



N°

Année: 2019 – 2020

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

KOFFI N'SISSO AMANDINE LAURE

ETUDE DE LA REPERCUSSION DU TRAITEMENT A HYDROXYUREE PENDANT 12 MOIS SUR DES DREPANOCYTAIRES MAJEURS A ABIDJAN

COMPOSITION DU JURY:

Président : Monsieur AMARI ANTOINE SERGE, Professeur Titulaire
Directeur : Madame SAWADOGO DUNI, Professeur Titulaire
Assesseeurs : Monsieur OUATTARA MAHAMA, Maître de Conférences agrégé
Monsieur DEMBELE BAMORY, Maître de Conférences agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT
DE L'UFR 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

Secrétaire principal-adjoint

Madame OUATTARA Honorine

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

Mme AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

MM. AMARI Antoine Serge G.

Législation

AMIN N'Cho Christophe

Chimie Analytique

Mme 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
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
	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
Mme	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
Mmes	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
	COULIBALY Songuigama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	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 Denis 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. AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
BEDIAKON-GOKPE YA Mariette	Santé Publique
MM. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique et 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
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
TANOHO-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- <u>CHARGEES DE RECHERCHE</u>	
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.	AHOUSSE 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 SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	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
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
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 DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusèbe AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue ADIKO Aimé Cézaire KAMAGATE Tairatou YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle GBASSI Komenan Gildas AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé 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	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	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	Assistante

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
	TANOAH-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. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur N'GUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO-KOUASSI Awa	Maître-Assistante Maître-Assistant Assistante Attaché de Recherche Assistante Assistante Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold ADIKO N'dri Marcelline AKOUBET-OUAYOGODE Aminata ODOH Alida Edwige	Maître-Assistant Chargée de Recherche Assistante Assistante

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

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne AMICHIA Attoumou M. BROU N'Guessan Aimé DJADJI Ayoman Thierry Lenoir DOFFOU Oriadje Elisée KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant

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

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien DIAKITE Aissata KOUAKOU-SACKOU J.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé 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 Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	TIADE-TRA BI Marie Laure	Assistante

DEDICACES

Je dédie cette thèse.....

AU DIEU TOUT-PUISSANT, LE MEILLEUR CONSEILLER, LA SOURCE
DE MES RESSOURCES

*Merci mon DIEU de m'avoir donné les ressources nécessaires afin d'accomplir
ta vision. Merci PAPA pour cette grâce.*

Que ce travail soit pour la grande gloire de ton nom.

A MON SUPER PAPA KOFFI ABDON CHRISTIAN K.

*Mon héros, mon modèle, merci pour ton soutien, tes conseils, tes orientations et
tes prières durant ces années d'étude. Que le SEIGNEUR te bénisse et te fasse
la grâce de jouir des fruits de ta semence dont cette thèse.*

Je t'aime PAPA!

A MA MERVEILLEUSE MAMAN ZOUZOU AHOU PELAGIE

*Merci maman pour ton soutien tout le long de ces années d'étude, ton amour,
tes prières. Soit honorée de par ce travail qui t'est dédié. Que DIEU te bénisse.*

Je t'aime fort MAMAN!

A MA GRAND-MERE KANHOUN N'DRI CATHERINE

Merci pour ton amour et tes prières.

A MA TANTE ZOUZOU AHOU LOUISE

Je ne saurais comment te remercier pour ton soutien et tes prières.

Que Dieu ne cesse de te bénir.

A TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE

Merci pour toutes les bénédictions, tous les soutiens et encouragements tout le long de ce cursus. Que la miséricorde de Dieu soit sur vous.

A MON TRES CHER N'DRI GADEAU YVAN LANDRY

Merci pour ton soutien sans faille, tes conseils, tes prières. Tu as été présent à chaque étape de ce travail. Je prie que le SEIGNEUR te bénisse.

Merci mon coéquipier.

A MES AMIES

Esmel Meliane, Konan Linda, Amichia Marie-Alice

Merci pour votre soutien et vos prières. Que DIEU bénisse chaque compartiment de vos vies.

Merci pour tout.

A MES AMIS DE LA 36^{ème} PROMOTION L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Succès à chacun de nous.

A MON PARRAIN Dr N'CHO LEZIN

Merci pour tes conseils et ton soutien.

A DOCTEUR OTTCHOUMOU BETTINA

Merci grande sœur pour ta disponibilité, tes conseils et tes orientations. Que le Seigneur te comble de grâces.

A MES AINES DIOMANDE YVAN, OTTANGBA PAUL DESIRE

Merci pour vos conseils et soutiens.

AU PROFESSEUR SAWADOGO DUNI

Infiniment merci Professeur de m'avoir tenue la main tout le long de ce travail.

*Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos orientations et vos prières qui
aujourd'hui ont permis ce résultat.*

DIEU vous bénisse maman!

A DOCTEUR YAYO MIRELLE

*Merci pour votre disponibilité, votre amabilité, vos conseils. Que Dieu vous le
rende au centuple.*

A DOCTEUR ADJE

Merci pour votre disponibilité, vos orientations et conseils.

DIEU vous bénisse!

A TOUS LES MALADES DREPANOCYTAIRES

*Que les recherches aboutissent un jour à la mise au point d'un traitement qui
vous guérira définitivement de cette maladie. Merci pour votre collaboration, et
que DIEU vous accorde une longue vie.*

A tous le personnel du laboratoire du CHU de YOPOUGON avec à sa tête

Professeur DOSSO,

*A toute l'équipe du service d'hématologie clinique avec à sa tête le Professeur
SANOGO.*

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur AMARI SERGE ANTOINE

- Professeur Titulaire de législation pharmaceutique à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan
- Docteur en Droit Pharmaceutique de l'Université de Strasbourg (Thèse Unique, spécialité Droit Pharmaceutique)
- Titulaire du Master de Droit Communautaire et Réglementation Pharmaceutique (Université de Strasbourg)
- Titulaire de la Licence de Droit Privé à l'Université de Cocody
- Titulaire de la Maîtrise professionnalisée de santé publique à l'Université de Cocody
- Titulaire du Diplôme d'Etudes d'Etat Supérieures Spécialisées de contrôle de qualité des Médicaments, des aliments et des produits cosmétiques à l'Université de Cocody
- Sous-directeur de la Pharmacie et des laboratoires à la Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire
- Secrétaire général du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire

Cher Maître,

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail malgré vos lourdes responsabilités. Je vous remercie pour votre disponibilité.

Veillez trouver l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude pour votre confiance. Sachez que je suis fière et heureuse d'être comptée parmi vos élèves. J'espère que ce travail répondra à vos attentes.

Je prie que les bénédictions de l'Eternel Dieu de gloire ne tarissent jamais à l'endroit de votre famille et vous.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur SAWADOGO DUNI

- 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,
- Docteur en Pharmacie de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan,
- Biologiste des hôpitaux,
- Docteur en Biologie Cellulaire option Hématologie de l'Université de Navarre, Pampelune, Espagne,
- Chef de l'Unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon,
- Membre nommé du Conseil National de l'ordre des pharmaciens. Section 3,
- 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 Hematological Oncology (SOHO).

Cher Maître,

Nous vous sommes reconnaissants pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Notre admiration pour vous est d'autant plus grande que vous savez associer vos responsabilités administratives et celles d'enseignant.

Vous avez initié ce travail pour lequel vous n'avez ménagé ni vos efforts, ni votre temps.

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- Pharmacien, Maître de Conférences Agrégé de Chimie Thérapeutique ;
- Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I;
- Directeur Adjoint de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire (DPML) ;
- Pharmacien-inspecteur des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques des médicaments à usage humain ;
- Président du Groupe Technique de Travail pour l'élaboration des outils de bonnes pratiques de fabrication et d'inspection de la CEDEAO ;
- Membre du Comité technique consultatif de la Cellule pour l'Harmonisation de la Réglementation et la Coopération Pharmaceutique de l'UEMOA ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;
- Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France) ;
- Président de la Société savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;
- Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire ;
- Lauréat du Prix d'Excellence 2018, 2^{ème} Prix du meilleur cadre supérieur de la santé ;
- Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé de Côte d'Ivoire.

Cher Maître,

C'est avec un immense honneur et une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.

Que Dieu vous bénisse cher Maître.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur DEMBELE BAMORY

- Maître de Conférences Agrégé au département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie UFR SPB ;
- Vice-doyen chargé de la recherche ;
- Docteur de l'Université de Paris XI, Option immunologie ;
- Titulaire d'un Diplôme d'Université en Transfusion Sanguine de Paris VI ;
- Pharmacien Biologiste, Chef du laboratoire du Centre National de Transfusion Sanguine de Côte d'Ivoire ;
- Ancien Interne des Hôpitaux ;
- Membre de la Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie ; Oncologie et Transfusion Sanguine (SIHIO-TS) ;
- Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI);
- Membre de la Société Américaine de Microbiologie (ASM).

Cher Maître,

Nous avons été particulièrement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Permettez-nous, Cher Maître, de vous remercier et de vous exprimer notre gratitude.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XXVII
LISTE DES FIGURES	XXVIII
LISTE DES TABLEAUX	XXX
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE	6
CHAPITRE I: LA DREPANOCYTOSE	7
I.DÉFINITION	8
II.HISTORIQUE.....	9
III.ÉPIDÉMIOLOGIE	10
IV.PHYSIOPATHOLOGIE	15
V.ASPECTS CLINIQUES DE LA DRÉPANOCYTOSE	21
VI.DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	25
CHAPITRE II: HYDROXYUREE	35
I.PRESENTATION	36
II.ASPECTS PHARMACOTHERAPEUTIQUES.....	37
III.ASPECTS THERAPEUTIQUES	40
DEUXIEME PARTIE: ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.....	43
CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES	44
I.TYPE, CADRE ET DUREE DE L'ETUDE	45
II.PATIENTS.....	45
III.MATÉRIEL	46
IV.MÉTHODES	50
CHAPITRE II: RESULTATS	61
CHAPITRE III: DISCUSSION.....	80
CONCLUSION	91
SUGGESTIONS ET RECOMMANDATIONS.....	94
REFERENCES.....	96
ANNEXES	116

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: Acide Aminé
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
ARN	: Acide Ribonucléique
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine
CHU	: Centre Hospitalier et Universitaire
CI	: Côte d'Ivoire
CVO	: Crise Vaso-Occlusive
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra-Acétique
e.t	: écart type
GB	: Globule Blanc
Glu	: Acide Glutamique
GR	: Globule Rouge
Hb	: Hémoglobine
HU	: Hydroxyurée
LY	: Lymphocyte
M	: Monocyte
m	: moyenne
Max	: Maximum
Min	: Minimun
PNE	: Polynucléaire Eosinophile
PNN	: Polynucléaire Neutrophile
TCMH	: Teneur Corpusculaire Moyenne en l'Hémoglobine
Val	: Valine
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Vue microscopique d'un globule rouge falciformé (A) et d'un globule rouge normal (B) selon Marieb et Katja	9
Figure 2: Répartition de l'Hb S dans le monde selon Kéclard et <i>al.</i>	11
Figure 3: Mode de transmission autosomique récessif. Risque de transmission d'un Syndrome Majeur Drépanocytaire	12
Figure 4: Schéma simplifié des globules rouges normaux et drépanocytaires, de leurs génotypes et des résultats des hémogrammes correspondants selon Gaudré	14
Figure 5: Déformation du globule rouge drépanocytaire.....	17
Figure 6: Drépanocytes observés au microscope électronique selon Tharaux	17
Figure 7 : Schéma du cercle vicieux de la drépanocytose selon Elion	18
Figure 8: Vaso-occlusion chez le drépanocytaire selon Kaul et Nagel	20
Figure 9: Mécanisme d'adhérence du globule rouge à l'endothélium de la microvasculature dans la maladie drépanocytose selon Elion et Labie	20
Figure 10: Résultats du test d'Emmel	26
Figure 11: Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, position des principaux variants selon Oliver	27
Figure 12: Hydréa 500 mg Capsule	36
Figure 13: Mécanismes d'action de l'hydroxyurée dans l'anémie falciforme	38
Figure 14: Hématies avant et après la prise de l'hydroxyurée	39
Figure 15: Automate de Numération Sysmex-XT 2000i.....	46
Figure16 : Chaîne d'électrophorèse	47
Figure 17: Principe de mesure de l'hydrofocalisation	54
Figure 18: Principe de mesure de l'hémoglobine par spectrophotométrie	55

Figure 19: Principe de mesure de la cytométrie en flux selon Hill	56
Figure 20: Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin selon Balédent et Girot	59
Figure 21 : Patients sélectionnés	62
Figure 22: Répartition des patients selon le profil électrophorétique.....	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Valeurs normales des hémoglobines humaines selon Balédent et Girot ...	28
Tableau II: Chronogramme des examens cliniques et biologiques	52
Tableau III: Valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes hématimétriques selon Inwoley et Duployez N	57
Tableau IV: Formule leucocytaire. Valeurs relatives et absolues selon Bernar et coll.....	58
Tableau V : Répartition des enfants selon l'âge, le sexe, le niveau d'étude et le lieu d'habitation	64
Tableau VI: Données socio démographiques concernant la famille	65
Tableau VII : Description des circonstances de découverte de la drépanocytose	66
Tableau VIII : Présentation des Complications relevées à l'inclusion	67
Tableau IX : Description des critères de mauvais pronostic	68
Tableau X a : Evolution du poids des enfants de M0 à M12	69
Tableau X b: Comparaison des poids moyen des patients selon les différents mois .	69
Tableau XI: Description des différents médicaments pendant les 6 premiers mois de traitement	70
Tableau XII: Description des effets bénéfiques observés pendant les 6 premiers mois de traitement.....	70
Tableau XIII: Description des évènements indésirables observés au cours du Traitement de M0 à M12	71
Tableau XIVa : Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques de l'ensemble des 51 patients	72
Tableau XIVb : Comparaison des valeurs des différentes fractions hémoglobiniques de l'ensemble des patients selon les différents mois	73
Tableau XVa: Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques des 10 patients SFA ₂ selon les différents mois.....	73
Tableau XVIa: Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques des 41 patients SSFA ₂	74
Tableau XVI b: Comparaison des différentes fractions hémoglobiniques des patients SSFA ₂ selon les différents mois	75
Tableau XVIIa : Valeurs des différents paramètres de la numération globulaire.....	76

Tableau XVIIIb : Comparaison des différents paramètres de la numération globulaire selon les différents mois.....	77
Tableau XVIIIa : Valeurs absolues des différentes sous-populations leucocytaires..	78
Tableau XVIIIb : Comparaison des valeurs absolues des différentes sous- populations leucocytaire selon les différents mois	79

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique de la structure de l'hémoglobine (Hb) caractérisée par la substitution de l'acide glutamique (Glu) en position 6 sur la chaîne beta du chromosome 11 par la valine (Val) ; ce qui aboutit à la synthèse d'une Hb anormale S (Hb S). C'est une affection dont la transmission se fait selon le mode autosomique récessif [13].

