaire de protéines est supérieure à 300mg/j.

La protéinurie physiologique est inférieure à 150mg/j, en moyenne 80mg/j.

La présence d'une protéinurie supérieure à 300mg/j peut être révélateur précoce d'une pathologie rénale. Selon trois études prospectives, MDRD (Modification of the Diet in Renal Diseases), AIPRI (Ace Inhibition in Progressiv Renal Insuffisiency), REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathies), la protéinurie constitue le principal facteur déterminant la progression de la maladie rénale avec une relation linéaire entre vitesse de décroissance de la filtration glomérulaire et le dégrée de protéinurie [16].

## **\*** Filtration glomérulaire

Les protéines franchissent ou non la barrière de filtration glomérulaire selon leurs propriétés notamment :

-le poids moléculaire, les protéines de petits poids moléculaires (<60000 Da) franchissent le glomérule.

-la charge électrique, les charges négatives sont repoussées par la membrane basale glomérulaire.

Ainsi les protéines avec un poids moléculaire de moins de 20KDa passent facilement le filtre glomérulaire. A l'inverse, l'albumine avec un poids moléculaire de 65KDa et chargée négativement ne passe pas dans les conditions normales.

## \* Réabsorption tubulaire

La plupart des protéines ayant franchi le filtre glomérulaire sont donc de petits poids moléculaires. Ainsi l'urine primitive contient 2 à 3 g/l de protéines de petits poids moléculaires.

Quatre-vingt-dix-neuf p. cent sont réabsorbées et catabolisées au niveau du tube contourné proximal des tubules rénaux. Un p. cent des protéines non réabsorbées se retrouvent dans l'urine définitive et constituent la protéinurie physiologique.

<u>Tableau V</u>: Valeurs normales de créatinine urinaire ou créatininurie[5,24, 35,74].

Age	mg/24H	mmol/24H
Nouveau-né	17-50	0,15-0,45
Enfant<5ans	100-400	0,9-3,5
5-13 ans	300-900	2,6-8,0
14-18 ans	500-1500	4,4-13,0
Homme adulte	1200-2000	10,5-18,0
Femme adulte	900-1800	8,0-16,0

#### **Détection et quantification de la protéinurie.**

## ✓ Analyse macroscopique des urines

L'urine mousseuse signe la présence d'une protéinurie abondante qui diminue la tension de la surface.

#### **✓** Bandelette urinaire (BU)

La BU permet le dépistage à grande échelle d'une atteinte rénale en raison de sa sensibilité, sa simplicité, et son coût relativement modeste.

Il s'agit d'un bon outil de dépistage de la protéinurie puis d'autres marqueurs d'atteinte rénale. Le test se compose d'une bandelette présentant des zones réactives permettant de rechercher dans les urines la présence qualitative et/ou semi quantitative de différents paramètres tels que les leucocytes, les nitrites, le pH, les protéines, le glucose, les corps cétoniques, la bilirubine, urobilinogène les érythrocytes, elle permet également la mesure de la densité urinaire.

Le test est basé sur le principe de l'erreur protéique des indicateurs de pH.

Les protéines chargées négativement se lient avec le colorant bleu de bromophénol dont la coloration varie en fonction du pH.

Ainsi en présence de protéines anioniques, il y a un virage de couleur du jaunevert au bleu.

Le seuil de détection est de 300mg/L. Le test est particulièrement sensible à l'albumine avec une limite de détection de 60mg/L, mais très variable pour les autres fractions protéiques, notamment les globulines et les chaines légères d'immunoglobulines [44].

Tableau VI: Corrélation de la protéinurie à la bandelette urinaire [44].

Négatif <0,1 g/L

Traces	0,15g/L
+	0,3g/L
++	1g/L
+++	3g/L
++++	>3g/L

Par ailleurs des cas de faux positifs ou faux négatifs peuvent être relevés lors de l'utilisation des bandelettes urinaires. Les faux positifs sont mis en évidence en présence d'antiseptique ou Chlorhexidine dans le récipient, d'urine alcaline (pH>8), d'urine concentrée, de pus, de sperme, de sécrétions vaginales et en cas d'immersion longue de la bandelette.

Les faux négatifs eux sont détectés à partir des urines diluées et lorsque la protéinurie est différente de l'albumine ou lorsqu'elle est de bas poids moléculaire.

#### ✓ Protéinurie des 24H

Elle permet une mesure quantitative précise de la protéinurie.

On demande au patient de jeter la première urine du matin en notant l'heure et de récolter toutes les urines suivantes y compris celles du matin du deuxième jour à la même heure.

La protéinurie totale est habituellement dosée par une méthode colorimétrique utilisant le rouge de pyrogallol, dont le seuil de sensibilité est voisin de 100mg/L.

Cependant, le recueil des urines de 24heures est rarement bien effectué, ainsi on estime que le recueil urinaire sur 24heures effectué par le patient représente en réalité 21,8% à 75,3% du volume total.

Une alternative à la récolte urinaire sur 24heures est de faire le rapport protéine urinaire sur créatinine urinaire à partir d'un échantillon d'urine.

## ✓ Rapport protéine urinaire/créatinine urinaire (Uprot/créat)

C'est le rapport (Uprot/créat) sur un spot urinaire à l'exception de la première urine matinale. La corrélation entre le rapport Uprot/créat et la récolte urinaire sur 24heures a été démontrée dans plusieurs études sur diverses populations. Elle est considérée comme étant la mesure la plus adéquate pour la quantification de la protéinurie chez tous les patients malgré la variabilité de l'excrétion de la créatinine liée à l'âge, au sexe, à la race et la taille [44].

Les études récentes tendent même à démontrer que ce rapport Uprot/créat serait plus adéquat qu'une récolte sur 24heures [36].

## Microalbuminurie

Le terme de microalbuminurie traduit la présence en quantité anormale d'albumine dans les urines. L'albumine représente 60% des protéines dans le sang. Elle sert au transport de nombreuses substances endogènes et exogènes dans le sang et permet le maintien de la pression oncotique. Elle est fabriquée par les hépatocytes. Les protéines de PM 67KD passent très peu le filtre de la barrière glomérulaire.

Pour mettre en évidence la précocité des lésions rénales aussi bien dans la néphropathie diabétique que dans toute autre néphropathie il faut pouvoir doser de faibles quantités d'albumine dans les urines en rapport avec des fuites de faible importance. C'est là le sens du terme microalbuminurie qui consiste à doser l'albumine en utilisant des méthodes ultra sensibles (turbidimétrie, néphélémétrie, ELISA) capables de détecter ou mesurer des valeurs de l'ordre de 1 à 20 mg/24 h. Plusieurs méthodes sont envisagées à savoir le dosage sur :

- le recueil des urines de 24h : c'est la méthode de référence car il est le reflet fidèle de la filtration glomérulaire sur le nycthémère toutefois sa réalisation reste difficile du fait des activités professionnelles, d'un recueil soit par excès soit par défaut.
- *le prélèvement minuté* (seuil de normalité =200μg/mn), celui-ci nécessite une grande précision pour être interprétable.
- le dosage sur simple échantillon, est la méthode la plus pratique pour le recueil, cependant la concentration d'albumine en mg/l n'est pas toujours fiable du fait de la variation du débit urinaire qui dépend du volume d'eau ingéré. Les urines du matin par exemple sont toujours plus concentrées donnant ainsi des résultats par excès ; leur utilisation peut être envisagée uniquement dans un cadre de dépistage.

-le rapport albuminurie/créatinurie sur échantillon (urine de miction) enfin a été proposé et est probablement le meilleur compromis entre simplicité de réalisation et fiabilité diagnostique. Le seuil de normalité est < 2mg/mmol ou < 30mg/g de créatinine [42, 44].

Pour diminuer au maximum l'incertitude liée aux facteurs pré-analytiques, il conviendra néanmoins de réaliser le prélèvement à distance d'un épisode infectieux, d'un exercice physique ou d'un orthostatisme prolongé.

✓ Quand faut-il rechercher une protéinurie ?

La microalbuminurie est recommandée chez les sujets diabétiques de type 1 et 2 une fois par an si la protéinurie est négative à la bandelette urinaire.

La protéinurie à la bandelette urinaire est recherchée chez les diabétiques une fois par an et une fois tous les cinq ans chez les hypertendus lorsque la première recherche est négative; elle est complétée par un dosage de protéinurie de 24heures en cas de positivité.

Une protéinurie et hématurie sont recommandées en présence d'œdèmes, lors de la suspicion d'une gammapathie monoclonale, dans le suivi des maladies inflammatoires chroniques et lors de la découverte d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>[16].

Tableau VII: Les valeurs normales de l'albuminurie [8].

Type d'albuminurie	Urines des 24h	Echantillon rapport albuminurie/créatininurie	Echantillon rapport albuminurie/créatininu
	(mg/24h)	(mg/g)	rie( <b>mg/mmol</b> )
Normo-	<30	<30	<2
Albuminurie			
Micro-	30-300	30-300	2-20
Albuminurie			
Protéinurie avérée	>300	>300	>20
ou macro			
Albuminurie			

• < à 30mg/g de créatinurie : physiologique

Risque faible de développer une maladie cardiovasculaire et/ou une insuffisance rénale.

- 30 300mg/g de créatinurie : microalbuminurie Risque modéré de développer une maladie cardiovasculaire et/ou une insuffisance rénale.
- >300mg/g de créatinurie : protéinurie avérée

Risque élevé de développer une maladie cardiovasculaire et/ou une insuffisance rénale.

# Chapitre II : ETUDE EXPERIMENTALE

#### I. MATERIEL ET METHODES

#### 1 Matériel

## 1.1 Type, lieu et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale. Elle s'est déroulée du 18 Décembre 2017 au 20 Février 2018. Le recrutement des patients a eu lieu dans le service de consultation d'hématologie clinique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon et le dosage des paramètres biologiques au sein du laboratoire de l'Institut National de Santé Publique (INSP) d'Adjamé.

Par ailleurs, un échantillon témoin constitué de patients non drépanocytaires est obtenu au service de consultation de pédiatrie du même CHU afin de faire une étude comparative des résultats de DFG obtenus dans les deux groupes.