Il s'agit d'une affection cosmopolite caractérisée par sa grande fréquence. [12, 31]. En effet, c'est la maladie génétique la plus fréquente au monde avec notamment une forte prévalence dans les populations mélanomes [31, 68]. Elle concerne plus de 50 millions de personnes dont 38 millions en Afrique subsaharienne [31]. En Afrique, 500 000 enfants naissent avec la drépanocytose dont 60% à 80% meurent avant l'âge de 5 ans à défaut de dépistage précoce et d'une prise en charge adéquate [31].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 5% de personnes seraient atteintes dans le monde [65]. Cette hémoglobinopathie est retrouvée dans toute l'Afrique noire et constitue un véritable problème de santé publique dans certains pays comme la Côte d'Ivoire où l'on enregistre une prévalence de 14% [68].

La drépanocytose existe sous plusieurs formes:

- Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent trois formes génétiques principales: homozygoties SS_{FA2} , hétérozygoties composites SC et formes thalassémiques SFA_2 et $SAFA_2$. Les formes les plus sévères sont les homozygoties SS_{FA2} ainsi que les S/β^0 thalassémies;
- la forme mineure ou trait drépanocytaire (AS) qui est la forme asymptomatique.

La physiopathologie de cette maladie est caractérisée par la polymérisation en situation désoxygénée de l'Hb S qui conduit à la déformation du globule rouge (GR) en faucilles : c'est le phénomène de falciformation. Cette

falciformation rigidifie et lèse le globule rouge réduisant ainsi sa durée de vie normalement de 120 jours.

Les conséquences immédiates sont les crises vaso-occlusives caractérisées par la douleur et à long terme l'anémie et les infections multiples. Les infections qui émaillent de manière fréquente l'évolution de la maladie mettent en jeu le pronostic vital des enfants qui présentent un syndrome drépanocytaire majeur dans nos pays à ressources limitées [34, 92].

La drépanocytose est une maladie chronique dont la prise en charge se fait toute la vie et vise à améliorer la qualité de vie du malade. Les traitements utilisés ont pour la plupart une action symptomatique [33]. Ils permettent de réduire la douleur, combattre les facteurs déclenchant de la crise et de prévenir les complications aiguës et chroniques [65]. Le traitement symptomatique conventionnel est essentiel. Il est constitué d'une prise en charge médicamenteuse qui comprend des antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, vasodilatateurs, transfusions sanguines associées à des conseils hygiéno-diététiques [82].

Les seuls traitements curatifs sont la greffe de cellules souches hématopoïétiques [78] et la thérapie génique [80]. Cependant, la greffe étant coûteuse et difficilement accessible aux populations africaines [28], le regard est plus porté sur d'autres stratégies mises en place. L'une d'entre elle s'appuie sur la production l'Hb fœtale (Hb F) diluant inerte et réduit les crises vaso-occlusives [12, 73].

L'hydroxyurée (HU) est une molécule qui permet la réactivation de la synthèse de Hb F et la diminution de la fréquence des crises douloureuses [94]. Le traitement de fond par l'HU, traitement pris sur une longue période, de manière préventive reste une alternative efficace. Ce traitement permet de diminuer la fréquence des crises douloureuses et augmente l'espérance de vie

[41]. En effet, aux Etats-Unis et en France, cette molécule est utilisée depuis une vingtaine d'année avec des résultats satisfaisants **[19, 95]**.

Ce traitement a permis l'amélioration de la qualité de vie des patients, la diminution du nombre de transfusion et de crises vaso-occlusives **[41]**.

Dans d'autres pays africains tels que la République Démocratique du Congo et l'Angola, certains drépanocytaires sont déjà traités par l'HU **[94]** ; d'où la nécessité de faire cette étude princeps dans les réalités ivoiriennes.

En Côte d'Ivoire, l'usage de l'HU reste limité à cause des revenus faibles de la population, sa non disponibilité à grande échelle mais aussi à cause de la réticence initiale des praticiens pour son utilisation. Au regard de tout cela, la fondation LYA met en place le projet papillon qui a pour but de contribuer à une meilleure prise en charge de la drépanocytose dans ses formes anémiques en Côte d'Ivoire entre autres en mettant à la disposition des patients de l'HU.

Notre étude avait pour objectif principal:

- Etudier le profil épidémiologique clinique et hématologique des patients drépanocytaires majeurs sous hydroxyurée sur une durée de 12 mois.

Objectifs spécifiques:

- Résumer les principales caractéristiques socio démographiques
- Indiquer les manifestations cliniques avant et après la prise d'hydroxyurée
- Décrire les modifications des fractions hémoglobiniques lors de l'utilisation de l'hydroxyurée
- Analyser les variations des paramètres de l'hémogramme lors de l'utilisation de l'hydroxyurée.

Pour atteindre ces objectifs, le présent travail comportera deux grandes parties.

La première sera consacrée à la revue de la littérature composée d'un chapitre sur la drépanocytose ainsi qu'un autre portant sur la monographie de l'HU.

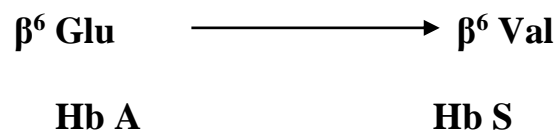
La deuxième partie traitera de l'étude expérimentale qui décrira la méthodologie adoptée, les résultats obtenus, les commentaires qu'ils ont suscités ainsi que les perspectives qui se dégagent.

PREMIERE PARTIE:
REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I: LA DREPANOCYTOSE

I. DÉFINITION

La drépanocytose est une maladie héréditaire du GR à transmission autosomique récessive due à une mutation unique et ponctuelle, du gène β globine situé sur le chromosome 11 [79]. Il s'agit d'une anomalie de structure de l'Hb dans laquelle le Glu en position 6 sur la chaîne β est remplacé par une Val. Cette anomalie aboutit à la formation d'une Hb S [53, 82].



Dans cette maladie, cinq phénotypes sont fréquemment rencontrés:

- la drépanocytose homozygote: Hb SS_{FA₂};
- la drépanocytose double hétérozygote: Hb SC;
- la bêta thalasso drépanocytose avec deux formes:
 - ❖ la β^0 thalasso drépanocytose: Hb SF_{FA₂}
 - ❖ la β^+ thalasso drépanocytose: Hb SA_{FA₂}
- la drépanocytose double hétérozygote simple ou trait drépanocytaire: Hb AS.

Ces cinq phénotypes déterminent trois formes de drépanocytose:

- les formes majeures anémiques avec deux types d'Hb: SS_{FA₂} et SF_{FA₂};
- les formes majeures non anémiques avec deux types d'Hb: SC et SA_{FA₂};
- la forme asymptomatique: AS.

II. HISTORIQUE

La drépanocytose n'a été identifiée qu'au début du XX^{ème} siècle. C'est en 1910 que la maladie fut découverte chez un étudiant Jamaïcain J B Herrick, par la présence d'hématies déformées en faucilles. Cette caractéristique donnera à la maladie le nom d'anémie à cellules falciformes [44].

En 1917, Emmel [38] découvre la falciformation *in vitro* des sujets drépanocytaires (Figure 1) mais aussi des sujets cliniquement sains. Il conclut à l'existence de deux formes de la maladie, inaugurant ainsi son histoire génétique.



Figure 1: Vue microscopique d'un globule rouge falciformé (A) et d'un globule rouge normal (B) selon Marieb et Katja [61]

En 1927, Hahn et Gillepsie [45] montrent que la déformation en faucilles des hématies est en rapport avec la désoxygénation de l'Hb.

En 1933, Diggs [30] précise la notion de deux états cliniques différents: celui des malades (état grave et anémique) et celui de leurs parents (le plus souvent asymptomatique).

En 1947, Neel [69] puis en 1949, Beet [9] traduisent ces manifestations cliniques comme étant les formes homozygotes et hétérozygotes d'une même anomalie transmise selon les lois mendéliennes.

En 1949, Pauling L et *al.* [77] découvrent l'anomalie de la migration électrophorétique de l'Hb S.

En 1956, le Britannique Vernon Ingram montre que la drépanocytose est due à un remplacement d'un acide aminé (AA) dans l'Hb normale, notamment la substitution d'un Glu par une Val sur la chaîne β de la globine. C'était la première fois qu'il était prouvé que les gènes déterminaient la nature de chaque AA dans une protéine. Cette découverte d'Ingram fera de la drépanocytose le premier exemple démontré de maladie héréditaire [48].

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

III.1. Fréquence et répartition géographique

La drépanocytose est très répandue dans la race noire. Elle est considérée comme l'hémoglobinopathie la plus fréquente et concerne des millions de familles porteurs de traits drépanocytaires dans plusieurs dizaines de pays dans le monde. C'est un problème de santé publique [82].

Les fréquences les plus élevées s'observent dans une zone géographique située entre le 15^{ème} parallèle de latitude Nord et le 20^{ème} parallèle de latitude Sud [42]. Cette zone qui barre en écharpe le continent africain est dénommée « ceinture sicklémique » de Lehmann (figure 2). Les régions de plus hautes fréquences se répartissent en deux grands foyers :

- Les foyers originels: l'Afrique noire, l'Inde et la péninsule arabique avec notamment le Yémen;
- Les foyers secondaires: ce sont les régions où la maladie est apparue par le fait des mouvements migratoires. Il s'agit des Amériques avec la communauté noire des Etats-Unis d'Amérique, du Brésil et des Antilles mais aussi de l'Europe avec la Grèce, l'Italie, la Turquie, l'Albanie et la péninsule Ibérique [85].

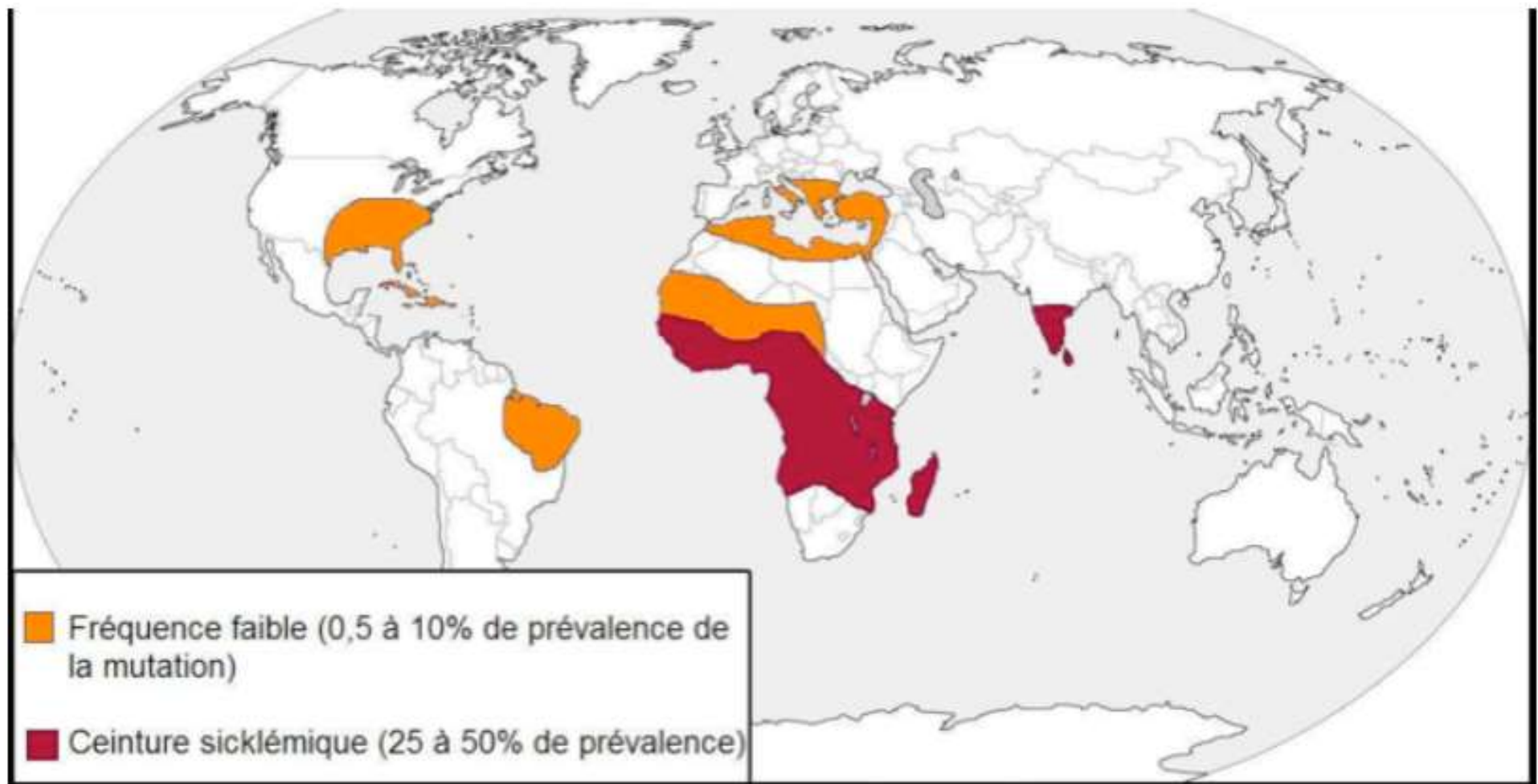


Figure 2: Répartition de l'Hb S dans le monde selon Kéclard et *al.* [52]

En Côte d'Ivoire (CI), on note une fréquence de 14% de la population porteuse d'Hb S [83] variable d'une région à une autre [32].

III.2. Mode de transmission

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive, l'allèle S étant l'allèle malade et l'allèle A étant sain. Cette mutation est responsable de la formation d'une protéine d'Hb anormale appelée Hb S [56]. Il est donc possible de prévoir le risque d'atteinte des enfants en fonction du génotype des parents: Pour qu'un enfant soit malade, il faut que les deux parents soient transmetteurs, c'est-à-dire porteurs du gène de la drépanocytose.

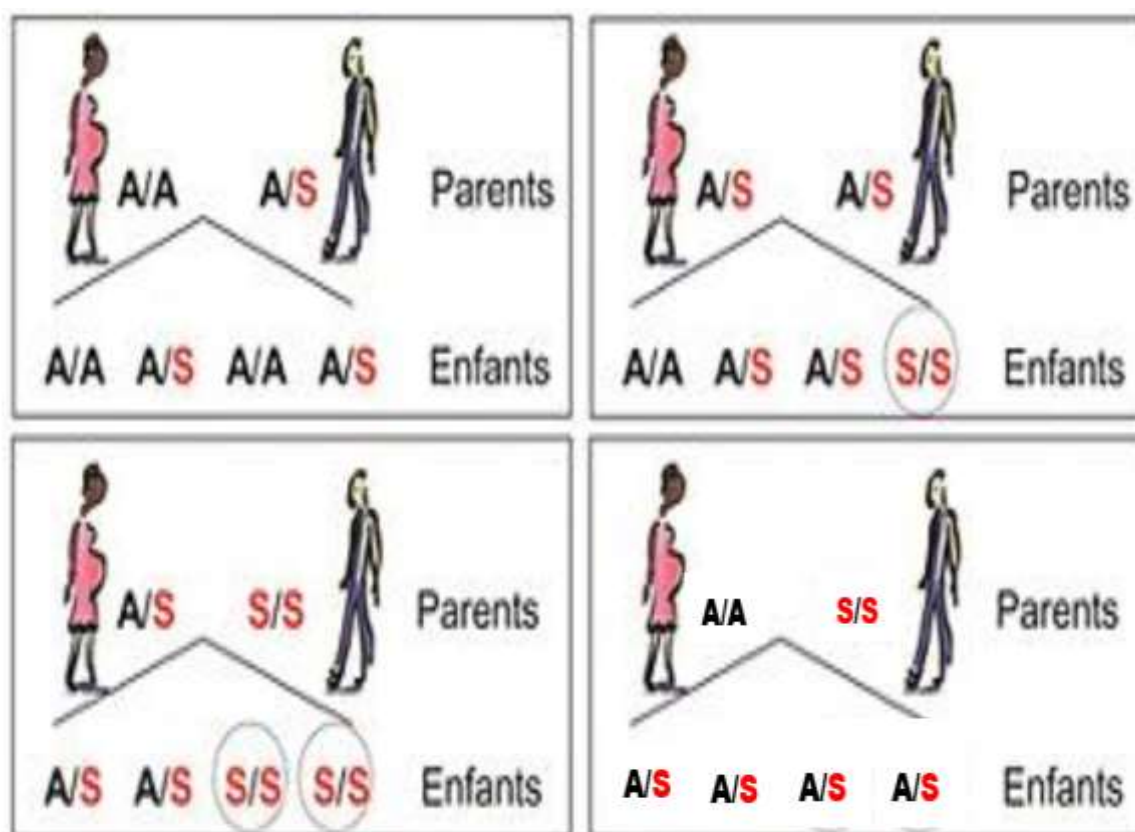


Figure 3: Mode de transmission autosomique récessif. Risque de transmission d'un Syndrome Majeur Drépanocytaire [66]

Si les deux parents ne sont porteurs d'aucun gène (AA/AA), le risque est nul : les enfants seront AA.

Si l'un des parents est hétérozygote AS et l'autre parent normal (AS/AA), le risque de transmission du gène est de 50% : les enfants porteurs étant alors tous hétérozygotes AS.

Si les deux parents sont hétérozygotes (AS/AS), le risque de transmission du gène est de 75% (risque AS = 50% et risque SS = 25%)

Si l'un des parents est normal AA et l'autre homozygote SS (AA/SS), le risque de transmission est de 100% : tous les enfants seront AS.

Si l'un des parents est hétérozygote et l'autre parent homozygote (AS/SS), le risque de transmission du gène est de 100% (risque SS = 50% et risque AS = 50%).

Si les deux parents sont homozygotes (SS/SS), le risque de transmission est de 100% : tous les enfants seront homozygotes SS [5].

La figure 4 présente le statut hémoglobinique des enfants en fonction des génotypes parentaux et du chromosome 11 [40].

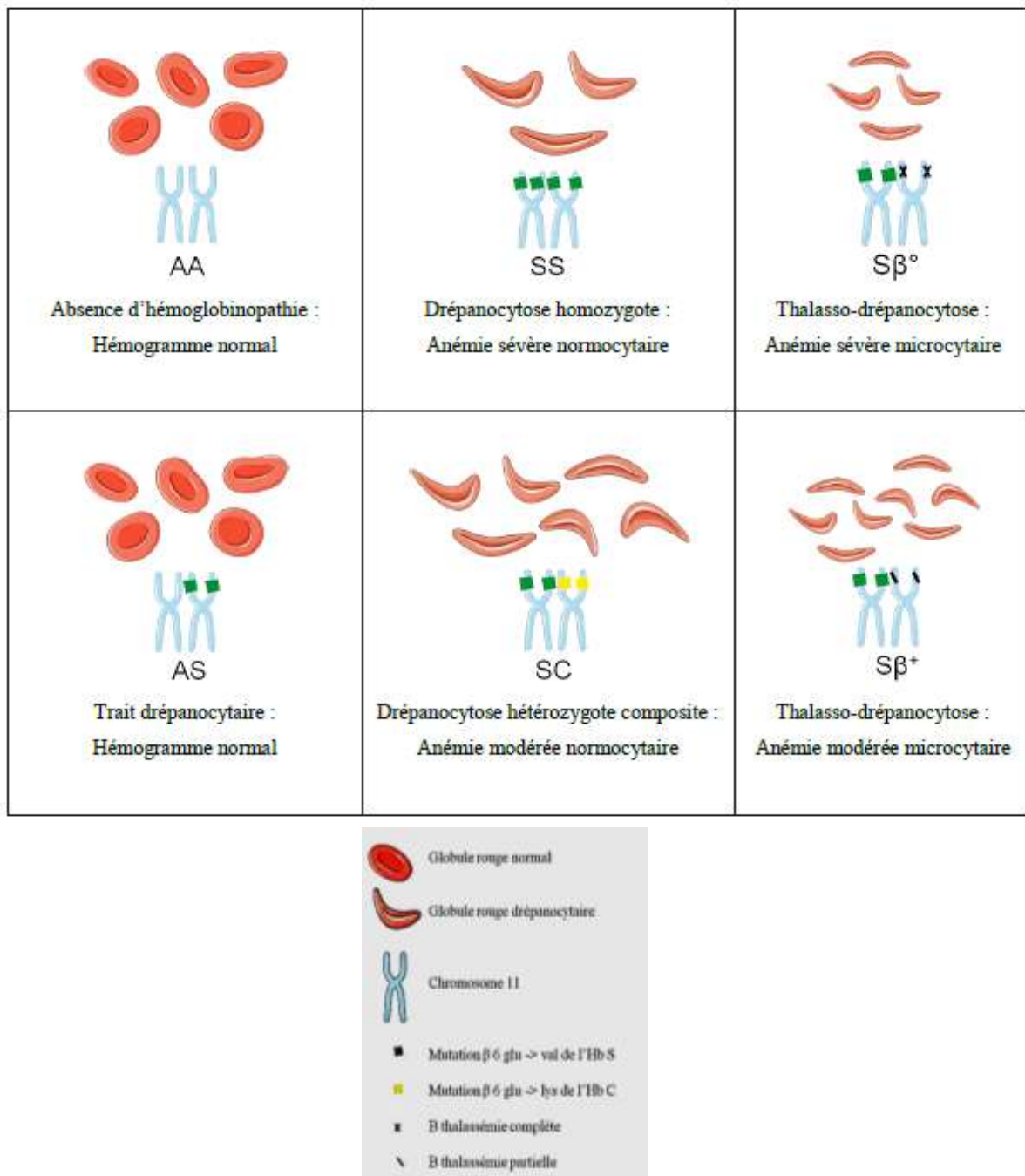


Figure 4: Schéma simplifié des globules rouges normaux et drépanocytaires, de leurs génotypes et des résultats des héogrammes correspondants selon Gaudré [40]

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

La mutation génétique observée dans la drépanocytose va induire deux phénomènes à savoir la polymérisation-gélification et la falciformation.

IV.1. Polymérisation-gélification

L'Hb S oxygénée est aussi soluble que l'Hb A. Mais la désoxygénation provoque au niveau de l'Hb S des modifications structurales qui rendent compte de la diminution de la solubilité et la polymérisation. Ces diminutions conduisent à la formation d'un gel pseudo cristallinien par molécule de désoxy-Hb S [43]. Cette gélification de l'Hb S désoxygénée est réversible. La polymérisation des molécules de désoxy-Hb S conduit à la formation de longs filaments tactoïdes de polymères associés en chaînes de structure hélicoïdale [20].

Des études *in vitro* ont montré que la formation du gel n'était pas un phénomène instantané. La gélification est précédée d'une période de latence qui varie de la microseconde à plusieurs minutes [43]. La durée de ce phénomène dépend de tous les facteurs physico-chimiques qui stabilisent la structure désoxygénée.

La polymérisation est favorisée par plusieurs facteurs [20, 43, 77] :

- le froid humide, source de vasoconstriction,
- l'effort physique intense et prolongé,
- la haute altitude qui provoque la baisse de la pression en oxygène,
- la fièvre quelle qu'en soit la cause,
- la déshydratation,
- les infections surtout bactériennes,
- la grossesse susceptible d'augmenter le risque de l'éclampsie,

- les facteurs iatrogènes tels que les anesthésiques généraux, les diurétiques et vasoconstricteurs.

La gélification peut être favorisée par des hémoglobines anormales que sont les Hb C, O Arabe, E Lepore et C Ziguinchor.

IV.2. Falciformation

La polymérisation entraîne une diminution extrême de la déformabilité des hématies. Initialement réversible, elle cesse de l'être au bout de quelques cycles de polymérisation / dépolymérisation et entraîne alors une falciformation des hématies [2]. Cette falciformation correspond à la déformation morphologique des hématies suite à des lésions de la membrane érythrocytaire, en « faucilles » ou en « croissant de lune » appelées drépanocytes «irréversiblement falciformes» [42] (Figures 5 et 6). Le GR déformé en faucille a deux particularités:

- Il a perdu d'une part, ses propriétés de déformabilité et d'élasticité, qui lui permettent de passer au travers des petits vaisseaux de l'organisme et sera alors détruit; ce qui explique l'anémie hémolytique. Sa durée de vie de 120 jours pour une hématie normale, passe alors de quelques heures à 10 jours [43] ;
- D'autre part, il augmente la viscosité du sang, qui s'écoule mal dans certains organes, ce qui est à l'origine des complications vaso-occlusives de la drépanocytose [43].

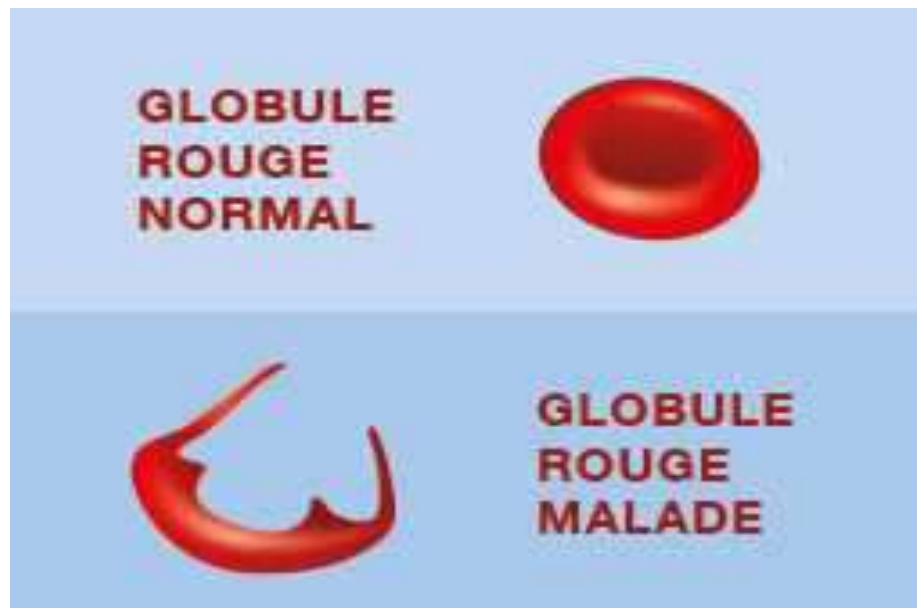


Figure 5: Déformation du globule rouge drépanocytaire

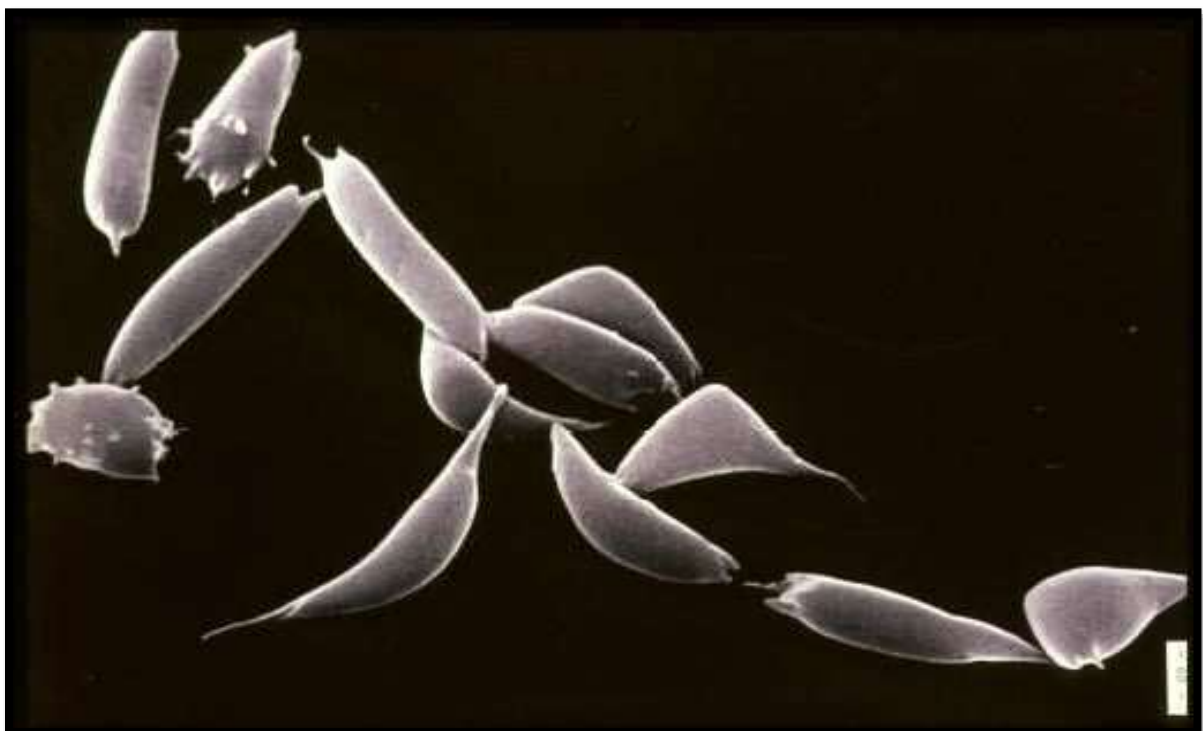


Figure 6: Drépanocytes observés au microscope électronique selon Tharaux [83]

IV.2.1. Facteurs influençant la falciformation

La vitesse et le degré de falciformation dépendent de 3 facteurs indépendants, à savoir la nature des Hb éventuellement présentes en association avec l'Hb S, l'intensité de la désoxygénation globulaire et la concentration intracellulaire en Hb S. Les facteurs inhibant la gélification et la falciformation sont l'oxygénation, l'alcalinisation du milieu ambiant, certaines Hb F, D et l'alpha thalassémie (Figure 7).