#### 1.2 Population d'étude

La population d'étude était constituée d'une part des enfants drépanocytaires en phase stationnaire, reçus en consultation dans le cadre de leur suivi dans le service.

#### • Taille optimale de l'échantillon :

$$N=\frac{(z)^2 \times p \times q}{8^2}$$

Avec un niveau de confiance de 95% et une marge d'erreur de 5% → 1,96

p: prévalence de la maladie, p est de 12% soit 0,12

q : 1-p et  $\delta$  la marge d'erreur soit 5%

$$N= \frac{(1,96)^2 \times 0,12 \times (1-0,12)}{(0,05)^2}$$

N=162,269 soit N=163.

#### • Critères d'inclusion

Patients retenus pour cette étude :

Enfants drépanocytaires :

- -âge compris entre 02 ans (24mois) et 15 ans (180 mois)
- -en phase stationnaire
- -absence de crises douloureuses dans les 2 semaines ayant précédé l'étude.

Enfants témoins :

- -âge compris entre 02 ans (24mois) et 15 ans (180 mois)
- -Hb normale à l'électrophorèse au pH alcalin

#### • Critères de non inclusion

Patients non inclus dans cette étude :

Enfants drépanocytaires et non drépanocytaires :

- -ayant une macro protéinurie
- -ayant la fièvre
- -ayant une autre pathologie rénale
- -suivis en dehors du CHU de Yopougon.

Nous avons retenu 163 enfants drépanocytaires sur 190 enfants, d'âge compris entre 02 et 15 ans et pour lesquels nous avons obtenu un consentement éclairé et signé des parents. D'autre part 25 patients non drépanocytaires ont été retenus sur 30 enfants, afin de constituer notre échantillon témoin.

# 1.3 Réactifs biochimiques.

Substrats	Méthode de Dosage	calibrateurs	Contrôles	Unités
(Nombre				utilisées
de tests)				
Urée	Ultra-violet	Multicalibrateurs	Précicontrol-	g/L
(500)	(UV)	cfas <sup>(1)</sup>	clinchem	
		(1) Lyophilisat à	multi.	
		base de sérum		
		humain.		
Créatinine	Jaffé compensée	Multicalibrateurs	Précicontrol-	mg/L(sérum)
(700)		cfas <sup>(1)</sup>	Clinchem	mg/dL(urine)
		(1): Lyophilisat à	multi.	
		base de sérum		
		humain.		
Albumine	Immunoturbidimétrie	Cfas PUC <sup>(1)</sup>	Précinorm	mg/L
(100)		(1): solution aqueuse	protéines	
			urinaires <sup>(1)</sup>	
			(1): solution	
			aqueuse	
A/C				mg/g ou
				mg/mmol

# 1.4 Echantillons biologiques

- -Echantillon de sang frais veineux
- -Echantillon d'urine de miction

## 1.5 Dispositifs médicaux

- -Tube de prélèvement à bouchon rouge (tube sec)
- -Tube de prélèvement à bouchon violet (tube contenant l'EDTA)
- -Tube à hémolyse
- Micropipette
- -Aiguille vacuitener G24
- -Embout de prélèvement (1000ml)
- -Bandelette urinaire
- -Pot à urine stérile 60ml
- -Gants
- -Garrot

#### 1.6 Appareil

- -Cobas C311
- -Chaine Helena Optiscan
- -Centrifugeuse Universal 320

#### 2. Méthodes

Après avoir obtenu le consentement éclairé et signé des parents nous avons procédé à plusieurs étapes :

#### 2.1 Recrutement

Nous avons procédé au remplissage de la fiche d'enquête grâce à un interrogatoire qui nous a permis d'obtenir des informations sur les données épidémiologiques que sont :

- −l'âge
- -le sexe

-le niveau socio-économique (chômage, secteur informel, fonctionnaire, cadre).

Les données cliniques ont concerné :

 Le poids, la taille pour la détermination de l'indice de masse corporelle (IMC) poids / (taille)² que nous avons exprimée en Kg/m². Pour se faire nous avons utilisé un calculateur [50].

La valeur obtenue est reportée sur la courbe de corpulence de référence ce qui permettra de situer la corpulence d'un enfant en fonction de son âge et de son sexe. Cette courbe permet par ailleurs de suivre l'évolution de l'adiposité au cours de la croissance [67].

Normes: Insuffisance pondérale: <3<sup>e</sup> percentile

Corpulence normale :3<sup>e</sup>-97<sup>e</sup>percentile

Surpoids et Obésité :  $\geq 97^e$  percentile. (Voir annexe 6).

- Les antécédents du patient (prématurité, vaccination)
- Les antécédents des parents (consanguinité, HTA, Diabète...)

#### 2.2 Réalisation des prélèvements

- L'on a réalisé pour chaque patient un prélèvement sanguin sur tube rouge et un prélèvement d'urine dans un pot à urine stérile.
- Le patient urinait directement dans le pot à urine et son sang était recueilli dans le tube sec.
- Pour le patient non drépanocytaire, nous avons recueilli en plus, du sang sur tube violet contenant l'EDTA (anticoagulant) pour la réalisation de l'électrophorèse de l'Hb.
- Les échantillons étaient acheminés aussitôt au laboratoire de biochimie du CHU où le sang sur tube rouge a été centrifugé à 3000trs/min pendant 5min.

- Après obtention du sérum celui-ci était aliquoté dans l'un des tubes à hémolyse tandis qu'une partie des urines contenues dans le pot était recueillie dans l'autre tube à hémolyse pour la lecture de la bandelette urinaire.
- Les paramètres recherchés dans l'urine après immersion de la bandelette étaient les leucocytes après 120 secondes, le sang après 60 secondes et les protéines après 30 secondes. Tout sujet présentant une protéinurie massive c'est-à-dire à partir d'une croix était exclu de notre étude.
- Par la suite, les sérums obtenus après centrifugation étaient conservés au congélateur du laboratoire de l'unité de néphropédiatrie du CHU à -20°C en attendant le dosage des paramètres biochimiques.

#### 2.3 Dosage

Nous avons réalisé la recherche de plusieurs paramètres biologiques à savoir les protéines, les hématies et les leucocytes au moyen des bandelettes urinaires. L'urémie, la créatininémie, la créatininurie, et l'albuminurie ont été réalisées sur un automate le COBAS® C311.

Par la suite le rapport A/C urinaire a été calculé, pour toute valeur

inférieure 2mg/mmol elle est physiologique, entre 2 et 20mg/mmol elle est considérée comme une microalbuminurie et pour des valeurs supérieures à 20mg/mmol on a une macroalbuminurie.

Le débit de filtration glomérulaire a été estimé selon par la formule de SCHARWTZ [72].

<u>Tableau VIII</u>: Valeurs de K en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant [24]

	VALEUR DE K	
Prématuré	29	
A terme et nourrisson	40	
3 à 12ans	49	
13 à 21ans(fille)	49	
13 à 21ans(garçon)	62	

## • Principe du dosage de la microalbumine

Le réactif (ALBT2) est utilisé pour mesurer la concentration d'albumine grâce à une méthode turbidimétrique. Au cours de la réaction, l'albumine se combine avec un anticorps spécifique pour former des complexes antigène-anticorps insolubles. Le complexe albumine-anticorps formé provoque une turbidité dont l'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 650nm.

L'automate C311 distribue automatiquement les volumes de réactifs et d'échantillons appropriés dans la cuve. Le rapport utilisé est 10 µl d'échantillons pour 100 µl de réactifs. L'automate contrôle le changement d'absorbance à 340 nm. Ce changement d'absorbance est directement proportionnel à la concentration de l'albumine dans l'échantillon et est utilisé par l'automate pour calculer et exprimer la concentration d'albumine à partir d'une courbe d'étalonnage non linéaire à points multiples.

## • Electrophorèse de l'Hb au pH alcalin

C'est la technique de base pour la mise en évidence des anomalies de l'Hb.

## ✓ Principe:

Lorsqu'un hémolysât est placé dans un champ électrique, les différentes Hb migrent en fonction de la charge des différentes fractions, du poids moléculaire de ces fractions et du pH du milieu. La charge des différentes Hb dépend des différents acides aminés constitutifs. Les AA riches en résidus NH<sub>2</sub> ont une charge positive, vont migrer vers la cathode. Les AA porteurs à la fois de résidus NH<sub>2</sub> et COOH sont neutres. Et les AA riches en résidus COOH ont une charge négative et vont migrer vers l'anode.

## ✓ Mode opératoire

Cette technique sert à faire un « screening » des échantillons à tester. Elle permet de faire un premier tri et de ne conserver pour la suite de l'identification que les échantillons qui présentent une anomalie de l'hémoglobine.

La migration se fait sur une plaque d'acétate de cellulose à 350 volts pendant 20mn. Cette technique permet d'individualiser quatre niveaux de migrations.

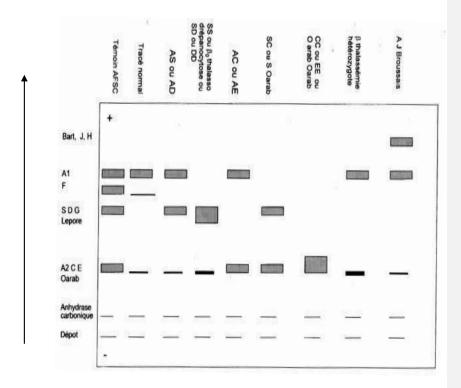
L'Hb A migre la première, et elle est la seule à se retrouver le plus proche de l'anode.Plus en avant de l'Hb A vers l'anode, migrent certains Hb appelées

"Hb rapides. Il s''agit principalement des Hb K, J, I et N; l'Hb F se situe en arrière de l'Hb A.

L'Hb S dont la migration est lente se retrouve en arrière de l'Hb F au même niveau que l'Hb D, Los Angeles, Lepore, D Penjab.

L'Hb C dont la migration est lente se situe au même niveau que l'Hb A<sub>2</sub>, E, O Arabe, C Ziguinchor, C Harlem, O Tchad (**figure 7**).