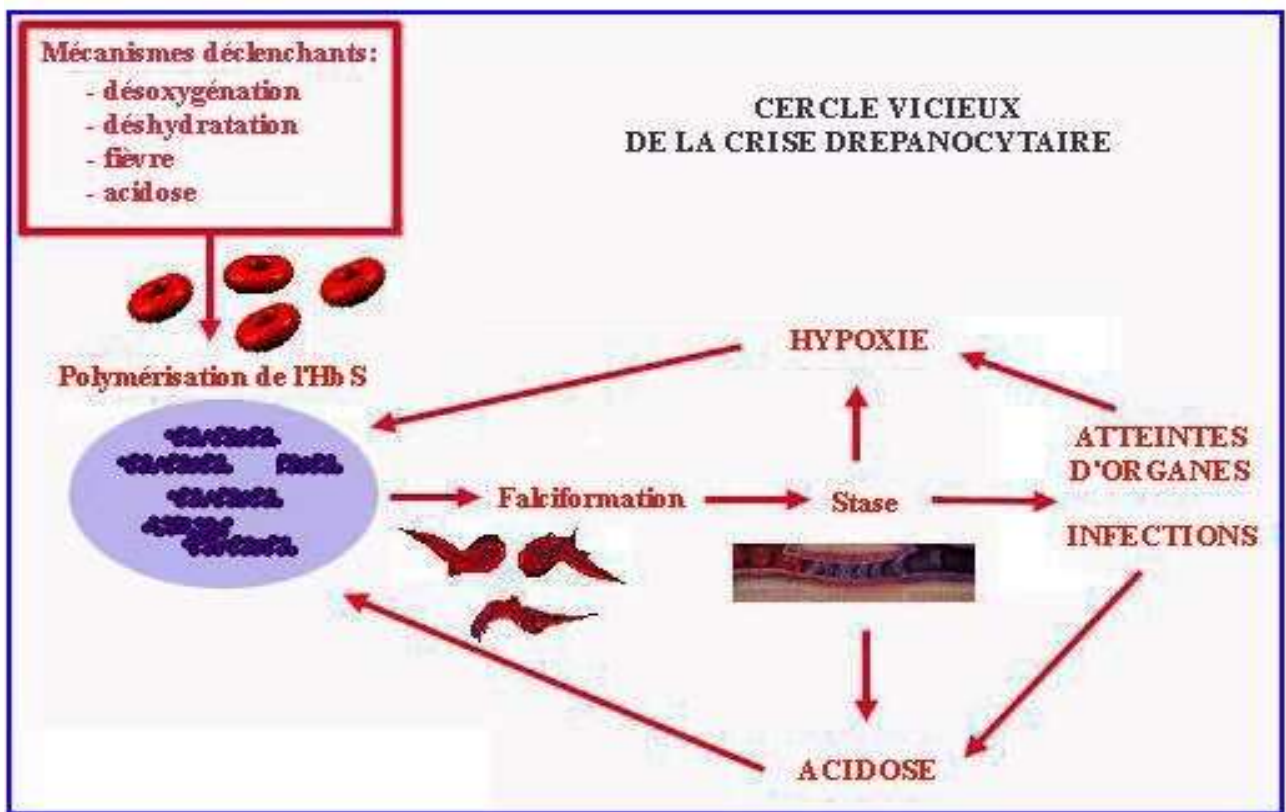


Figure 7 : Schéma du cercle vicieux de la drépanocytose selon Elion [37]

IV.2.2. Conséquences de la falciformation

La falciformation a deux conséquences majeures: l'occlusion des petits vaisseaux et l'hémolyse.

L'occlusion des petits vaisseaux: les hématies falciformes ayant perdu leur déformabilité vont obstruer la lumière vasculaire. Cela entraîne une vaso-occlusion qui aboutit à une ischémie se traduisant cliniquement par la douleur (Figure 8). Ce risque est plus important dans les tissus qui ont une seule branche de vascularisation et dans la moelle osseuse. Les organes qui fonctionnent à bas PO_2 sont plus exposés: rate, rétine, médullaire rénale, muscle en exercice [2].

L'hémolyse pathologique intra-tissulaire: elle est liée à la phagocytose et à la destruction des hématies par les cellules macrophagiques de la rate où les GR falciformes vont séjourner longtemps du fait de la vaso-occlusion.

Au niveau moléculaire, la falciformation entraîne d'autres phénomènes pathologiques parmi lesquels nous pouvons citer:

- la déshydratation cellulaires. Les GR vont se déshydrater entraînant la perte d'eau, de potassium et de chlore ;
- l'adhésion. D'un côté, les érythrocytes produisent des molécules d'adhésion dont cinq sont les plus importantes à savoir « $\alpha_4 \beta_1$ -leukocyte integrin», la «very late antigen», l'«integrin-associated proteins», la «basal cell adhesion molecule» et le «Landsteiner Wiener antigen» (Figure 9) [52]. D'un autre côté, l'hypoxie induit la libération de cytokines et d'endothéline-1 qui est un puissant vasoconstricteur, ce qui augmente l'expression du Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1) ;
- la réduction du monoxyde d'azote (NO). En situation normale, le NO inhibe la production d'endothéline-1 et l'expression de VCAM-1.

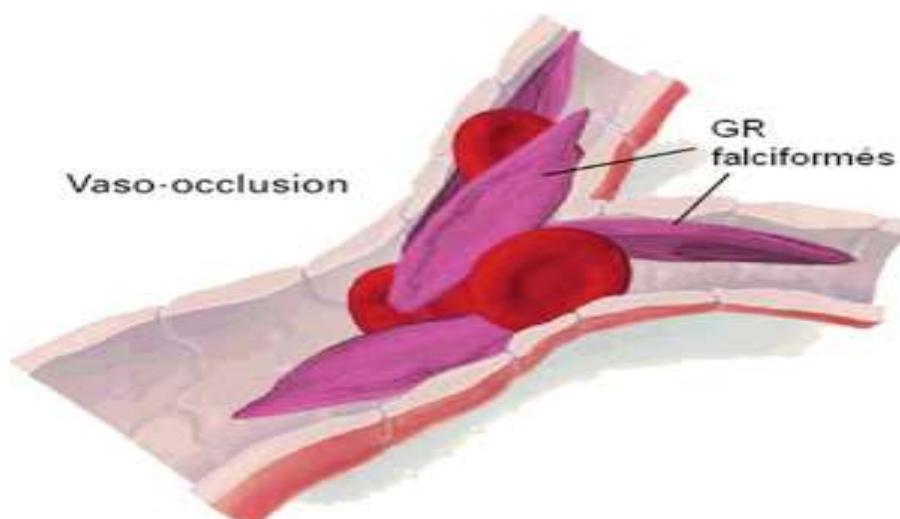


Figure 8: Vaso-occlusion chez le drépanocytaire selon Kaul et Nagel [87]

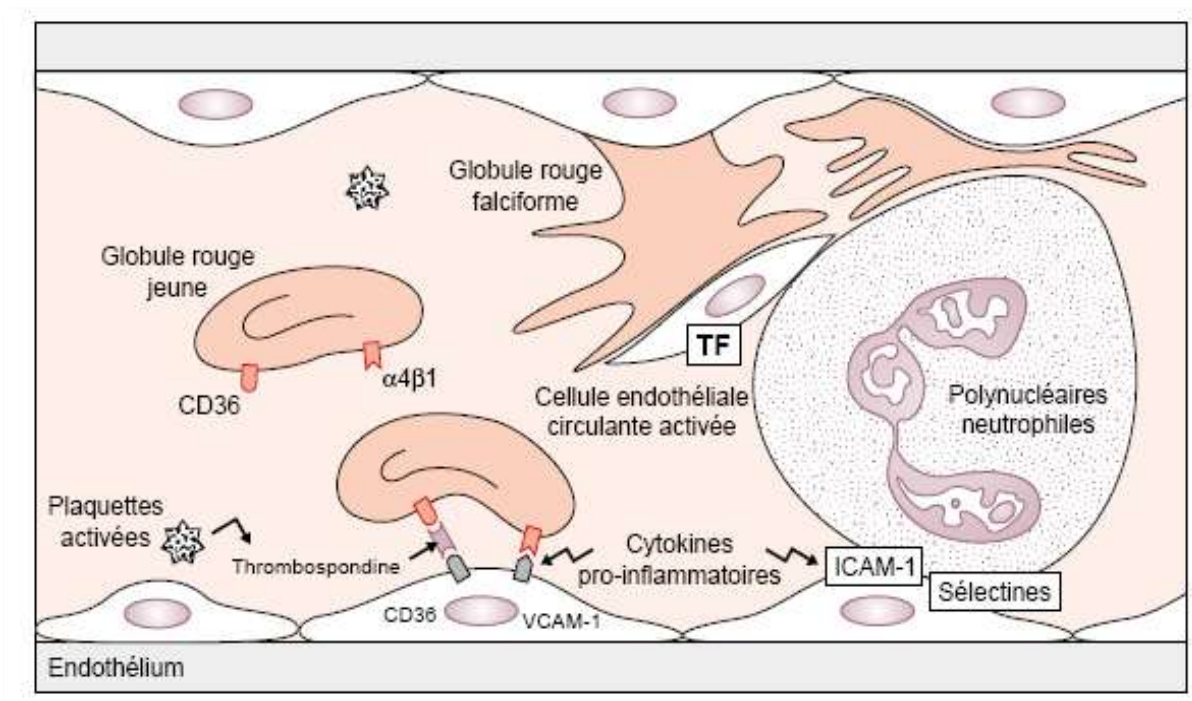


Figure 9: Mécanisme d'adhérence du globule rouge à l'endothélium de la microvasculature dans la maladie drépanocytose selon Elion et Labie [37]

V. ASPECTS CLINIQUES DE LA DRÉPANOCYTOSE

Il existe plusieurs formes cliniques de la drépanocytose. Nous prendrons comme modèle de description des formes sévères, la drépanocytose homozygote SSFA₂ et SFA₂ ou β° thalasso drépanocytose.

V.1. La drépanocytose homozygote SSFA₂

Dans cette forme, les premiers signes débutent aux alentours de 6 mois avec la baisse de l'Hb F. Ces signes peuvent être regroupés en deux phases: la phase inter critique permanente et la crise aiguë vaso-occlusive (CVO) épisodique [42].

V.1.1.Phase inter critique

Elle correspond à un tableau d'anémie hémolytique chronique avec la triade de Chauffard constituée par une anémie, un ictère ou subictère et une splénomégalie. Le malade présente aussi une asthénie et une dyspnée d'effort. Il peut y avoir une éventuelle hépatomégalie liée à l'intense activité érythrophagocytaire.

V.1.2.Crises

Ce sont des crises douloureuses qui émaillent la vie du drépanocytaire. Elles sont la conséquence de l'occlusion des petits vaisseaux par les agglutinats de drépanocytes.

Les crises remontent à l'enfance autour de six mois. La douleur dure d'un à plusieurs jours avec une moyenne de 6 jours. Qu'elle soit traitée ou non, la douleur disparaît au bout de 10 jours [10].

Le malade est dans une période d'accalmie relative qui sera interrompue au bout d'un temps variable par une nouvelle crise. Cette répétition de la douleur est caractéristique de la drépanocytose.

Le siège de la douleur varie selon l'âge. Chez le nourrisson, la douleur intéresse les extrémités des membres: c'est "le syndrome pieds-mains". Les pieds et les mains sont déformés symétriquement par des tuméfactions inflammatoires chaudes, douloureuses. Chez le petit enfant, il s'agit surtout des douleurs abdominales. Par contre chez le grand enfant et l'adulte, ce sont des douleurs ostéo-articulaires localisées aux membres, au rachis, au thorax ou au bassin [42].

V.1.3. Évolution

L'évolution de la maladie est émaillée de multiples complications qui peuvent être classées en trois groupes: anémiques, infectieuses et ischémiques.

V.1.3.1. Complications anémiques

Les complications anémiques peuvent être aiguës ou chroniques.

✓ Les complications anémiques aiguës:

Elles comprennent les crises hémolytiques sévères ou crises d'hyperhémolyse donnant un tableau d'anémie hémolytique aiguë, avec une accentuation de la pâleur conjonctivale et de l'ictère. Elles s'accompagnent d'une splénomégalie marquée et de crises de séquestration splénique. Les crises de séquestration splénique se traduisent par une aggravation brutale de l'anémie avec hypertrophie soudaine de la rate qui devient douloureuse. Cette situation fréquente chez les enfants de 6 mois à 3 ans est préoccupante car peut entraîner la mort [32, 93].

✓ Les complications anémiques chroniques comprennent :

Les crises érythroblastopéniques correspondent à une aplasie médullaire aiguë dont l'évolution peut être fatale ou progressivement favorable. L'absence d'érythroblastose et le taux très faible des réticulocytes permettent d'évoquer le diagnostic. Il y a trois types de complications chroniques à savoir:

- Le cœur anémique : Il s'agit d'un cœur hypertrophié tachycardique avec un souffle systolique à l'auscultation. Il résulte de l'adaptation du système circulatoire à la diminution de la capacité de transport de l'oxygène;
- La lithiase biliaire [8, 76]: l'hyper hémolyse chronique en est responsable. Elle reste longtemps asymptomatique mais source potentielle de colique hépatique, de cholestase;
- Les ulcères de jambes: ils sont fréquents et récidivants chez l'adulte.

V.1.3.2. Complications ischémiques ou complications par occlusion

Ces complications concernent plusieurs organes:

- L'œil: il peut avoir un décollement de la rétine, des hémorragies rétinienne et une cécité [93];
- Les os: il s'agit de nécroses osseuses et aseptiques appelées ostéonécroses aseptiques qui siègent préférentiellement dans les régions mal irriguées telles que les têtes fémorales et humérales. Elles se manifestent par la persistance de la douleur et une boiterie, une incapacité fonctionnelle totale des membres notamment des membres inférieurs concernés le plus souvent et rarement les membres supérieurs [93];
- L'appareil génital: un priapisme peut être observé. Il s'agit d'une occlusion des corps caverneux qui provoque une érection spontanée, persistante et douloureuse, sans lien avec l'activité sexuelle. Le risque est la possibilité d'avoir une impuissance secondaire [36];
- Les reins: l'atteinte rénale est caractérisée par une hypothénurie et des hématuries [96];
- La rate: l'asplénie fonctionnelle ou exclusion fonctionnelle de la rate est liée à la survenue d'infarctus, de nécroses rejetées au niveau de la rate. Ces rejets aboutissent à une destruction du parenchyme splénique et par conséquent

à une diminution voire une disparition de celle-ci. Elle se manifeste par la disparition progressive de la splénomégalie [42].

V.1.3.3. *Complications infectieuses*

Elles sont fréquentes au cours de la drépanocytose en raison de la baisse de l'immunité consécutive à l'asplénie fonctionnelle. Elles atteignent divers organes et sont le plus souvent d'origine bactérienne notamment *Haemophilus influenzae*, pneumocoque, salmonelle, méningocoque et aussi virale comme l'hépatite B, virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les principales infections rencontrées sont:

- Les septicémies à pneumocoques surtout, puis à entérocoques et à colibacilles,
- Les ostéomyélites le plus souvent dues aux salmonelles,
- Les méningites à pneumocoques,
- Les infections pulmonaires qui représentent la première cause d'hospitalisation chez le drépanocytaire.

Les infections urinaires souvent bactériennes qui constituent l'une des causes essentielles de morbidité et de mortalité de la maladie drépanocytaire [92].

V.2. La forme β^0 thalasso drépanocytose ou SFA₂

Dans la β^0 thalasso drépanocytose, il n'y a aucune synthèse d'Hb A puisqu'aucune synthèse de globine β , et le tableau clinique est proche de la drépanocytose homozygote [58].

Sur le plan clinique, l'anémie étant moins sévère que dans la thalassémie majeure, le diagnostic est souvent beaucoup plus tardif.

Les formes les moins bien tolérées sur le plan de l'anémie s'accompagnent la plupart du temps d'une volumineuse splénomégalie, les besoins transfusionnels disparaissant après splénectomie. Les crises douloureuses drépanocytaires ont une fréquence très variable selon les patients.

VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

VI.1. Examens d'orientation

VI.1.1. Hémogramme

L'hémogramme sert à différencier les homozygotes SS_{FA_2} des β^0 thalasso-drépanocytaires SFA_2 . Il comporte deux volets:

Un volet quantitatif : numération sanguine

Dans la drépanocytose homozygote SS_{FA_2} , cette numération montre une anémie normochrome normocytaire sévère, permanente avec un taux d'Hb compris entre 6 et 8 g/dl [42].

Dans la β^0 thalasso-drépanocytose ou SFA_2 , l'anémie est microcytaire avec un taux d'hémoglobine compris entre 7 et 11 g/dl, un volume globulaire moyen entre 60 et 80 fl [44].

L'anémie dans les 2 cas est régénérative avec un taux de réticulocytes supérieur à 100.000 éléments /mm³ [42, 44].

Un volet qualitatif: frottis sanguin

Le frottis sanguin périphérique révèle de nombreuses anomalies à savoir une anisocytose ou anomalie de la taille des GR, une poikilocytose qui correspond à une anomalie de la forme, une polychromatophilie, une érythroblastose, des drépanocytes caractéristiques ou quelques cellules cibles dans la drépanocytose homozygote SS_{FA_2} .

Le frottis révèle également des drépanocytes, des cellules cibles, des microcytes et une poikilocytose dans la β^0 thalasso-drépanocytose [44].

VI.1.2. Tests de falciformation

Les tests de falciformation consistent *in vitro*, à créer une hypoxie et à noter la formation de drépanocytes.

Sur une lame, réaliser une falciformation des hématies en ajoutant à la goutte de sang prélevée du métabisulfite de sodium à 2%. La lecture se fait au microscope optique au grossissement X40, après 15 à 30 minutes. En cas de positivité, on observe des GR en forme de faucille ou drépanocytes signant la présence d'Hb S (figure 10).

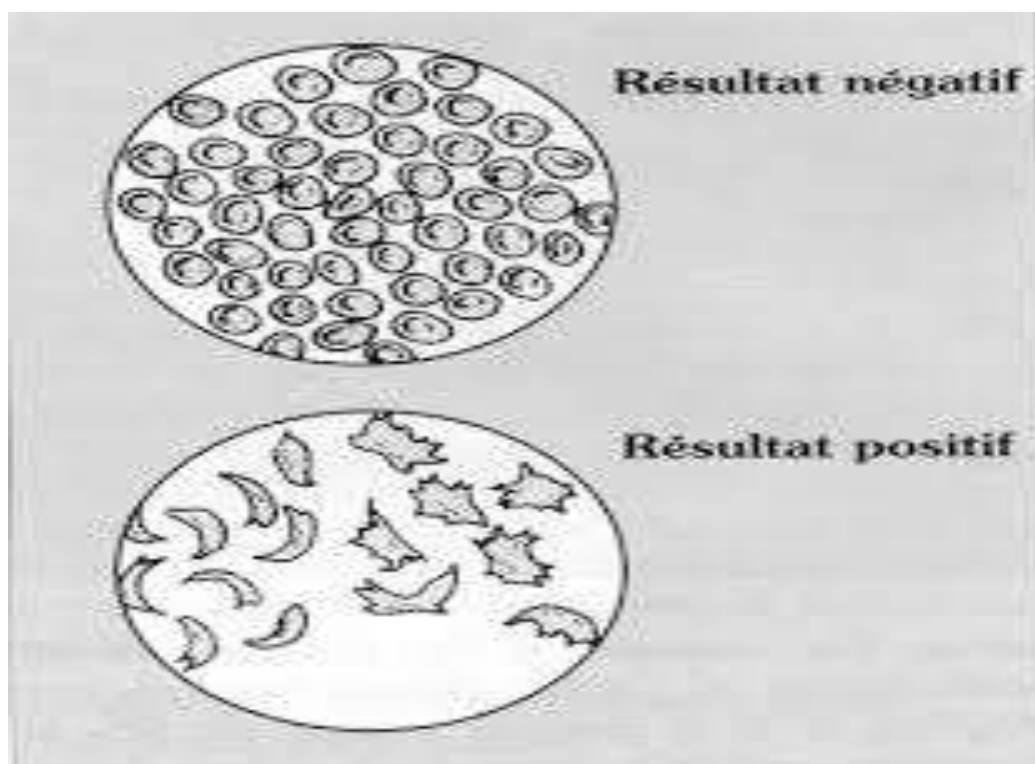


Figure 10: Résultats du test d'Emmel

VI.2. Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine en gel. C'est la technique de base pour la mise en évidence des anomalies de l'Hb. Il repose sur l'électrophorèse à pH alcalin de l'Hb qui permet de faire un

screening et de poser le diagnostic en mettant en évidence la présence d'une fraction d'Hb de migration différente des Hb normales (Figure 11, Tableau I)

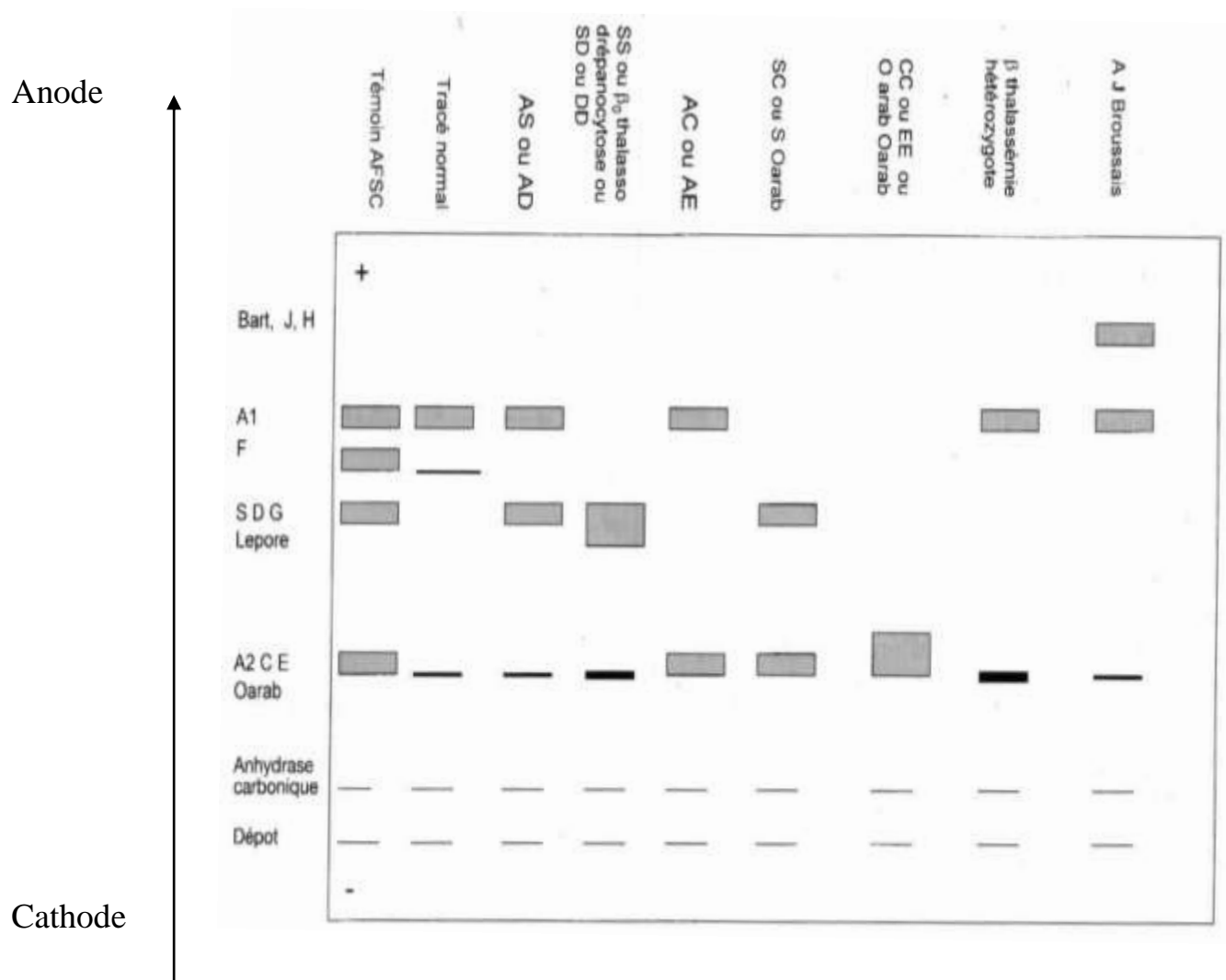


Figure 11: Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, position des principaux variants selon Oliver [71]

Tableau I: Valeurs normales des hémoglobines humaines selon Balédent et Girot [4]

	ADULTE	NOUVEAU-NE
Hb A	97%	15-30%
Hb A₂	2-3%	Traces
Hb F	< 1%	70-85%

VII. PRISE EN CHARGE DE LA DREPANOCYTOSE

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge doit être précoce, régulière et se faire aussi bien en phase critique qu'en phase inter critique. C'est une prise en charge à vie.

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique de la drépanocytose. Une part importante de la prise en charge des patients repose sur la mise en place de mesures préventives à l'égard des infections, des crises drépanocytaires et des complications de la maladie.

Une fois le diagnostic établi, le drépanocytaire doit être pris en charge en milieu spécialisé afin de lui assurer une existence longue et de qualité.

La conduite à tenir est fonction de l'âge du malade.

Chez l'enfant, il s'agit tout particulièrement de la prévention et du traitement des complications liées aux infections et à l'anémie aiguë.

Chez les grands enfants et les adultes, les problèmes essentiels sont la prévention et la prise en charge des crises vaso-occlusives et des atteintes tissulaires dégénératives [21].

Comme dans toutes les maladies chroniques graves, le médecin doit établir une bonne relation avec le patient et sa famille surtout lorsqu'il s'agit d'un enfant [21].

En ce qui concerne la conduite à tenir, le schéma de l'école Abidjanaise, appliqué au CHU de Yopougon, Centre de référence dans la prise en charge du drépanocytaire en Côte d'Ivoire, est le suivant:

VII.1. Conversation médecin-malade

La prise en charge d'un patient drépanocytaire nécessite une coopération entre médecin et malade. Entretenir de bonnes relations est une nécessité absolue, pour faire accepter aux malades toutes les contraintes médicales inhérentes à son état.

En effet, au cours de l'évolution, un bilan peut révéler une atteinte dégénérative débutante asymptomatique dont le patient peut ne pas apprécier la nécessité d'une surveillance accrue et le besoin immédiat d'un traitement prolongé, parfois à vie. Dans ce cas, il doit pouvoir bénéficier des conseils de son médecin.

Par ailleurs, un malade peut apporter des renseignements très utiles à son médecin, notamment sur son mode de vie, son environnement, ses crises, les circonstances d'apparition, les caractéristiques, les antalgiques efficaces, etc.

La confiance du patient peut en elle-même jouer un rôle sécurisant irremplaçable dans un contexte où la vie sociale, scolaire et familiale est souvent perturbée. Après quelques consultations bien menées, le malade doit être capable de se prendre en charge, notamment sur le plan préventif, et surtout de savoir déterminer ses propres limites fonctionnelles telles que sa capacité à l'effort, etc [21].

Une information de bonne qualité est la base d'une coopération fructueuse. Le drépanocytaire doit être conscient de la gravité et de la chronicité de sa maladie. Toute sa vie sera conditionnée par sa pathologie.

Un rôle essentiel du thérapeute est de l'informer sur tous les problèmes qui le préoccupent: transmission et histoire naturelle de la maladie, physiopathologie de l'anémie et la prévention des crises, espérance et mode de vie, attitudes thérapeutiques, progrès de la recherche [20].

VII.2. Conduite à tenir en phase inter critique

La prise en charge se fait dès 6 mois pour les formes anémiques SSFA₂ et SFA₂ d'une part et d'autre part à partir de 5 ans pour les formes non anémiques SC et SAFA₂. La découverte de la maladie est suivie d'un bilan initial et de conseils.

VII.2.1. Bilan initial

Le bilan initial comprend un examen clinique complet, une enquête familiale et des examens paracliniques tels que l'hémogramme, le groupage sanguin le dosage du glucose 6 phosphate déshydrogénase, le dosage de la bilirubine [21].

VII.2.2. Mesures préventives initiales

Les mesures préventives consistent à avoir une hygiène de vie correcte. En d'autres termes, avoir un régime alimentaire équilibré riche en folates; ne pas faire de sports qui demandent beaucoup d'efforts physiques tels que les sports de compétition.