#### Résultat :



**Figure 7 :** Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, position des principaux variant selon Oliver et al **[53]** 

## 2. 4 Analyse statistique

Le traitement des textes a été réalisé grâce au logiciel world 2016 et l'analyse des données effectuée par le logiciel EXCEL 2010 et EPI INFO version 6.0 fr L'analyse comparative des moyennes s'est faite le test de t Student.

Nous avons utilisé le test de khi-deux pour la comparaison des différentes proportions. Le seuil de signification a été fixé au risque  $\alpha = 5\%$ .

## II. RESULTATS

## 1- Etude descriptive

## 1-1 Fréquence et répartition des anomalies de l'hémoglobine.

<u>Tableau IX</u>: Répartition des patients en fonction du phénotype hémoglobinique.

Phénotype hémoglobinique	Effectif(n)	Pourcentage(%)
SSFA <sub>2</sub>	69	42,3
SFA <sub>2</sub>	49	30,1
SC	30	18,4
SAFA <sub>2</sub>	15	9,2
Total	163	100

Les patients dans l'ensemble étaient drépanocytaires majeurs anémiques avec une prédominance de la forme  $SSFA_2$  (42,3%).

## 1-2 Données Epidémiologiques

## 1-2.1Age des patients

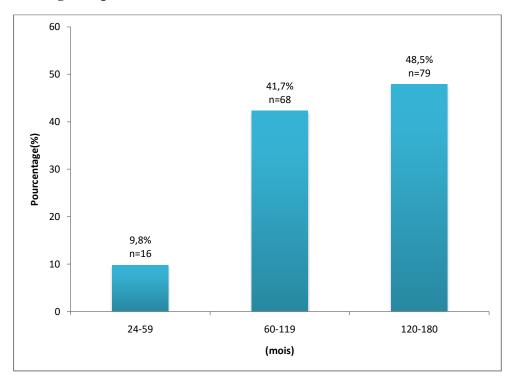


Figure 8 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

L'âge moyen des patients était de 118mois  $\pm\,41,79$  avec les extrêmes allant de 35 mois à 180 mois.

La tranche d'âge la plus représentée était de 120-180 mois et la moins représentée était de 24-59 mois.

<u>Tableau X</u>: Répartition des patients en fonction du phénotype et de l'âge.

Phénotype Age (mois)	SSFA <sub>2</sub> n(%)	SFA <sub>2</sub> n (%)	SC n(%)	SAFA <sub>2</sub> n(%)	Total
24-59	4 (5,8)	10(20,4)	1(3,3)	1(6,6)	16
60-119	28(40,6)	15(30,6)	17(56,6)	08(53,3)	69
120-180	37(53,6)	24(49,0)	12(40)	06(40)	78
Total	69	49	30	15	163

Il y avait une prédominance des formes anémiques dans la 1ère tranche d'âge 5,8% SSFA<sub>2</sub> et 20,4% SFA<sub>2</sub> contre 3,3% SC et 6,6% SAFA<sub>2</sub> puis dans la 3ième tranche d'âge 53,6% SSFA<sub>2</sub> et 49,0% SFA<sub>2</sub> contre 40% SC et 40% SAFA<sub>2</sub>.

Par contre la fréquence des formes non anémiques augmentait entre 60 et 119 mois : 56,67% SC et 53,3% SAFA<sub>2</sub> contre 40,6% SSFA<sub>2</sub> et 30,6% SFA<sub>2</sub>.

# 1-2.2 Sexe des patients

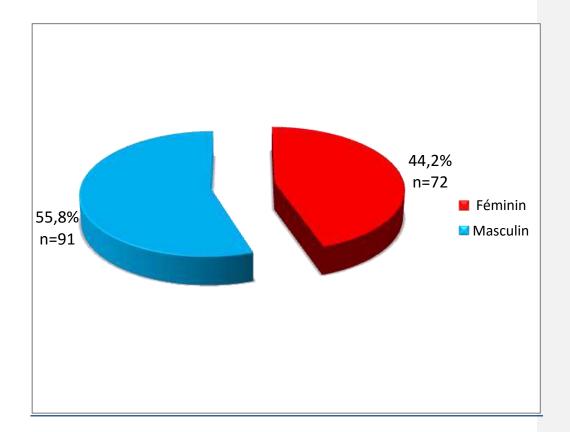
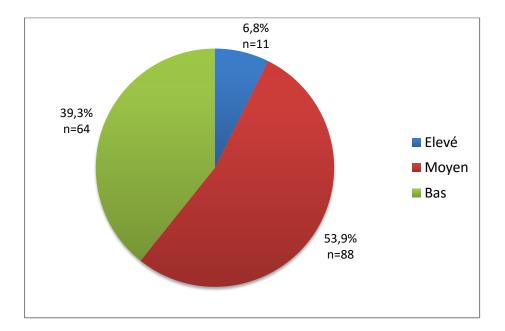


Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe

Nous avons observé une prédominance masculine H/F (91/72) soit 1,26

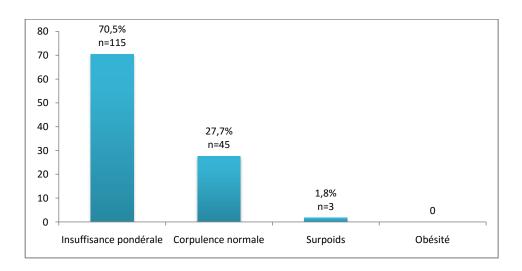
# 1-2.3 Niveau socio-économique



**Figure 10 :** Répartition des patients selon le niveau socio-économique des parents.

La majorité des patients venaient des familles ayant un niveau socioéconomique moyen.

## 1. 3 Données Cliniques



**Figure 11 :** Répartition des patients selon l'IMC (Kg/m<sup>2</sup>)

La majorité des patients présentait une insuffisance pondérale.

<u>Tableau XI</u>: Répartition des patients en fonction du phénotype et l'indice de masse corporelle (IMC).

	Phénotypes			
	$SSFA_2$	$SFA_2$	SC	$SAFA_2$
	(n=69)	(n=49)	(n=30)	(n=15)
Indice de masse corporelle				
$(Kg/m^2)$				
Moyenne± Ecart type	$12,37\pm2,41$	13,31±3,02	$13,70\pm3,30$	$14,78\pm4,12$
Médiane	12,37	12,98	12,83	13,39
Mini	7,39	8,54	9,77	9,19
Maxi	18,14	24,65	22,67	23,61

p = 0.00002(S)

Les formes majeures anémiques (SSFA<sub>2</sub> / SFA<sub>2</sub>) avaient une corpulence plus faible avec des moyennes respectives de 12,37 et 13,31 Kg/m<sup>2</sup>. L'indice de masse corporelle est significativement lié à la drépanocytose dans notre cas.

<u>Tableau XII</u>: L'insuffisance pondérale en fonction du sexe et du phénotype

	Insuffisance pondérale (n=115)		
	n	%	
Sexe			
Féminin	47	40,9	
Masculin	68	59,1	P=0,052(NS)
Phénotype			
SSFA <sub>2</sub> /SFA <sub>2</sub>	86	74,8	
SC/SAFA <sub>2</sub>	29	25,2	P=0,00001(S)

L'insuffisance pondérale était plus observée chez les garçons avec une proportion de 59,1% et chez les drépanocytaires majeures avec 74,8%.

L'insuffisance pondérale est une caractéristique majeure des drépanocytaires majeures anémiques.

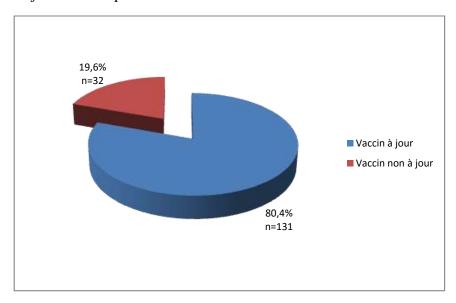


Figure 12: Répartition des patients selon le calendrier vaccinal

Plus de la moitié des patients soit 80,4% avaient leurs vaccins à jour.

Tableau XIII : Répartition des patients selon leurs antécédents personnels

Antécédents personnels	Effectif(n)	Pourcentage(%)	
Infection urinaire	08	4,9	
Asthénie	07	4,3	
Douleurs abdominales	87	53,4	
<b>Douleurs osseuses</b>	106	65,0	
Rétinopathies	14	8,6	
Anorexie et pâleur	34	20,9	
Priapisme	07	4,3	

Nos patients souffraient très souvent de douleurs osseuses puis de douleurs abdominales avec des fréquences respectives de 65% et 53,4%

L'anorexie et les rétinopathies n'étaient pas négligeables avec des proportions respectives de 20,9% et 8,6%.

Certains patients drépanocytaires présentaient 2 ou plusieurs antécédents à la fois.

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction des antécédents des parents

Antécédents parents	Effectif(n)	Pourcentage(%)
Consanguinité	40	24,5
Hypertension artérielle (HTA) et/ou	96	58,9
Diabète Autres (asthme, ulcère, glaucome)	27	16,6

HTA et/ou le Diabète étaient retrouvés chez plus de la moitié des parents des patients avec une fréquence de 58,9%

## 1. 4 Données Biologiques

<u>Tableau XV</u>: Données sur les paramètres biochimiques des patients.

Paramètres	Urémie	Créatininémie	Créatininurie	Albuminurie	A/C
biologiques	(g/L)	(mg/L)	(mg/dl)	(mg/l)	(mg/mmol)
Moyenne±ET	$0,14\pm0,07$	3,65±1,16	66,67±47,57	9,07±17,37	1,73±3,32
Minimum	0,05	2	5	0,19	0,03
Maximum	0,92	9	235	155,92	32,66

Tous les paramètres biologiques étudiés étaient en général normaux chez tous nos patients.

<u>Tableau XVI</u>: Répartition des patients en fonction des résultats de la bandelette urinaire.

	Résultats des bandelettes urinaires				
	Absent	Protéines	Hématies	Leucocytes	Total
		22	06	25	53
Traces(+/-)					
+		-	01	13	14
++		-	01	09	10
+++		-	04	04	8
Total	78	22	12	51	163

La plupart de nos patients présentaient une leucocyturie et une hématurie mais une faible protéinurie, qui était présente sous forme de traces.