Il faut également faire comprendre l'importance de la vaccination. Tous les vaccins du programme élargi de vaccination auxquels s'associent:

- un anti-pneumococcique (PNEUMO 23 ®) dès 18 mois;
- un anti-hémophilus B (ACT-HIB®) dès 2 mois;

- un anti-thyphoïdique (TYPHIM VI ®) dès 2 ans;
- un anti-méningococcique (MENINGO A+C®) dès 2 ans;
- un anti hépatique B (GENHEVAC B ®, ENGERIX B®) dès la naissance [21].

VII.2.3. *Traitement préventif*

La prévention de l'anémie grave dans les formes SSFA₂ et SFA₂ se fait par la prescription d'acide folique. Celle de la falciformation se fait par la prescription des antifalcifiants tels que les vasodilatateurs. En ce qui concerne les crises aiguës et les complications, il faut informer le malade et son entourage sur les affections et les mesures préventives dans le but de le soustraire des facteurs déclenchant de la crise. Ces facteurs sont le froid, la fièvre, l'effort physique intense et prolongé, la déshydratation, la haute altitude, certains médicaments tels que les diurétiques, les vasoconstricteurs, les anesthésiques généraux.

La surveillance médicale est essentielle. Le rythme des visites médicales systématiques est de un mois pour les formes anémiques et 3 mois pour les formes non anémiques; sauf en cas de crises et/ou de complications [21].

Le bilan de contrôle se fait à chaque visite et concerne l'examen clinique et l'hémogramme. Tous les 6 mois, la radiographie du bassin, les examens ophtalmologiques, l'acuité visuelle, le fond d'œil, l'angiographie rétinienne sont demandés.

Les autres bilans sont fonction de l'évolution de la maladie [21].

VII.3. Conduite à tenir en phase critique

L'expérience du service est la suivante: le traitement d'une crise doit être précédé d'un examen clinique minutieux [21].

VII.3.1. Examen minutieux

Il faut rechercher le (s) facteur (s) déclenchant (s); apprécier le degré et le retentissement de l'anémie.

Sur le plan clinique, apprécier d'une part, l'intensité de la pâleur des conjonctives et d'autre part, les retentissements cardiovasculaire et neurologique. Il faut également apprécier le degré d'hémolyse. Les stigmates cliniques de l'hémolyse doivent être recherchés: anémie, ictère, splénomégalie appelés "triade de Chauffard".

Sur le plan biologique, un hémogramme en urgence permet d'apprécier le taux d'Hb.

Il faut aussi faire le dosage de la bilirubine. L'augmentation de la bilirubine libre est le critère majeur de l'hémolyse L'augmentation associée de la bilirubinémie conjuguée possible au cours d'une crise drépanocytaire devra faire rechercher soit une hépatite virale par le dosage des transaminases puis des marqueurs, soit un obstacle au niveau des voies biliaires [4].

VII.3.2. Conduite thérapeutique

Le traitement se fera en quatre étapes simultanément.

La 1^{ère} étape concerne la discussion de l'opportunité de la transfusion sanguine.

Le patient doit être transfusé systématiquement lorsque le taux d'Hb < 6 g/dl; entre 6 et 7 g/dl, transfusé s'il existe des signes d'intolérance de l'anémie. Pour les taux >7 g/dl, devant un syndrome hémolytique intense ou devant un facteur aggravant de l'hémolyse, une surveillance régulière s'impose dans le temps, pour apprécier la dynamique du phénomène hémolytique et prendre la décision transfusionnelle au moment opportun.

La transfusion exige ici du culot globulaire iso-groupe, iso-rhésus, de préférence phénotypé, déleucocyté et déplaqueté pour éviter les phénomènes d'allo-immunisation.

La quantité «Q» de sang transfusé est calculée comme suit:

$$Q = 3 \times \Delta Hb \times \text{Poids (kg)}$$

(Avec ΔHb = taux d'Hb souhaité – taux d'Hb du malade)

Poids (kg) = poids du malade

La 2^{ème} étape consiste à supprimer le(s) facteur(s) déclenchant(s). L'une des raisons de l'échec du traitement est la négligence du facteur déclenchant dont la persistance entretient la falciformation érythrocytaire et la crise aiguë. Ainsi, il faut traiter correctement la fièvre avec un antipyrétique. Il faut également corriger la déshydratation par la mise en place d'une perfusion intra veineuse; soustraire le malade du refroidissement; supprimer l'agitation qui entretient un certain degré d'acidose favorable au maintien de la falciformation par du Diazepam.

La 3^{ème} étape concerne le traitement de la douleur par l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou d'analgésiques morphiniques faibles.

Exemples: Kétoprofène 100 mg injectable ou diclofenac 75 mg injectable. En cas d'échec des AINS, on utilise la Buprénorphine.

La 4^{ème} étape est de rétablir les propriétés rhéologiques normales des globules rouges par l'administration de vasodilatateurs en perfusion.

Exemple: Pentoxifylline dans 100 mg injectable.

Le traitement de la crise se fait en 3 jours en hospitalisation ou en ambulatoire [21].

Ces traitements symptomatiques avaient déjà permis d'améliorer nettement l'espérance de vie des patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur. Par ailleurs, la greffe de moelle osseuse ou « greffe » de cellules souches hématopoïétiques présente un pourcentage d'efficacité supérieur à 80% [78]. Cependant, l'hydroxyurée (HU) est le premier traitement fondé sur la physiopathologie propre de la maladie qui diminue la fréquence des crises douloureuses chez la plupart des patients et allonge leur espérance de vie [88].

CHAPITRE II: HYDROXYUREE

I. PRESENTATION

L'HU ou hydroxycarbamide a été synthétisé pour la première fois en 1869. Il appartient au groupe de médicaments conçus pour lutter contre le cancer qui sont connus sous le nom d'antineoplasiques et plus particulièrement au groupe d'antineoplasiques appelés antimétabolites. Mais, l'intérêt de ce produit dans les leucémies ne s'est développé qu'au cours des années 1960. Il s'agit d'une poudre blanche à blanc cassé, cristalline, presque insipide, facilement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool. L'HU est une molécule particulièrement importante intervenant dans le traitement de l'anémie falciforme ou drépanocytose [19].

Elle fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS [74].

Ce médicament est disponible sous divers noms de marque dont le plus utilisé est HYDREA® (Figure 12).



Figure 12: Hydréa 500 mg Capsule [47]

Une capsule renferme 500 mg d'hydroxycarbamide.

II. ASPECTS PHARMACOTHERAPEUTIQUES

II.1. Mode d'action

L'HU bloque la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par inhibition de la ribonucléotide réductase sans altérer la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et celle des protéines. Dans le cas de la drépanocytose, l'HU utilisé à plus faibles doses permet une augmentation de la concentration érythrocytaire en Hb F. Cette augmentation de l'Hb F permet une inhibition de la polymérisation de l'Hb S et donc de la falciformation. C'est une augmentation lente, dose et patient dépendant. L'HU à ces doses faibles permet également une réduction des interactions entre les hématies et l'endothélium. Ce qui permet une diminution de l'adhésion des hématies lors des stases sanguines ou en cas de flux de cisaillement. L'HU provoque également un accroissement des qualités rhéologiques des hématies par une augmentation de leur flexibilité, de leur déformabilité et de leur hydratation ce qui permet une meilleure circulation vasculaire. Par ailleurs, une libération locale de monoxyde d'azote (NO) est favorisée par l'HU. Cela a pour effet une réduction de l'activité plaquettaire et une vasodilatation. Ainsi l'ensemble de ces mécanismes de l'HU diminuent le risque d'hypoxie tissulaire donc la falciformation et diminuent également le risque de thrombose vasculaire. Il existe donc une action synergique anti vaso-occlusion. (Figures 13 et 14) [19, 97].

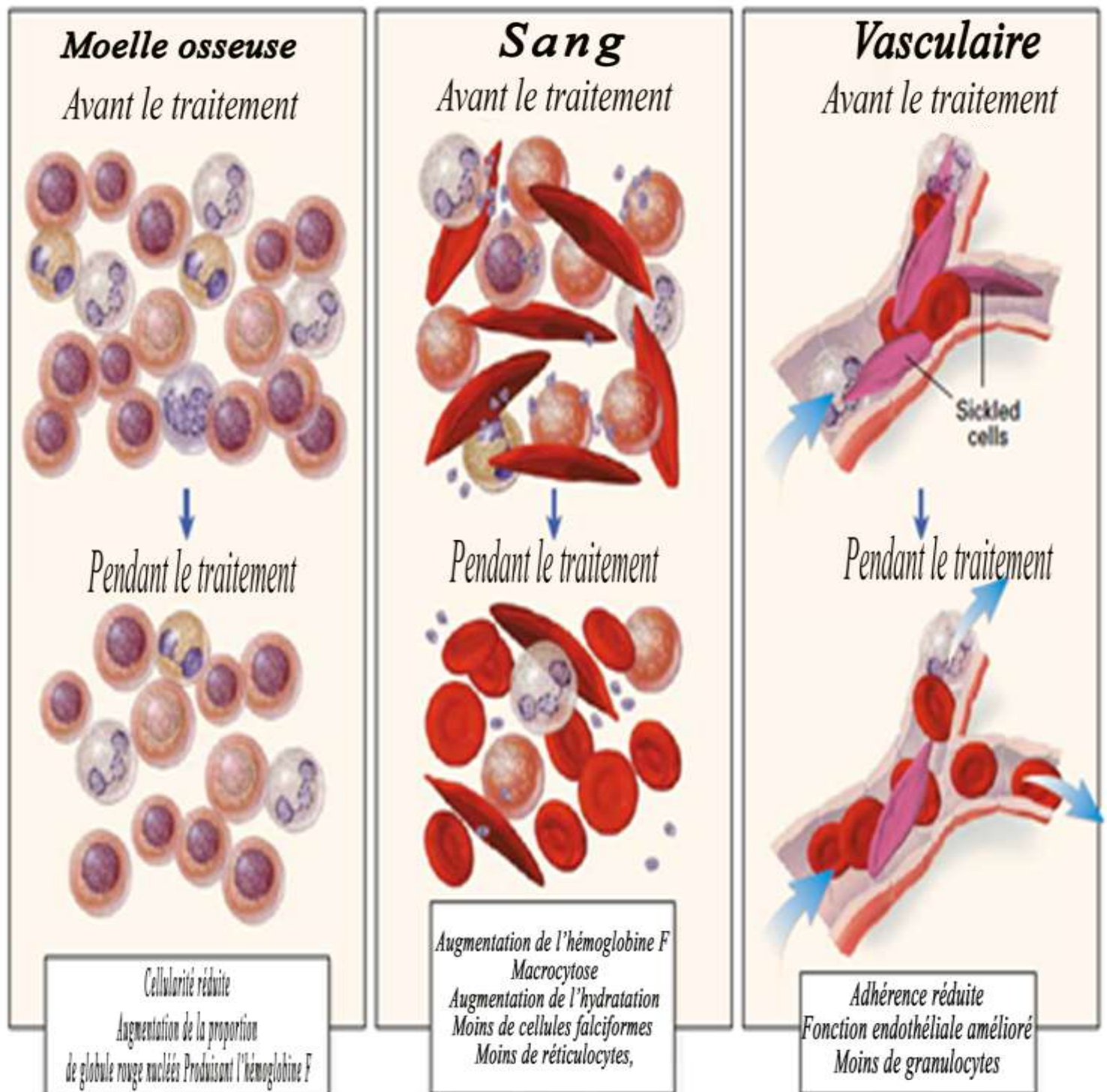
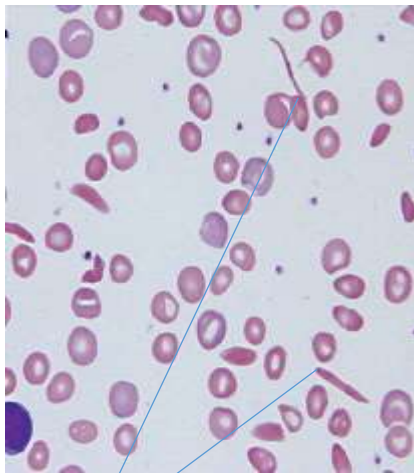


Figure 13: Mécanismes d'action de l'hydroxyurée dans l'anémie falciforme [87]

Avant HU



Drepanocytes

Après HU

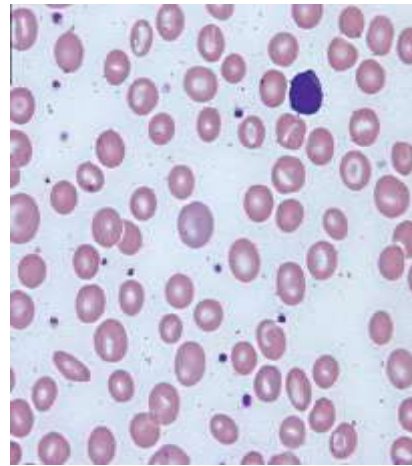


Figure 14: Hématies avant et après la prise de l'hydroxyurée [101]

Ces effets sont rapidement réversibles après l'interruption du traitement, ce qui impose dans la plupart des cas un traitement d'entretien continu à des doses déterminées par l'évolution de l'hémogramme [47].

II.2. Pharmacocinétique

L'HU est rapidement absorbée par la muqueuse digestive et diffuse bien dans les liquides biologiques et les tissus. Le pic sérique est atteint 2 heures après l'ingestion. La distribution de l'HU dans l'organisme est rapide, le volume de distribution estimé correspondant environ au volume de l'eau corporelle totale. L'HU se concentre dans les leucocytes et les érythrocytes. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique. Environ 60% d'une dose orale est métabolisé au niveau hépatique et par une voie de dégradation mineure par l'uréase trouvée dans les bactéries intestinales.

L'excrétion de l'HU est essentiellement urinaire. Chez les patients atteints de drépanocytose, la récupération cumulative moyenne d'HU dans l'urine était d'environ 40% de la dose administrée [47].

Etant donné que les reins constituent une voie d'élimination, il faudrait tenir compte de l'insuffisance rénale et diminuer la dose à administrer à cette population de patients [19]. Il n'existe aucune donnée dictant des recommandations précises quant à l'adaptation posologique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Une surveillance étroite des paramètres hématologiques est recommandée chez ces patients [47].

III. ASPECTS THERAPEUTIQUES

L'HU est préconisée dans la prise en charge de certaines pathologies cancéreuses notamment la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie primitive, la thrombocytemie essentielle, la splénomégalie myéloïde, les myélofibroses. Cette molécule est contre-indiquée chez les patients présentant une dépression médullaire osseuse marquée, se manifestant par la leucopénie $< 2\,500/\text{mm}^3$, la thrombocytopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$ ou l'anémie grave, ou chez les patients qui ont déjà manifesté une hypersensibilité à l'HU [47].