La bandelette urinaire s'est avérée négative chez 78 patients.

<u>Tableau XVII</u>: Répartition des patients selon les valeurs de la clairance de la créatinine.

Nombre de	% des cas
cas	
-	-
-	-
-	-
01	0,61
162	99,39
	01

Seulement un patient avait une clairance de créatinine inférieure à 90 et supérieur à  $60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ .

<u>Tableau XVIII</u>: Répartition des patients en fonction du débit de filtration glomérulaire(DFG) et du phénotype hémoglobinique.

Type Hb	DFG (<90)	DFG (≥90)
	$(ml/min/1.73m^2)$	$(\mathbf{ml/min}/1.73\mathbf{m}^2)$
SSFA <sub>2</sub>	01	68(42,0)
$SFA_2$	-	49(30,2)
$\mathbf{SC}$	-	30(18,5)
$SAFA_2$	-	15(9,3)
Total	01	162

Les patients drépanocytaires dans l'ensemble avaient un débit de filtration glomérulaire supérieur ou égal à 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

<u>Tableau XIX</u>: Répartition des patients en fonction du rapport albuminurie/créatininurie.

Rapport A/C (mg/mmol)	Effectif(n)	Pourcentage(%)
< 02	134	82,2
02-20	28	17,2
>20	01	0,6
Total	163	100

La microalbuminurie est présente chez 17,2% (28/163) de patients.

<u>Tableau XX</u>: Répartition des patients selon le rapport A/C et le phénotype hémoglobinique.

	A/C (mg/mmol)				
Phénotype	Normoalbuminurie	Macroalbuminurie			
	A/C< 2	2 ≤A/C≤ 20	A/C >20		
SSFA <sub>2</sub>	55	13	01		
SFA <sub>2</sub>	37	12	00		
SC	28	02	00		
SAFA <sub>2</sub>	14	01	00		
Total	134	28	01		

La microalbuminurie était plus retrouvée chez les patients drépanocytaires anémiques SSFA2 et SFA2 (soit 25/28 patients microalbuminuriques.)

<u>**Tableau XXII**</u>: Distribution des variables A/C et DFG en fonction des phénotypes.

Variables fonctionnelles	SSFA <sub>2</sub> n= 69	SFA <sub>2</sub> n= 49	SC n= 30	SAFA <sub>2</sub> n= 15	p-value
Rapport albuminurie/créatinurie (A/C) en mg/mmol Moyenne ±ET : (n)	2,20±4,53	1,78±2,47	0,93±1,16	0,85±1,04	0,001(S)
Clairance de la créatinine(DFG) en ml/min/1,73m <sup>2</sup> Moyenne ±ET : (n)	254,64±71,72	251±65,12	200,31±53,56	213,89±83,01	0,001(S)

Il existe un lien entre le phénotype et le rapport A/C, de même qu'entre le phénotype et le DFG.

Les patients SSFA<sub>2</sub> et SFA<sub>2</sub> présentaient dans la majorité des cas une microalbuminurie d'où une moyenne du rapport A/C plus élevée chez ces patients soit 2,2 et 1,78. Nous avons relevé par ailleurs que la plupart de nos patients présentait une hyper filtration (DFG>140ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

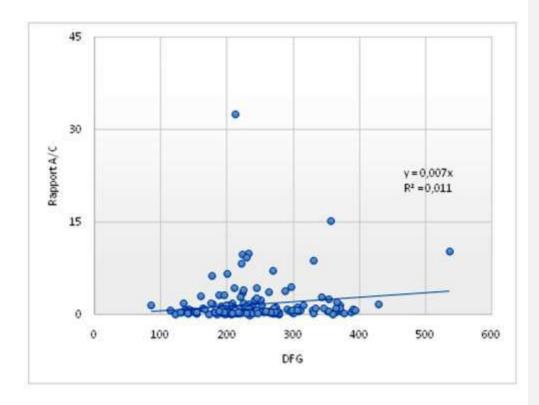


Figure 13 : Corrélation rapport A/C et DFG

Après analyse des données, nous n'avons trouvé aucun lien entre le rapport A/C et le DFG ( ${\bf R}^2$ = 0,011 ; ${\bf r}$  = 0,105 ;  ${\bf p}$ = 0,15 (NS) )

## 2- Etude Analytique

## 2-1 Variables épidémiologiques

<u>Tableau XXIII</u>: Répartition des rapports albuminurie/créatininurie selon le sexe.

Sexe	A/C(mg/mmol)				
	<02	02-20	>20		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Féminin	56 (41,8)	16(57,1)	-		
Masculin	78 (58,2)	12(42,9)	01(100)		
Total	134	28	01		

 $p=0,2>0,05 \ (NS)$ 

Le rapport A/C n'est pas lié au sexe cependant la microalbuminurie était plus retrouvée chez les filles avec une proportion de 57,1%.

Tableau XXIV: Répartition des rapports albuminurie/créatininurie selon l'âge

Age (en mois)	A/C(mg/mmol)			Total
	<02 n (%)	02-20 n (%)	>20 n (%)	
24-59	12(9,0)	04(14,3)	-	16
60-119	56(41,8)	08(28,6)	01(100)	66
120-180	66(49,3)	16(57,1)	-	81
Total	134	28	01	163

*p=0,5>0,05 (NS)*, le rapport A/C n'est pas lié à l'âge.

La microalbuminurie était plus retrouvée chez les enfants d'âge compris entre 120 et 180 mois.

## 2-2 Variables cliniques

<u>Tableau XXV</u>: Répartition des rapports A/C selon l'indice de masse corporelle (IMC).

A/C	Indice de masse corporelle			
	(n)	(%)		
A/C (> 2mg/mmol) / corpulence faible	20	17,4		
A/C (> 2mg/mmol)ou A/C (< 2mg/mmol) / corpulence normale	95	82,6	p = 0,00001(S)	
Total	115	100		

Il existe un lien entre le rapport A/C et l'IMC.

## II-3 Variables biologiques

<u>Tableau XXVI</u> : Répartition des rapports A/C selon la présence de HTA et /ou Diabète chez les parents.

Antécédents			
	A/C		
HTA/Diabète	<02	02-20	>20n (%)
	n (%)	n (%)	
Oui	72(51,2)	16(57,14)	0(0)
Non	62(46,62)	12(42,85)	1(100)
Total	134	28	1

p=0.55 > 0.05 (NS), il n'existe pas de lien entre HTA, diabète des parents et le rapport A/C de nos patients.

Un peu plus de la moitié soit 57,14% des patients ayant une microalbuminurie avaient des parents ayant une HTA et/ou un diabète.

<u>**Tableau XXVII**</u>: Répartition des rapports A/C selon les hématuries et leucocyturies.

	A/C		
	<02	02-20	>20
	n (%)	n (%)	n (%)
Hématurie	7(14,5)	4(30,8)	1(100)
Leucocyturie	41(85,5)	9(69,2)	0(0)
Total	48	13	1

p=0,08>0,05 (NS), il n'existe pas de lien entre le rapport A/C et l'hématurie ou la leucocyturie.

30,8% de nos patients présentaient à la fois une microalbuminurie et une hématurie tandis que 69,2% avaient une microalbuminurie associée à une leucocyturie.

Tableau XXVIII: Répartition des rapports A/C selon le DFG

A/C			
DFG	<02	02-20	>20
	n (%)	n (%)	n (%)
<90	1(0,7)	0(0)	0(0)
>90	133(99,3)	28(100)	1(100)
Total	134	28	1

*p*=0,89>0,05 (*NS*), le rapport A/C n'est pas lié au DFG.

Tous nos patients micro albuminuriques, avaient un DFG>90 ml/min/m<sup>2</sup>. Les patients ayant une hyperfiltration n'avaient pas tous une microalbuminurie cependant tous nos patients microalbuminuriques présentaient une hyperfiltration.

<u>Tableau XXIX</u>: Répartition des patients en fonction des rapports albuminurie/créatininurie et le phénotype hémoglobinique des patients.

	A/C(mg/mm	ol)	
Phénotype			
hémoglobinique	<02	02-20	>20
	n (%)	n (%)	n (%)
SSFA <sub>2</sub> /SFA <sub>2</sub>	92(68,7)	25(89,3)	01(100)
SC/SAFA <sub>2</sub>	42(31,3)	03(10,7)	-
Total	134	28	01

p=0.02 < 0.05 (S), Il y a un lien A/C et le phénotype.

La microalbuminurie chez les drépanocytaires majeures anémiques était retrouvée dans 89,3% des cas. Cette microalbuminurie est une caractéristique significative (p=0,02) de la forme majeure de la drépanocytose.

<u>Tableau XXX</u>: Comparaison du DFG des patients drépanocytaires et des patients non drépanocytaires.

	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		
	Patients	Patients non drépanocytaires	
	drépanocytaires		
Min	86,22	98,31	
Max	536,53	139,60	
Moyenne ± ET	239,85±70,85	120,42±11,83	

p = 0.0001 < 0.05 (S) il existe un lien entre le DFG et la drépanocytose.

Les patients drépanocytaires, pour la majorité présentaient une hyperfiltration d'où une moyenne du DFG plus élevée chez ceux-ci soit 239,85 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Les patients non drépanocytaires quant à eux avaient tous un DFG normal avec une moyenne de 120,42 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### III. DISCUSSION

#### 1 – Etude Descriptive

#### 1-1 Fréquence et répartition des drépanocytaires

Nos patients étaient en général de forme majeure anémique avec 41,7% de SSFA<sub>2</sub> et 30,1% de SFA<sub>2</sub>. Nos résultats sont proches de ceux de Diarra AD.[20] qui a trouvé une prédominance de ces mêmes formes avec 30,7% SSFA<sub>2</sub> et 25,3% SFA<sub>2</sub>.