III.1. Effets indésirables

La fécondité

Des cas d'azoospermie et d'oligospermie, parfois réversibles, ont été observés chez certains hommes. L'HU est un agent génotoxique [41, 47].

La grossesse et l'allaitement

L'HU peut être nocive pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les effets de l'exposition prénatale à l'HU incluent le décès du fœtus ou de l'embryon, les malformations fœtales multiples des viscères et du

squelette, le retard de croissance intra-utérin et les déficits fonctionnels. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de vivre l'abstinence pendant et 6 mois après le traitement par HU [17, 86].

L'HU est sécrétée dans le lait maternel. En raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités au sein, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement [47].

Les fonctions rénales et hématologiques

L'HU entraîne une dépression médullaire notamment, la leucopénie, anémie et, parfois la thrombocytopénie. Il est observé l'élévation des taux sériques d'acide urique d'urée, de créatinine et de rares cas de dysurie.

Le système digestif et la fonction hépatique

Au niveau gastro intestinal, nous notons la stomatite, l'anorexie, les nausées, vomissements, diarrhée et constipation [23].

Des cas d'hépatite et de cholestase ont été fréquemment signalés chez les patients traités par l'HU. L'apparition des signes cités précédemment commande l'abandon du traitement. Une élévation des concentrations d'enzymes hépatiques a été aussi signalée.

Chez des patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement par l'HU en association avec des agents antirétroviraux, en particulier la didanosine et la stavudine, des cas d'hépatotoxicité ont été signalés [47].

Manifestations superficielles

Les manifestations superficielles sont la rash maculopapulaire, l'érythème facial, l'érythème périphérique, l'ulcération cutanée et les changements cutanés s'apparentant à la dermatomyosite. Certains patients ont présenté des cas de pigmentation des ongles ou de mélanonychie [18, 70].

III.2. Interaction avec les vaccins

L'administration concomitante d'HU et d'un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus contenu dans le vaccin, car l'HU peut inhiber les mécanismes de défense normaux. L'administration d'un vaccin à virus vivant à un patient prenant l'HU, risque d'entraîner une infection grave. La réponse anticorps du patient aux vaccins peut être diminuée [47].

DEUXIEME PARTIE:

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES

I. TYPE, CADRE ET DUREE DE L'ETUDE

Notre étude a été initiée par le Département de Biologie Générale (Histologie, Cytologie, Cytogénétique), Hématologie et Immunologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective effectuée au laboratoire central du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon sur une période de 12 mois.

II. PATIENTS

Notre échantillon était constitué de patients drépanocytaires majeurs, suivis dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon et ayant donné leur consentement.

➤ Critères d'inclusion

- Drépanocytaire majeur des deux sexes
- Etre âgé de 5 à 18 ans au moment de la conduite de l'étude
- Ayant plus de 3 crises vaso-occlusives par année
- Ayant donné leur accord pour les parents et leur assentiment pour les enfants
- Patients ayant respecté leur rendez-vous de contrôle à M0 et à M12

➤ Critères de non inclusion

- Drépanocytaire de type SAFA₂ et SC

➤ Critères d'exclusion

- Patients ayant un prélèvement hémolysé, contenant un caillot ou de quantité insuffisante

- Drépanocytaires ne s'étant pas présentés aux rendez-vous fixés pour la consultation et le bilan biologique au moins une fois au cours de la durée de l'étude.

III. MATÉRIEL

III.1. Appareils

- Hémogramme:



Figure 15: Automate de Numération Sysmex-XT 2000i

- Electrophorèse d'hémoglobine



Figure16 : Chaîne d'électrophorèse

III.2. Petits matériels et réactifs

III.2.1. Prélèvement

- ✓ Tube de prélèvement éthylène diamine tétra-acétique (EDTA)
- ✓ Gants à usage unique
- ✓ Aiguilles vaccutainer
- ✓ Garrot
- ✓ Coton hydrophile
- ✓ Alcool (Ethanol à 70°)

III.2.2. Electrophorèse de l'hémoglobine

Petit matériel

- ✓ Un applicateur super Z Cat n°4084
- ✓ Des micropipettes
- ✓ Plaque de cellulose electrophoresis Helena HB SET Ref.3022

- ✓ Plaque Titan III Helena Ref.3022
- ✓ Papier buvard Helena Ref.5034
- ✓ Pont-papier Helena Ref.5081
- ✓ Plaque à puits Helena Ref.4085
- ✓ Chariot pour coloration et décoloration Helena
- ✓ Des lames et des lamelles
- ✓ Le portoir et un tube à hémolyse ou microplaque

Réactifs

- ✓ Solution de lyse Helena Ref.5125
- ✓ Tampon Helena Ref.5802
- ✓ Rouge ponceau Helena Ref.5526
- ✓ Méta bisulfite de sodium (Chem lab)
- ✓ Eau acétique diluée à 5%

Transparisant ou réactif d'éclaircissement constitué de:

- ✓ Clear-aid (Natural Chemistry) 16 ml
- ✓ Méthanol pure (Applichem panreac) 267 ml
- ✓ Acide acétique à 100% (Ferak) 119 ml

III.2.3. Hémogramme

Les réactifs utilisés pour la numération formule sanguine sont les suivants :

CELLPACK:

Diluant prêt à l'emploi destiné à l'analyse du sang total via un procédé employant l'impédance et l'effet photoélectrique.

Principes actifs: Chlorure de sodium - 0,64% Acide borique - 0,10% Tétraborate de sodium - 0,02% EDTA-2K - 0,02%

STROMATOLYSER-FB:

Réactif lytique prêt à l'emploi destiné à l'analyse des leucocytes et des granulocytes basophiles d'un échantillon de sang total par la mesure de résistance et la mesure photométrique.

Principes actifs: Surfactif non ionique - 0,40% sel organique quaternaire d'ammonium - 0,1%

STROMATOLYSER-4DL:

Diluant prêt à l'emploi destiné à l'analyse du sang par la mesure de résistance et la mesure photométrique.

Principes actifs: Surfactif non ionique - 0,18% sel organique quaternaire d'ammonium - 0,08%

STROMATOLYSER-4DS:

Permet de colorer les leucocytes des échantillons de sang lysés. Il sert à déterminer la formule de quatre populations qui sont:

Les lymphocytes (LY), des monocytes (M), les polynucléaires éosinophiles (PNE), les polynucléaires basophiles (PNB) et les polynucléaires neutrophiles (PNN) à l'aide des analyseurs d'hématologie Sysmex choisis.

Principes actifs: Colorant polyméthine - 0,002%, Méthanol - 3,00%, Ethylène glycol - 96,90%

SULFOLYSER:

Réactif sans cyanure destiné à la détermination de l'Hb. Le SULFOLYSER est conçu pour être utilisé sur tous les analyseurs d'hématologie Sysmex sauf sur les modèles des séries CC et M.

Principes actifs : Laurylsulfate de sodium - 0,17%

RET SEARCH (II) (diluant):**RET SEARCH (II) (solution colorante)**

Conçu pour diluer l'échantillon tout en colorant en même temps les réticulocytes, en vue de la détermination de la concentration sanguine en réticulocytes .

Principes actifs:

RET SEARCH(II) (diluant) : Tampon tricine - 0,18%

RET SEARCH(II) (solution colorante): Colorant polyméthine - 0,03%

Méthanol - 7,10%

Ethylène glycol - 92,80%

CELLCLEAN:

Détergent alcalin puissant destiné à supprimer les réactifs lytiques, les résidus cellulaires et les protéines sanguines restées dans les systèmes de conduits des analyseurs d'hématologie Sysmex.

Principes actifs: Hypochlorite de sodium - 5,00%

IV. MÉTHODES

Notre étude a porté sur le suivi d'une cohorte durant une période de 12 mois. La sélection des patients s'est faite à partir de la base de données du laboratoire central du CHU de Yopougon.

Par la suite, nous avons pris attache avec les parents des enfants malades par appel téléphonique pour ceux qui n'étaient pas présents dans le service au moment de la sélection ou directement avec ceux présents au moment de la sélection. Au cours d'un entretien, les objectifs poursuivis par l'étude leur ont été expliqués. Nous avons recueilli le consentement du parent ou de l'accompagnateur de l'enfant pour la participation dudit enfant dans le projet.

Lorsque le parent donnait son consentement, un entretien avait lieu avec l'enfant en présence de son parent ou de son accompagnateur. Au cours de celui-ci, nous avons recueilli l'assentiment de l'enfant. Lorsque l'enfant agréait, il était enrôlé dans l'étude. L'approbation de participer à l'étude a été matérialisée par la signature du formulaire d'assentiment.

A l'enrôlement de l'enfant dans l'étude, une série d'examens a été réalisée. Il s'agit d'un bilan clinique, paraclinique et hépatique.

Le bilan clinique a été effectué par un hématologue. Il nous a permis d'obtenir des données sur le nombre de CVO annuelles, le nombre de transfusion sanguine effectué, le nombre d'hospitalisation, l'état vaccinal de l'enfant et l'état de santé relatif à certains examens cliniques tels que l'ictère, l'anémie, la splénomégalie.

L'examen paraclinique a consisté à effectuer l'électrophorèse de l'hémoglobine ainsi que l'hémogramme.

IV.1. Recueil des données

La fiche d'enquête a guidé l'interrogatoire et a permis d'obtenir des informations sur:

- L'identité du patient;
- Les données sociodémographiques: l'âge, le sexe, la nationalité, le groupe ethnique du père, le lieu d'habitation des patients et le niveau socio-économique défini en fonction de la fonction du père et de la mère;
- Les antécédents médicaux: fratrie drépanocytaire, âge au moment du diagnostic, les circonstances de découverte de la maladie, le nombre d'hospitalisation et de transfusion sanguine par année, les complications, l'état du calendrier vaccinal, la sérologie du VIH, hépatite B et hépatite C;
-

- Les données cliniques: le suivi médical, les antécédents cliniques, l'état clinique;
- Les données biologiques: électrophorèse de l'hémoglobine, hémogramme.

Les données ont été collectées à l'aide d'une fiche d'enquête renseignée à partir de la base de données du laboratoire central du CHU de Yopougon. Chaque participant à l'étude a reçu un code unique.

IV.2. Suivi des enfants drépanocytaires

Chaque enfant enrôlé a eu droit à 3 visites médicales au cours desquels les examens cliniques et biologiques ont été réalisés (tableau II).

Tableau II: Chronogramme des examens cliniques et biologiques

Visites de contrôle	Période	Examens
1^{ère} visite	A l'inclusion	Hémogramme, électrophorèse
2^{ème} visite	A 6 mois	Hémogramme, électrophorèse
3^{ème} visite	A 12 mois	Hémogramme, électrophorèse

La dose moyenne d'HU administrée était de 15 mg/kg/j en prise unique quotidienne. Les AINS, antalgique et vasodilatateur, ont été donnés au début du traitement. Durant tout le traitement, le malade recevait un supplément en acide folique.

IV.3. Prélèvement

Le prélèvement de sang a été effectué par ponction veineuse au pli du coude ou au niveau des veines de l'avant-bras ou encore à la face dorsale de la main chez le sujet, dans un tube contenant un anticoagulant, l'éthylène diamine tétra acétate (EDTA).

IV.4. Numération formule sanguine

IV.4.1. Principe

L'hémogramme ou la numération formule sanguine est réalisé par l'automate Sysmex XT-2000i. Le Sysmex XT-2000i permet d'effectuer la mesure automatique du taux d'Hb, la numération des éléments figurés du sang "GR, les globules blancs (GB) et les plaquettes (PQ)", la détermination des constantes hématimétriques "Volume globulaire moyen (VGM), Teneur corpusculaire moyenne (TCMH), Concentration corpusculaire moyenne (CCMH)" et l'établissement de la formule leucocytaire approchée. Ces mesures se font par 3 techniques qui sont la focalisation hydrodynamique ou par mesure de l'impédance, la cytométrie de flux et la spectrophotométrie.

- **Focalisation hydrodynamique ou mesure par impédance**

Le comptage des GR et PQ s'effectue par impédance. La mesure d'impédance est basée sur le passage de cellules en suspension dans un liquide conducteur à travers un orifice qui modifie la résistance électrique entre 2 électrodes. Cette modification est enregistrée sous forme d'impulsions. Le nombre d'impulsions enregistrées correspond au nombre de cellules qui passent. La hauteur des impulsions est proportionnelle au volume de la cellule détectée [102] (figure 16).

- **Spectrophotométrie**

La mesure du taux d'Hb s'effectue par spectrophotométrie. Le procédé de détection de l'Hb utilise du Sodium Lauryl Sulfate. Il lyse les GR et les GB de l'échantillon. Les groupes hydrophiles Sodium Lauryl Sulfate peuvent désormais se lier à l'hème contenant un atome de fer et former un complexe coloré stable qui est analysé à l'aide d'une méthode photométrique.

Une source lumineuse émet une lumière monochromatique, qui est absorbée par les complexes du mélange. L'absorbance est mesurée par un capteur photosensible et est inversement proportionnelle à la concentration en hémoglobine de l'échantillon [46] (figure 17).