## 1-2 Données épidémiologiques

L'âge moyen de nos patients était de 118mois±41,79 soit 9ans ±3,48; ceci reste supérieur aux données de Djrolo F et al.qui ont trouvé un âge moyen de 7,90 ans en hospitalisation et 7,61 ans en ambulatoire. [22]

La tranche d'âge de 120mois (10ans) à 180 mois (15ans) était la plus représentée dans notre étude avec une fréquence de 48,5% tandis que seulement 9,8% représentaient la tranche d'âge de 24 à 59 mois.

Nos résultats se rapprochent de ceux de Tolo et al. [69] qui ont relevé que la drépanocytose pouvait se révéler plus tard voire à l'âge adulte. Mais d'autres études notamment celles de Mick Ya et al [45] avaient montré que la tranche d'âge de 36 à 59 mois était la plus représentée.

Avant l'âge de 5ans, nous avons noté une prédominance des formes graves anémiques avec 5,8% de SSFA<sub>2</sub>, 20,4% de SFA<sub>2</sub> contre 3,3% de SC et 6,6% de SAFA<sub>2</sub>. A partir de 5ans les fréquences des formes non anémiques étaient plus élevées ; soit 56,6% de SC et 53,3% de SAFA<sub>2</sub>.Nos données sont similaires à ceux de Yé Diarra et al [73] qui avaient constaté une prédominance de la forme SSFA<sub>2</sub> (55,5%) jusqu'à l'âge de 5ans et une prédominance de la forme SC (71,4%) après 5ans.Nacoulma [49] également avait noté les formes

SC chez 52,7% de sa population d'étude, alors qu'avant 4ans, les homozygotes SSFA<sub>2</sub> représentaient 59,0%.

Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait qu'après 1-2 ans, n'ayant plus d'Hb fœtales les enfants vont commencer à faire leurs 1ères crises conduisant ainsi à une consultation donc à un dépistage tandis que les formes non anémiques, moins graves avec des manifestations cliniques moins prononcées vont être dépistées plus tardivement.

Nous avons observé une prédominance masculine avec un sex-ratio de 0,79. Diagne et al [18] puis Traoré [71], avaient trouvé des résultats similaires. En revanche Nacoulma et al [48] ont rapporté une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,80. D'autres auteurs ne constatent aucune prédominance entre les deux sexes ; c'est le cas de Thuilliez [68] et Deux [17].

Ces différences seraient en rapport avec les données démographiques de chaque pays ou le simple fait du recrutement car la transmission de la drépanocytose n'est pas liée au sexe.

Le statut-socioprofessionnel des parents est généralement utilisé pour apprécier le niveau de vie des familles. Dans notre étude la proportion élevée des parents à revenus irréguliers et à revenus relativement faibles était retrouvée dans la majorité des cas ce qui permet d'évoquer une probable corrélation entre le revenu familial et la qualité de la prise en charge. Cependant les sacrifices fournis par certains parents permettent une régularité relative du suivi de leurs enfants. Alors si certains patients arrivaient à faire la plupart des vaccinations recommandées, d'autres n'étaient revus que lors des crises.

# 1. 3 – Données Cliniques

Sur 163 patients, notre étude a révélé115 patients soit 70,5% présentant une insuffisance pondérale dont 59,1% de garçons et 40,9% de filles. Il n'y avait pas de lien entre IMC et le sexe. Cependant cette insuffisance pondérale était associée au phénotype drépanocytaire (p=0,00001).La majorité des drépanocytaires de faible corpulence étaient de forme anémique, soit 74,7%.

Nos résultats se rapprochent de ceux de Boiro D. et al qui avaient montré dans une étude 62,9% de patients qui présentaient une insuffisance pondérale avec un IMC inférieur au 3ème percentile sur les courbes de référence [11]. Par ailleurs L. Alexandre L. et al avaient noté dans une étude cadre un retard de croissance plus marqué chez les garçons. Cette même étude a révélé un retard de croissance chez 53% des patients SS-Sβ0 et 43% des SC-Sβ+ [1].

La couverture vaccinale chez nos patients s'élevait à 80,40%, Les raisons de non-vaccination étaient l'ignorance, la négligence ; la présence d'une unité de vaccination au sein du service de pédiatrie du CHU de Yopougon permettait à certains parents de rattraper les occasions manquées de vaccination. Selon Reinert P., [61] en moins de 10ans, dans les centres de référence dédiés à la drépanocytose, la mortalité par infection a pratiquement disparu grâce à une antibiothérapie orale quotidienne mais surtout à l'administration précoce du vaccin antipneumococciques, anti Haemophilus et anti méningocoques. La vaccination contre l'hépatite B est aussi nécessaire du fait de la fréquence des transfusions et le risque de séjourner dans des pays à haute incidence d'hépatite B. Le respect donc du calendrier vaccinal permet à un enfant drépanocytaire de vivre une vie quasi normale.

Les douleurs osseuses étaient présentes chez 65% de nos patients. Les atteintes osseuses s'observent souvent par un infarctus osseux pouvant entraîner une arthrose et cela se traduit par des douleurs répétées. Dans les crises

vasoocclusives la tête du fémur s'emboite sur la hanche, l'humérus est atteint, les genoux, toutes les extrémités osseuses ainsi que la colonne vertébrale sont atteintes se matérialisant par des douleurs. La fragilisation des os due à leur mauvaise minéralisation (ostéoporose) est plus fréquente [25].

Ces douleurs peuvent être des ostéites ou des ostéomyélites qui sont en général fréquentes chez le drépanocytaire.

DiopS. et al [21] ont prouvé dans une étude que les ostéites à salmonelles étaient plus fréquentes chez le drépanocytaire ainsi que les ostéomyélites à salmonelles.

Les douleurs abdominales quant à elles s'élevaient à 53,4%; elles sont généralement consécutives à une splénomégalie qui est due à une séquestration brusque et importante mettant la vie en danger surtout avant l'âge de 7ans.

Par ailleurs, la pâleur marquée et l'anorexie, symptômes de l'anémie, sont des conséquences de la séquestration splénique [25]. Dans notre étude nous étions à 20,9%.

Nous retrouvons dans notre étude un taux de rétinopathie (8,6%) élevé par rapport à celui Diallo J.W. et al [19] qui trouvait 7,53% de rétinopathie drépanocytaire. La différence des moyennes d'âge, du mode de recrutement des patients et des méthodes diagnostiques pourraient en partie expliquer cette disparité.

Par ailleurs il faut noter que le phénotype SC est retrouvé comme le facteur de risque majeur de la rétinopathie drépanocytaire et de ses complications [43].

La relation de consanguinité dans le mariage était retrouvée dans 40 cas soit 24,5%. Certains pays tels que le Mali reste un pays très enraciné dans ses traditions et coutumes, l'endogamie en est la preuve ; Diarra AD. [20] trouva

dans une étude au Mali 35,3% d'enfants issus d'un mariage consanguin sur 150 enfants.

Quant à l'hypertension et le diabète le taux s'élevait à 58,9% chez les parents de nos patients.

### 1. 4- Données Biologiques

La protéinurie a été objectivée à la bandelette urinaire chez 22 patients soit 13,49%. Atanga L. [2] avait noté 11,1% des cas de la protéinurie positive à la bandelette. La prévalence de la PU positive retrouvée dans notre échantillon est inférieure à la prévalence retrouvée par d'autres études qui signalent des valeurs plutôt supérieures à 20%, atteignant parfois 40% c'est le cas de Foulefackkaze F. et al [28].

La disparité de ces valeurs peut s'expliquer par les critères d'inclusions dans notre étude qui ne prenaient en compte que les enfants, qui éliminaient tout sujet malade. Ces critères n'ont pas été considérés dans les autres études qui recrutaient tout patient quels que soient son âge et son état de santé pendant la période d'étude.

Quant à l'hématurie, elle a été retrouvée chez 12 de nos patients. L'hématurie est rarement rapportée dans la drépanocytose majeure. La drépanocytose hétérozygote SC aurait tendance à saigner du rein plus que la drépanocytose homozygote SS. Ainsi sur une période de trente ans de 1977 à 2007, Medline rapporte une centaine de cas d'hématurie chez des porteurs du trait drépanocytaire, une douzaine de cas chez sujets SC et environ cinq cas chez les sujets SS [30].

Un seul patient dans notre étude avait un DFG inférieur à 90 ml/min/1,73 $\text{m}^2$ . La grande majorité soit 94,47% présentaient une hyperfiltration (DFG > 140 $\text{ml/min}/1,73\,\text{m}^2$ ) Moussa ZM. [47] dans une étude au Niger prouva

que la principale perturbation du DFG était l'hyperfiltration glomérulaire qui s'élevait à 90%.

Une hyperfiltration était prédominante chez les drépanocytaires majeures anémiques qui représentaient74,8%. Nos résultats se rapprochent de ceux de Moussa ZM. [47] qui a relevé 78,48% d'homozygotes SSFA<sub>2</sub> dans leur étude.

La microalbuminurie était présente chez 17,2% de nos patients et sa prévalence augmentait avec l'âge cependant aucun lien n'a été trouvé entre ces 2 paramètres.

Cette microalbuminurie était plus retrouvée chez les enfants d'âge compris entre 120 et 180 mois avec une proportion de 57%. Iwalekum BA. et al [38], dans une étude sur l'évaluation de la microalbuminurie par rapport à la bactériurie asymptomatique chez des patients nigérians atteints d'anémie falciforme, ont mis en évidence une importante corrélation positive entre la microalbuminurie et l'âge.

Notre étude a révélé que le rapport A/C était plus élevé chez les sujets SSFA<sub>2</sub> et SFA<sub>2</sub> (2,20 et 1,78) et moyennement présent chez des sujets SC et SAFA<sub>2</sub> (0,93 et 0,85). Par ailleurs nous avons noté un DFG très élevé c'est-à-dire une hyperfiltration chez la quasi-totalité des patients. Il faut noter que les atteintes glomérulaires sont fréquentes au cours des syndromes drépanocytaires majeures, ces lésions sont essentiellement l'hyperfiltration glomérulaire précocement retrouvée dans l'atteinte rénale chez le sujet SSFA<sub>2</sub> ceci dès l'âge de 2ans.

Ces atteintes sont observées chez 40% des jeunes adultes avec dans la moitié des cas, une évolution rapide vers une insuffisance rénale terminale. Et la microalbuminurie qui évoluerait quant à elle vers une protéinurie définitive et une insuffisance rénale [23].

Par ailleurs d'autres études trouvaient une atteinte glomérulaire précoce notamment l'hyperfiltration glomérulaire avec une prévalence de 51%. 49% d'hyperfiltration sans microalbuminurie et 36% avec microalbuminurie [6].

## 2- Etude analytique

La lecture du tableau XXIV indique que les valeurs du rapport A/C enregistrées dans cette étude ne sont pas associées au sexe. Toutefois les filles étaient plus touchées par une microalbuminurie que les garçons avec une proportion de 57,1%.

Cela peut être élucidé par la notion d'infection urinaire fréquente chez la jeune fille et qui évoluerait vers l'IRC. Certains chercheurs quant à eux ont démontré que la fréquence de la néphropathie marquée par la microalbuminurie et l'insuffisance rénale chronique est plus élevée chez les hommes que chez les femmes [22, 56].

La microalbuminurie par le rapport A/C était plus retrouvée chez les enfants d'âge compris entre 120 et 180 mois. Cependant il n'y avait pas de lien entre le rapport A/C et l'âge.

# 2-1 Données cliniques

L'on retrouvait à la fois une microalbuminurie et une insuffisance pondérale chez 17,4% de nos patients. Notre étude a montré que l'insuffisance pondérale était liée à une atteinte rénale chez le drépanocytaire par l'apparition d'une microalbuminurie. Alexandre et al. dans une étude avaient mis aussi en évidence la corrélation existante entre microalbuminurie et l'insuffisance pondérale [1].

## 2-2 Données biologiques

Sur 29 patients, 16 soit 55,1% ayant des parents hypertendus et/ou diabétiques présentaient une microalbuminurie. Il est à noter qu'il existe une prédisposition familiale à l'hypertension chez les diabétiques qui sont susceptibles de développer une maladie rénale dans la lignée [57].

Dans notre étude nous n'avons observé aucun lien entre la microalbuminurie et la présence d'hématies ou de leucocytes dans les urines. Bien que les leucocytes aient été plus retrouvés chez nos patients soit 69,2%, la leucocyturie, l'hématurie ainsi que la microalbuminurie restent tous des marqueurs d'atteinte de la fonction rénale.

Aucun lien n'a été trouvé entre le rapport A/C et le DFG toutefois nos patients microalbuminuriques présentaient tous une hyperfiltration glomérulaire (DFG>140ml/min/1,73m²). Martin Pierre-Yves [44] démontra dans une étude que la protéinurie est un facteur majeur et indépendant du débit de filtration glomérulaire pour la progression de l'insuffisance rénale cependant les patients à risque d'atteinte rénale doivent avoir une mesure simultanée du DFG et de l'albuminurie pour une meilleure évaluation du risque.

La microalbuminurie était plus rencontrée dans les formes anémiques avec une proportion de 15,4% (7,97% SSFA2; 7,36 %SFA2). Ceci est en accord avec Ebah LM. [23]qui stipule que la protéinurie liée à la maladie drépanocytaire se caractérise essentiellement par des troubles hémodynamiques, une anémie chronique et des conséquences de la vaso-occlusion affectant le rein du drépanocytaire SSFA<sub>2</sub> dont la taille subit d'énormes variations avec l'âge.

L'hyperfiltration glomérulaire était présente chez les sujets drépanocytaires avec une moyenne de 239,85 ml/min/1,73m<sup>2</sup> contre 123,95 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez les sujets sains. L'hyperfiltration est une anomalie précocement retrouvée dans l'atteinte rénale du sujet drépanocytaire. Elle est

rapportée dès l'âge de 2ans, augmente au cours des quinze premières années de vie, pour diminuer dès la fin de la seconde décade. L'hyperfiltration est liée à une augmentation du flux plasmatique rénal et du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire (augmentation de la filtration glomérulaire pour un niveau de pression identique). Elle pourrait être la conséquence d'une réduction néphrotique par destruction des néphrons juxta-médullaires secondaire à la nécrose papillaire et/ou d'une sécrétion de cytokines vasodilatatrices, elle-même secondaire aux lésions vasculaires endothéliales, et à l'activation leucocytaire. L'hyperfiltration glomérulaire est un des facteurs contribuant au développement des lésions de glomérulosclérose segmentaire et focale. Deux autres facteurs y participent : la production d'espèces réactives de l'oxygène et l'exposition chronique des cellules épithéliales tubulaires à des taux élevés de protéines plasmatiques [58].

Valeure du rannort	alhuminuria/créatininuria chez	l'enfant drépanocytaire suivi au	CHII de Vonougon
vaieurs uu rapport	aibuillilliurie/creatiilliurie chez	i cilialit di challochtali e sulvi au i	arro de ropougon.

# **CONCLUSION**

Les résultats obtenus dans notre travail ont permis de confirmer que le rapport albuminurie/créatininurie (A/C) est un paramètre indéfectible pour l'estimation de la microalbuminurie car permet en 1<sup>er</sup> lieu d'apprécier la fonction rénale et en second lieu d'utiliser les urines de miction qui sont plus accessibles chez les enfants que les urines de 24h. Ces résultats nous ont permis de retenir quelques points essentiels :

- √ 163 enfants drépanocytaires présentaient une microalbuminurie donc une atteinte rénale.
- ✓ La drépanocytose a donc une influence sur l'albuminurie.
- ✓ Cette microalbuminurie n'est pas influencée par le sexe.
- ✓ Aussi avons-nous montré qu'il existe une corrélation entre : La microalbuminurie et l'insuffisance pondérale d'une part et entre La microalbuminurie et le phénotype hémoglobinique d'autre part.
- ✓ Bien vrai que le DFG reste un marqueur important dans l'évaluation de la fonction rénale, le rapport A/C apparait comme étant un marqueur indispensable dans le dépistage précoce de la glomérulopathie et de l'insuffisance rénale.

S'il est clair que le non-respect des mesures d'hygiène, d'éducation pour la santé ainsi que la méconnaissance des complications liées à la drépanocytose pourraient être responsables de l'apparition de crises drépanocytaires il est toutefois bienveillant de signaler qu'un bilan régulier ainsi qu'une prise en charge thérapeutique adéquate seraient une solution pour mieux vivre avec la drépanocytose.

Cette étude reste préliminaire, elle nécessite d'autres études approfondies.

Dans ce contexte et comme perspectives de notre travail, il serait intéressant de poursuivre la recherche en entreprenant une étude sur une population plus importante avec des différents tableaux cliniques et à tout âge.

Valeurs du rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire suivi au CHU de Yopougon.				
SUGGESTIONS				

# Au terme de cette étude nous sommes à mesure de faire des suggestions :

- > Aux autorités politiques.
- \* Nécessité d'inscrire la drépanocytose comme une priorité de santé à l'instar de la tuberculose, du VIH et du paludisme.

Mettre en place une politique nationale de dépistage et de surveillance des maladies rénales chez l'enfant surtout le drépanocytaire.

- \*Créer un centre de prise en charge multidisciplinaire de la drépanocytose et l'équiper en matériel et en personnel (médecin, infirmiers, assistants sociaux...)
- \*Créer et équiper des centres de prise en charge en périphérie.
- \*Rendre plus disponible et subventionner les vaccins et les médicaments spécifiques au traitement de la drépanocytose.
- \*promouvoir et encourager les campagnes de sensibilisation et d'informations sur la maladie.
- \*Organiser fréquemment des campagnes de vaccinations du sujet drépanocytaire.
- \*Inclure systématiquement l'électrophorèse de l'hémoglobine dans le bilan prénuptial.
- \*Encourager le conseil génétique, la mise en place d'une politique d'information dès le bas âge, dans les établissements scolaires.

#### > Aux médecins

- \*Demander systématiquement une électrophorèse de l'hémoglobine chez tout patient présentant des douleurs ostéo- articulaires épisodiques.
- \*Demander systématiquement un bilan rénal chez tout patient venu consulter
- \*Inclure systématiquement dès l'âge de sept ans la recherche d'une microalbuminurie en dehors de tous autres facteurs pathologiques responsables de protéinurie en vue d'un dépistage précoce d'une insuffisance rénale.
- \*Prendre régulièrement la tension artérielle des patients lors des différentes consultations.
- \*Informer les patients et les parents sur la nécessité d'un suivi médical régulier et de la vaccination.

# > Aux patients et leur entourage

- \*Ne pas hésiter à consulter un agent de santé devant tout signe d'appel urinaire.
- \*En cas de douleur ostéo-articulaire, douleurs abdominales, de fièvre,pâleur, anorexie, rétinopathie, consulter un médecin.
- \*Nécessité d'un suivi médical régulier par le respect des rendez-vous et une bonne observance des traitements afin d'espacer les crises.
- \*Nécessité d'être à jour dans les vaccinations.
- \*Eviter l'automédication, les médicaments de la rue, et les médicaments traditionnels nocifs.

Valeurs du rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire suivi au CHU de Yo	pougon.
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	ES

# 1-Alexandre. L, Ranque. B

Etude de la croissance chez les enfants drépanocytaires de 5 pays d'Afrique subsaharienne au sein de l'étude CADRE.

Rev Med Intern.2016; 37(2): A66-A67.

# 2-Atanga L.

Filtration glomérulaire et anomalies à l'examen d'urine dans une population de drépanocytaire homozygote (SS) à Yaoundé.

Health Sci Dis2017; 18(2):65-69.

#### 3-Aufradet E.

Drépanocytose et activité physique : conséquences sur les mécanismes impliqués dans l'adhérence vasculaire, l'inflammation et le stress oxydatif.264p Th Méd. : Lyon. Université Claude Bernard de Lyon, 2012.

# 4-Aubry P, Gauzère B-A.

Hémoglobinoses.

Médecine Tropicale. 2018.13p (consulté le 13/04/2018).

<medecinetropicale.free.fr>

#### 5-Azema C.

Insuffisance Rénale Aiguë – Anurie. (consulté le 15/07/2018)

<www.medecine.ups-tlse.fr>

# 6-Bachir D.

Histoire naturelle de l'atteinte rénale dans la drépanocytose homozygote.

Actualités Hématologie.2016; 22 (4) :242-243

# 7-Bassiabie J, Fabritius H, Sangaré A.

Prévalence des hémoglobines anormales de la population infantile à Abidjan. Pub Med Afr.1988 ; 90 : 23-26

#### 8-Bême D.

Microalbuminurie-Analyse urinaire- Interprétation des résultats. Doctissimo (consulté le 20/11/2018)

<www.doctissimo.fr>

# 9- Bernaudin F.

Drépanosite<sup>©</sup>, mars 2006. (consulté le 07/10/2018)

<<u>drepanosite.free.fr</u>>

#### 10-Beusard Y.

Drépanocytose : physiopathologie et thérapeutiques ciblées (consulté le 20/08/2018).

<<u>cluster013.ovh.net</u>>

#### 11-Boiro D.

Drépanocytose chez l'enfant. Profil clinique et évolutif à propos de 138 cas suivis au service de pédiatrie de l'hôpital Abass Ndao de Dakar.

Méd Afr Noire. 2016; 63(6):326-332

# 12-Bricon T.

Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses.

Ann Biol Clin2002; 60(5):525-540

# 13-Camaré C, Caussé E.

Electrophorèse des protéines urinaires, quels choix analytiques ? Interprétation simplifiée.

Ann Biol Clin2013; 71(6):667-678

# 14-Capo C, Ouinsou L, Tonouhema J

La Drépanocytose

Homéopathes Sans Frontières. 2012; 13:1-10

#### 15-Cécile J.C.

Les enfants avec une drépanocytose-un mémento pour pédiatre.

Paediatrica. 2012; 23 (5): 16-19.

#### 16- David S.

Fonction rénale et protéinurie : nouveaux concepts pour vieux dosages.

Rev Med Suis. 2001; 3. 21205 (consulté le 01/10/2018)

<www.revmed.ch/RMS-2336>

#### 17- DEUX O.

Education thérapeutique pour les enfants drépanocytaires : justification à la mise en place et initiation de ce projet au CHU de Grenoble.87p

Th Méd: Grenoble. Université Joseph Fournier, 2012.

# 18-Diagne I, N'diagne O, Moreira C, et al.

Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar.

Arch Pediatr. 2000;7:16-24.

# 19-Diallo JW, Nonfounikoun M, Somnoma JB, et al.

Intérêts de l'examen du fond d'œil en pratique de ville : bilan de 438 cas.

Pan Afr Med J.2015; 20: 363.

#### 20-Diarra AD.

Aspects épidémiocliniques des enfants drépanocytaires suivis en pédiatrie de 2005-2008.80p

Th Méd.: Bamako. Université de Bamako, 2009.

# 21-Diop S, Koffi G, N'Dahtz E.

Profil infectieux chez le drépanocytaire. Manuscript n°1832. (consulté le 13/04/2018)

<www.pathexo.fr>

# 22-Djrolo F, Attolon VG, Avode DG, et al.

Néphropathie diabétique : une étude épidémiologique fondée sur la protéinurie dans une population de diabétiques noirs africains à Cotonou, Bénin.

Cahier d'Etude et de Recherche Francophone. 2001 ; 11(2) : 105-109.

#### 23-Ebah LM.

Renal involvement in sickle cell disease: an African perspective for an African condition.

Clin kidney J.2013; 6: 6-7.

# 24-El-Omairi Nissrine.

L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant, 151p.

Th Méd.: Fès. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2012,004/12

# 25-Encyclopédie Orphanet Grand Public.

La drépanocytose. Mars 2011. (consulté le 20/11/2018)

<www.orpha.net/data/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf.>

# 26-EPU AZ, 2009.

Protéinurie : diagnostic et signification (consulté le 05/04/2018)

<www.cdom73.org>

#### 27- Flamant M.

Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique ?

La Presse Médicale.2010; 39(5): 303-311.

# 28-FoulefackKaze F, Kengne AP, Atanga LC, et al

Kidney function, urinalysis abnormalities and correlates in equatorial Africans with sickle cell disease.

Clin Kidney J 2013; 6: 15-20.

#### 29-Gaudré N.

Organisation d'une filière de soins de la drépanocytose dans un centre de compétences.145p

Th Méd.: Toulouse. Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2015.

#### 30-Guedenon KM.

Hématurie macroscopique dans la drépanocytose majeure au CHU Sylvanus. Olympio de Lomé (Togo).

Médecine et Santé Tropicales. 2015 ; 25(4) : 432-433.

#### 31-Haute Autorité Santé. Paris

Syndromes Drépanocytaires Majeures de l'adulte. (consulté le 03/02/2018)

<www.has-sante.fr>

#### 32-Haute Autorité Santé. Paris

Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent.(consulté le 03/02/2018)

<www.has-sante.fr>

#### 33-Haute Autorité Santé. Paris

Rapport d'orientation. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveaux nés.(consulté le 03/02/2018)

<www.has-sante.fr>

#### 34-Haute Autorité Santé. Paris

Dépistage de la maladie rénale chronique chez les diabétiques : Recommandations HAS 2011, intérêt du rapport Microalbuminurie/Créatinurie sur les urines du réveil. (consulté le 03/02/2018)

<www.has-sante.fr>

#### 35-Haute Autorité Santé, Paris

Evaluation du rapport (micro) albuminurie/créatinurie ou protéinurie/créatinurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte.(consulté le 03/02/2018)

<www.has-sante.fr>

#### 36-Haute Autorité de Santé Paris

Evaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte : Rapport d'évaluation. (consulté le 03/02/2018)

<www.has-sante.fr>

#### 37-Houari Kahina et Marouk Asma.

Intérêt du dosage de la microalbuminurie dans le diagnostic précoce de la néphropathie diabétique.93p

Mém Master. Analyse Protéomique et Santé. Constantine. Université des Frères Mentouri, 2015.

# 38-Iwalokum BA, Iwalokum SO, Hodomu SO.

Evaluation of microalbuminuria in relation to asymptomatic bacteria in Nigeria patients with sickle cell disease.

Saudi J kidney. Distranspl. 2012; 23(6): 1320-1330.

#### 39-Kamara I.

Profil de la rigidité vasculaire chez les patients drépanocytaires majeurs : Etude cas témoin.140p

Th Méd.: Abidjan. Université Félix Houphouet Boigny; 2012

#### 40-Knebelmann B.

Micro albuminurie : définitions et intérêt, place du rapport micro albuminurie/créatininurie.

Bio Tribune.2006:18:12-14.

#### 41-Kombekombe KM

Complication osseuses de la drépanocytose.80p

Mem Med: Lubumbashi. Université de Lubumbashi, 2011.

#### 42-Laboratoire Viallé

Intérêts du dosage de la microalbuminurie et du rapport microalbuminurie/créatininurie.

Archives Actualités Scientifiques, Biotribune-05/2006. (consulté 24/12/2018)

< www.labovialle.com >

# 43-Leveziel N, Lalloum F, Bastuji-Garin S et al

Rétinopathie drépanocytaire : Analyse rétrospective portant sur 730 patients suivis dans un centre de référence.

Journal Français d'Ophtalmologie.2012; 35(5): 343-347

# 44-Martin PY, Seigneux S, Isaza C.

Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques.

Rev Méd Suis 2012; 8:466-472.

# 45-Mick PS et Mukuku O.

Sickle cell disease in stationary phase in 6-59 months 'children in Lubumbashi: epidemiology and clinical features.

Pan Afr Med J. 2014;19:71

#### 46-Moro C.

Place de la bandelette urinaire en Médecine générale dans le cadre du dépistage de la protéinurie chez le sujet à risque ; à propos de 128 cas.178p

Th Méd.: Nancy. Université Henri Poicare, 2010.

#### 47-Moussa ZM.

Profils épidémiologiques, clinique et estimation du débit de filtration glomérulaire dans les syndromes drépanocytaires majeurs au Niger.

Néphrologie et Thérapeutique.2017;13(5): 382.

# 48-Nacoulma EWC, Bonkoungou P, Yé D, et al.

Les drépanocytoses majeures dans le service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire Sourou Sanon de Bobo-Dioulasso.

Méd Afri Noire. 2006; 53: 694-698.

# 49-Nacoulma EWC, Kam L, Gué EE, et al.

Evaluation du statut vaccinal de l'enfant drépanocytaire de la ville d'Ouagadougou (Burkina Faso).

Cahiers Santé. 2006; 16: 155-60

#### 50-Nestlé Nutri Pro

Calcul de l'IMC enfant et adulte (consulté le 26/12/2018)

www.nutripro.nestle.fr

#### 51-Obinde MR.

Etude de la prévalence de la micro albuminurie chez les enfants d'âge scolaire de 6 à 12ans de l'EPP Delafosse de Koumassi.135p

Th Méd.: Abidjan. Université de Cocody, 2002.

#### 52- Odou M-F.

Créatinine-créatininémie-créatininurie

Analyse Médicales.2017 (consulté le 24/12/2018)

<www.doctissimo.fr>

## 53- Oliver M., Ragot C., Moalic JL.

Hémoglobinopathies: Diagnostics au laboratoire, pièges de l'interprétation Expérience de l'hôpital d'instruction des armées Laveron.

Paris: Sandoz, 1984. 78 – 95.

#### 54-OMS.Genève.

Drépanocytose : une stratégie pour la région Africaine de l'OMS, rapport du directeur régional. FR/RC 60/8 22 juin 2010 comité régional de l'Afrique.

Genève: OMS,2010. 11p

#### 55-OMS.Genève

Drépanocytose : rapport du secrétariat, Cinquante-Neuvième Assemblée Mondiale de laSanté. Point 11.4 de l'ordre du jour provisoire A59/9 24 avril 2006.

Genève: OMS,2006. 6p

## 56- Perucca J, Bouby N, Valeix P, et al.

Différence de concentration urinaire selon le sexe ou l'origine ethnique : implications possible dans la susceptibilité variable à différentes pathologies rénales et cardiovasculaires.

Néphrologie et Thérapeutique. 2008 ; 4:160-172.

#### 57-Peraldi M.N.

Néphropathie diabétique. Glomérulosclérose.

Néphrologie et Troubles Hydroélectrique. 2014 ;3 :61-71

#### 58-Pondarré C.

Surveillance rénale au cours de la drépanocytose

Médecine thérapeutique Pédiatrie. 2008;11(1):47-51

# 59-Raynal G, Bracq A, Tillou X

Les complications rénales de la drépanocytose.

Progrès en Urologie.2007;17:794-795.

#### 60-Reboul P.

Microalbuminurie et Diabète de type 2. (consulté le 30/01/2018)

<www.sfndt.org/2005-arles/13-reboul>

#### 61- Reinert P.

Place majeure de la vaccination chez le drépanocytaire.

Médecine Thérapeutique/Pédiatrie. 2016;19(4): 264-269

# 62-Roupret M, Beley S, Traxer O et al

Prise en charge du priapisme chez les patients drépanocytaires

Prog Urol. 2005; 15: 392-397

<portail-web.aphp.fr/drepano-priapisme>

#### 63-Scherrer K.

Dépistage de la maladie rénale chronique en médecine générale : audit pratique.105p

Th Méd.: Paris. Université Paris Diderot, 2013.

# 64-Serrano F, Vidal-Petiot E, Flamant M.

Evaluer la fonction rénale.

La Revue du Praticien Médecine Générale. 2015 ; 29 (945) :2-4

# 65-Tambo M, Ngowe Ngowe M, Andze OG.

Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de l'ostéomyélite drépanocytaire de l'enfant en milieu africain.

Cahiers Santé. 2010; 20(4): 221-224.

# 66-Thi Q.

Insuffisance rénale chronique : épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant à l'hôpital national pédiatrique de Hanoi et analyse histologique l'expression du récepteur B1 de la bradykinine sur des biopsies de transplants rénaux.128p

Th Méd.: Toulouse. Université de Toulouse, 2009.

#### 67- Thibault H.

Stratégies de prévention de l'obésité chez l'enfant.

Archives de Pédiatrie 2003 ; 10 :1100-1108.

# 68-Thuilliez V, Vierin Y.

Le poids de la drépanocytose en milieu pédiatrique au Gabon.

Santé Publique.1997; 1(9): 45-60.

# 69-Tolo-diebkile A, Koffi KG, Nanho DC, et al

Drépanocytose homozygote chez l'adulte ivoirien de plus de 21 ans.

Cahier Santé.2010; 20(2):63-67.

# 70- Touboul C, Bachir D, Pissard S.

Le diagnostic prénatal de la drépanocytose. 2008

Médecine Thérapeutique/Pédiatrie .2008 ; 11(1) :12-16

# 71-Traoré R.

Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant de 0-15 ans dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré (Bamako).62p

Th Méd.: Bamako. Université de Bamako, 2002,76.

#### 72-Tschopp S.

Calculateur Médical-Pédiatrie (consulté le 24/12/2018)

<www.Smart-doc.org>html>pedia

# 73-Yé Diarra, Koueta F, Dao L, et al

Prise en charge de la drépanocytose en milieu pédiatrique : expérience de centre hospitalier universitaire pédiatrique Charles-De-Gaules de Ouagadougou (Burkina Faso).

Cahier Santé .18(2): 71-75.

# 74-Ythurbide G, Hertig A.

Augmentationde la créatinine.

La Revue du Praticien Médecine Générale.2012 ; 26 (876) :152-153

# 75-Yugbaré O, Tiendrebeogo T J, Koueta F, et al

Prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs chez les enfants de 0 à 15ans au centre hospitalier universitaire pédiatrique Charles de gaule et au centre médical saint Camille de Ouagadougou : Marqueurs génétiques, caractéristiques cliniques et coût médical direct de la prise en charge.

Pan Afr MedJ 2014;19:215

Valeurs du rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire suivi au CHU de Yopougon.
---

# **ANNEXES**

# Annexe 1

# FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

M. /Mme/Mlle	
Dr m'a  rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant dré J'ai compris après les informations reçues l'intérêt de co	panocytaire suivi au CHU de Yopougon ».
J'en ai discuté avec le personnel médical et/ou paraméd	lical qui m'a expliqué les avantages et les
Contraintes de cette étude.	
J'ai notamment bien compris que je suis libre d'accepte	er ou de refuser cette proposition, sans en être
Inquiété(e) et en continuant à bénéficier des mêmes pre	stations de services dans la structure
Sanitaire qui m'accueille.	
J'accepte donc librement de participer à cette étude.	
J'autorise que les données confidentielles qui me conce	rnent soient consultées et analysées par les
Personnes qui collaborent à cette évaluation et qui sont	tenues au secret médical.
	Fait à Abidjan le/
	Code du patient :
	Signature
Je soussignée, Mllesusnommée,	, certifie avoir expliqué à la personne
L'intérêt et les modalités de participation à notre étude.	Je m'engage à faire respecter les termes de
Ce formulaire de consentement, les droits et libertés inc	lividuels ainsi que les exigences d'un travail
Scientifique.	
	Fait à Abidjan le/
	Signature

# Annexe 2

# Fiche d'enquête N°

DateDossier
N° d'enregistrementN° du prélèvement
I- IDENTITE
Nom et Prénoms
Age (date de naissance)
Sexe
Niveau socio-économique :élevé ☐ moyen☐ bas ☐
II- ANTECEDENTS
> Familiaux :
- Consanguinité : oui non non non non non non non non non no
- HTA et ou Diabète : oui non non
> Personnels :
-Prématurité : oui non non
-Asthénie et pâleur : oui non
-Anorexie : oui non non non non non non non non non no
- Douleurs abdominales : oui  non
- Douleurs osseuses : oui non non
- Priapisme : oui non
- Rétinopathie :oui non non
- Infections urinaires :oui non non
III- COUVERTURE VACCINALE
Vaccination: oui non

V-Examen clinique :						
-Poids :	Taille :					
VI-Bilan biologique :						
-Phénotype hémoglobinique : SSFA₂□SFA₂□SC □SAFA₂□						
-Urémie :	créatininémie :					
-Créatinurie :	albuminurie :					
-Bandelette urinaire : Protéines :		Hématies :	Autre :			
-Clairance de la créatinine :						
-Rapport albuminurie/créatinurie :						

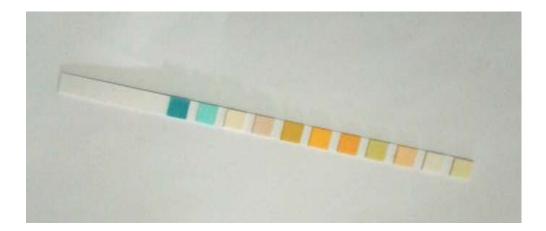
Annexe 3 : Centrifugeuse UNIVERSAL 320



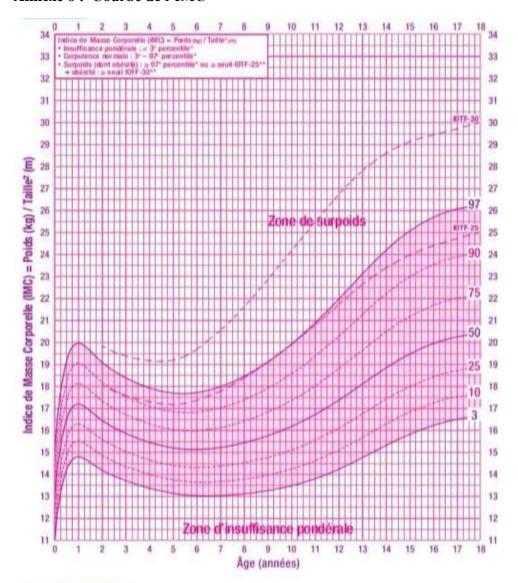
# Annexe 4: COBAS C311



# **Annexe 5 : Bandelette urinaire**



# Annexe 6: Courbe de l'IMC



#### Comprendre l'IMC

L'IMC (Indice de Masse Corporelle) est par définition une valeur numérique qui permet de connaître la corpulence d'un individu. Pour obtenir l'IMC d'un individu, il suffit de calculer le rapport entre son poids (en Kg) et sa taille (en m) au carré.

#### **RESUME**

<u>Justification</u>: la drépanocytose est une maladie génétique qui s'accompagne de plusieurs complications dont la néphropathie drépanocytaire en raison de son évolution inexorable vers l'insuffisance rénale à défaut de dépistage précoce et d'une prise en charge adéquate.

De nouvelles méthodes de dépistage beaucoup plus sensibles et spécifiques s'avèrent nécessaires dans le diagnostic précoce de la maladie rénale du drépanocytaire.

<u>**Objectif**</u>: Déterminer le rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant drépanocytaire.

<u>Matériel et méthodes</u>: l'urée, la créatinine, l'albumine, des échantillons de sang frais ont été utilisés chez 163 patients drépanocytaires puis leurs urines de miction ont été prélévées pour la détermination de la microalbuminurie par la méthode turbidimétrique par ailleurs le débit de filtration glomérulaire calculé par la formule Scharwtz. Chez des sujets témoins au nombre de 25, il a été aussi déterminé le DFG par la même formule.

<u>Résultats</u>: sur l'ensemble des patients drépanocytaires, 17,2% ont présenté une microalbuminurie. Par ailleurs une hyperfiltration a été retrouvé chez ces mêmes patients avec une moyenne de DFG égale à 239,85ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Les témoins ayant une moyenne de 120,42ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ceux-ci n'ont présenté aucune hyperfiltration.

<u>Conclusion</u>: l'utilisation du rapport A/C a démontré une atteinte rénale chez les patients drépanocytaires par la présence d'une microalbuminurie positive. En outre, une hyperfiltration (DFG> 140ml/min/1,73m²) a été mise en évidence chez ces mêmes patients. Ces résultats plaident en faveur de l'utilisation du rapport A/C comme un biomarqueur efficace pour dépister de facon précoce la néphropathie chez l'enfant drépanocytaire.

Mots clés : Valeurs- rapport A/C- enfant- drépanocytaire- Yopougon.