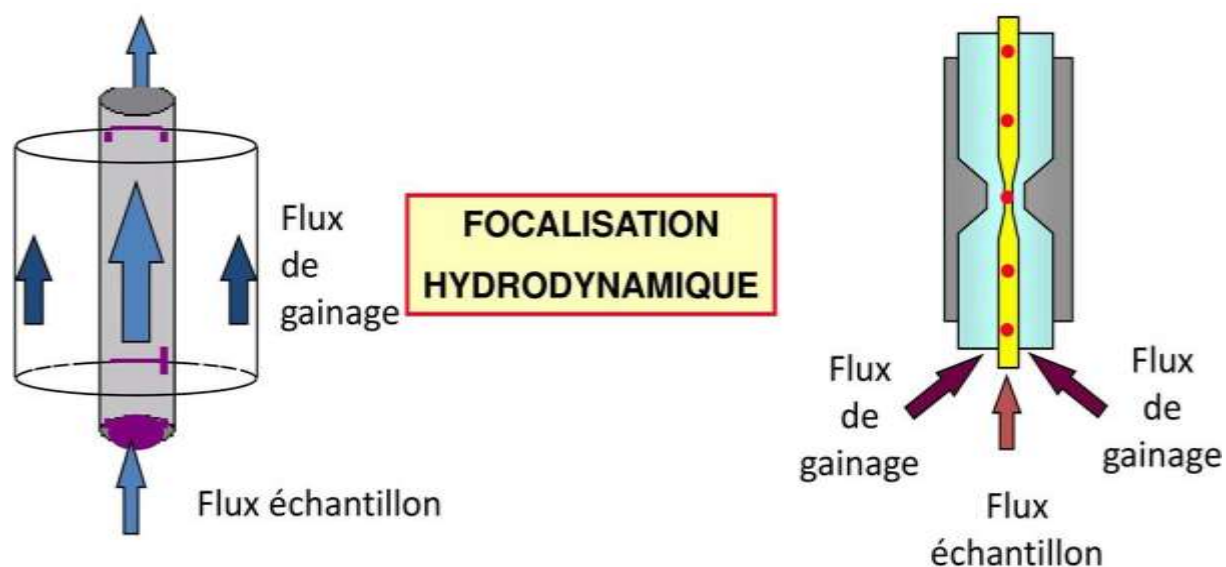


Figure 17: Principe de mesure de l'hydrofocalisation [59]

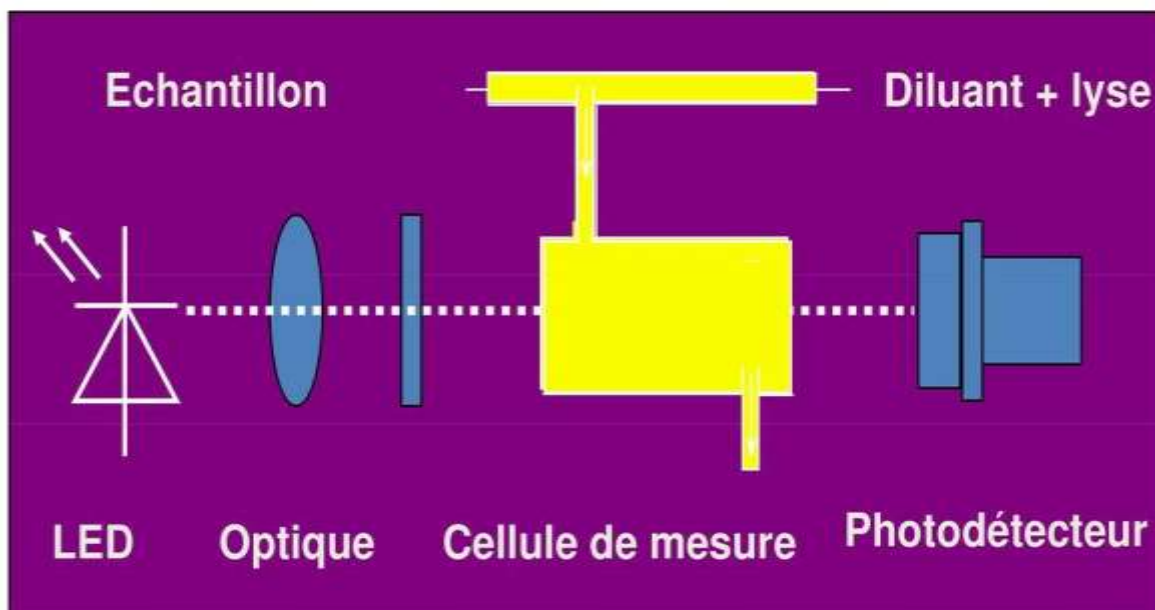


Figure 18: Principe de mesure de l'hémoglobine par spectrophotométrie [81]

- **Fluoro-cytométrie en flux**

La mesure des GB et réticulocytes s'effectue par cytométrie de flux. En effet, elle permet d'examiner les cellules et les particules qui passent par un orifice de comptage très étroit.

Dans un premier temps, un échantillon de sang est aspiré et proportionné, puis dilué pour atteindre une teneur prédéfinie et marqué à l'aide d'un fluorochrome qui se lie spécifiquement aux acides nucléiques.

L'échantillon est ensuite transporté dans la chambre de mesure. L'échantillon est illuminé par le faisceau d'un laser semi-conducteur, capable de séparer des cellules au moyen de trois signaux différents :

- diffusion frontale de la lumière (FSC : « forward scatter »);
- diffusion latérale de la lumière (SSC : « side scatter »);
- fluorescence latérale de la lumière (SFL : « side fluorescence light »).

L'intensité de la diffusion frontale indique le volume de la cellule ; la diffusion latérale fournit des informations sur le contenu de la cellule, telles que

la taille du noyau ou les granulations. La fluorescence latérale indique la quantité d'ADN et d'ARN que contient la cellule.

Les cellules ayant des propriétés physiques et chimiques similaires forment une population similaire sur un graphique appelé diagramme de dispersion (scattergram) [46] (figure 18).

IV.4.2. Mode opératoire

Les échantillons de sang recueillis, sont identifiés au préalable par un numéro d'ordre. Ils sont ensuite disposés dans des racks une fois enregistrés à l'ordinateur, puis il faut passer à la lecture automatique au Sysmex XT-2000i.

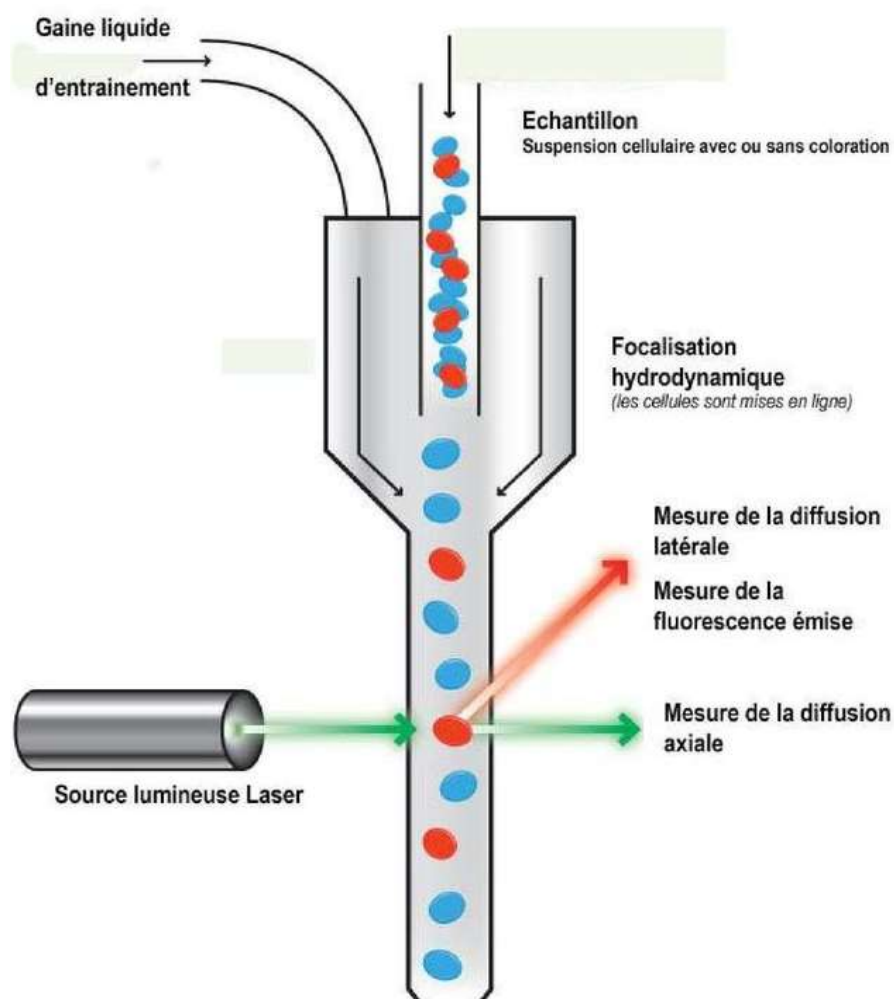


Figure 19: Principe de mesure de la cytométrie en flux selon Hill [46]

L'affichage des données d'analyse a lieu au niveau de l'Unité de traitement de l'information. Ensuite, les résultats sont imprimés.

IV.4.3. Valeurs normales

Les valeurs normales des éléments de la numération formule sanguine et sont consignées dans les tableaux III et IV.

Tableau III: Valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes hématimétriques selon Inwoley [49] et Duployez N [35]

Paramètre		Enfants	Adultes	
			Hommes	Femmes
G	($10^6/\text{mm}^3$)	3,6-5	4,5-6	4-5,4
Hb	(g/100ml)	12-16	13-18	12-16
Hématocrite	(%)	36-44	40-54	35-47
V G M	(μ^3)	79-93	85-95	85-95
TCMH	(pg)	26-32	27-32	27-32
CCMH	(%)	32-36	32-36	32-36
Globules Blancs	($10^3/\text{mm}^3$)	4-10	4-10	4-10
Plaquettes	($10^3/\text{mm}^3$)		150-400	

Tableau IV: Formule leucocytaire. Valeurs relatives et absolues selon Bernar et coll. [11]

Globules blancs	Valeurs relatives (%)	Valeurs absolues (/mm³)
PNN	45-70	1700-7000
PNE	0-5	0-500
PNB	0-1	0-50
LY	20-40	1500-4000
M	3-10	103-1000

IV.5.1. 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 AA constitutifs. Les AA riches en résidus NH₂ ont une charge positive, vont migrer vers la cathode. Les AA porteurs à la fois de résidus NH₂ et COOH sont neutres. Et les AA riches en résidus COOH ont une charge négative et vont migrer vers l'anode (Figure 19).

IV.5.2. Mode opératoire (pH 8,6 ou pH 8,9)

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. La migration se fait sur une plaque d'acétate de cellulose à 450 volts pendant 20 mn. Cette technique permet d'individualiser quatre niveaux de migration (Figure 20).

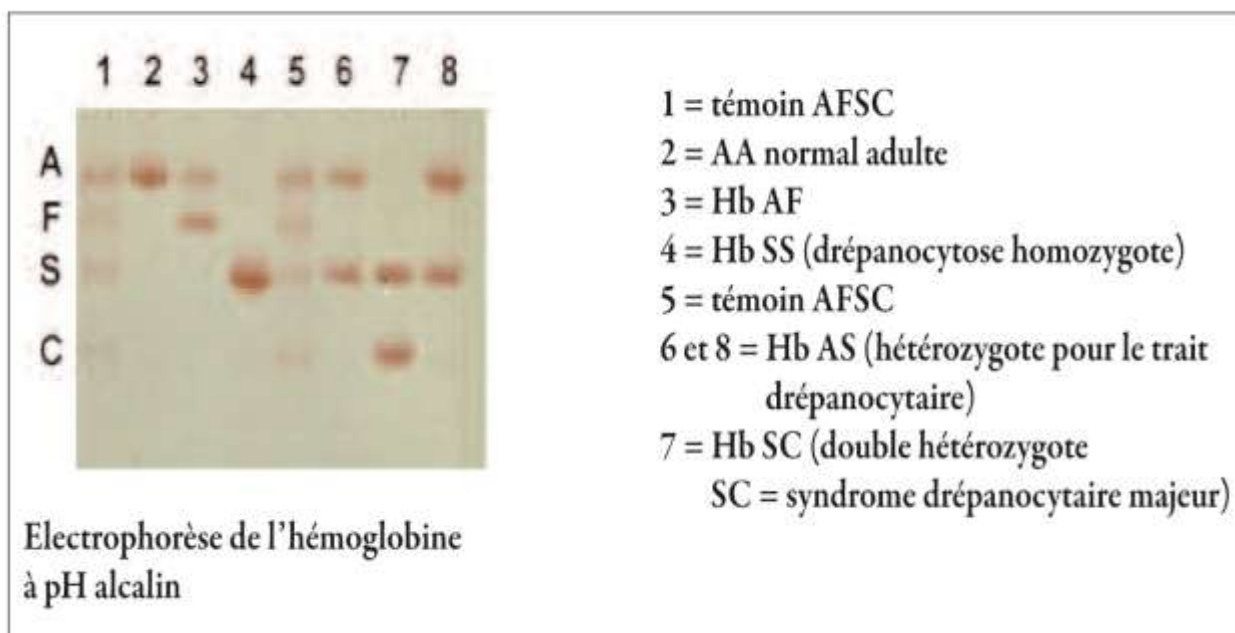


Figure 20: Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin selon Balédent et Girot [4]

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 certaines Hb appelées "Hb rapide". 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 A₂, E, O Arabe, C Ziguinchor, C Harlem, O Tchad.

Pour donner le profil électrophorétique d'un individu, il faut tenir compte des pourcentages de l'Hb. Ainsi donc [72]:

Pour la forme homozygote SSFA₂,

Hb S =75-99%

Hb F =2-20%

Hb A₂=2-5%

Pour la forme SFA₂ ou β° thalasso- drépanocytose [44],

Hb S =80-90%

Hb F =5-15%

Hb A₂=3-4%

IV.6. Exploitation statistique des données biologiques

Le traitement de texte a été réalisé à l'aide du logiciel WORD 2013. Les analyses statistiques des différents paramètres ont été réalisées à l'aide du logiciel EXCEL 2013 et de SPSS 22.

Nous avons utilisé pour la comparaison de nos proportions le test t-Student pour les échantillons appariés.

CHAPITRE II: RESULTATS

I. DIAGRAMME RÉCAPITULATIF

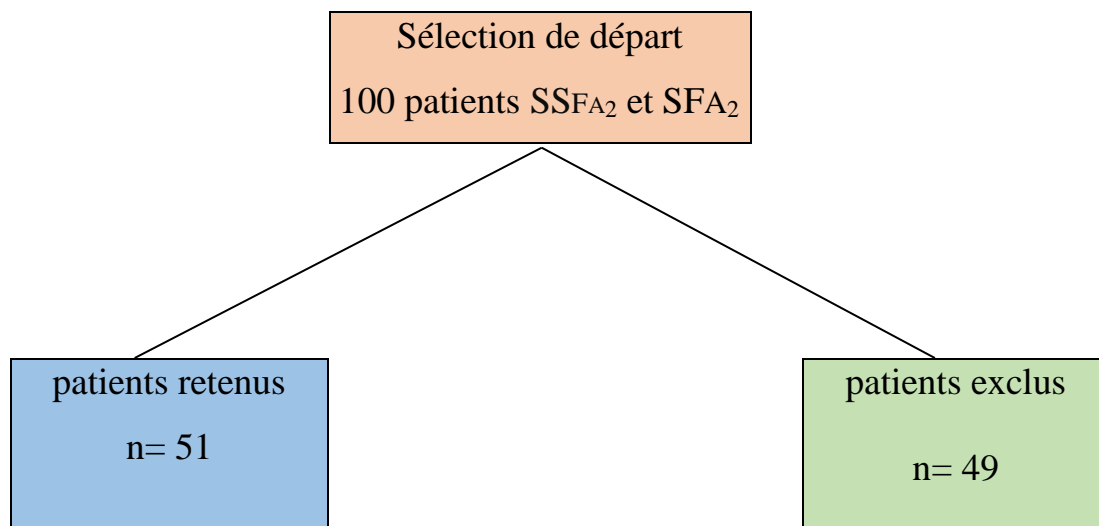


Figure 21 : Patients sélectionnés

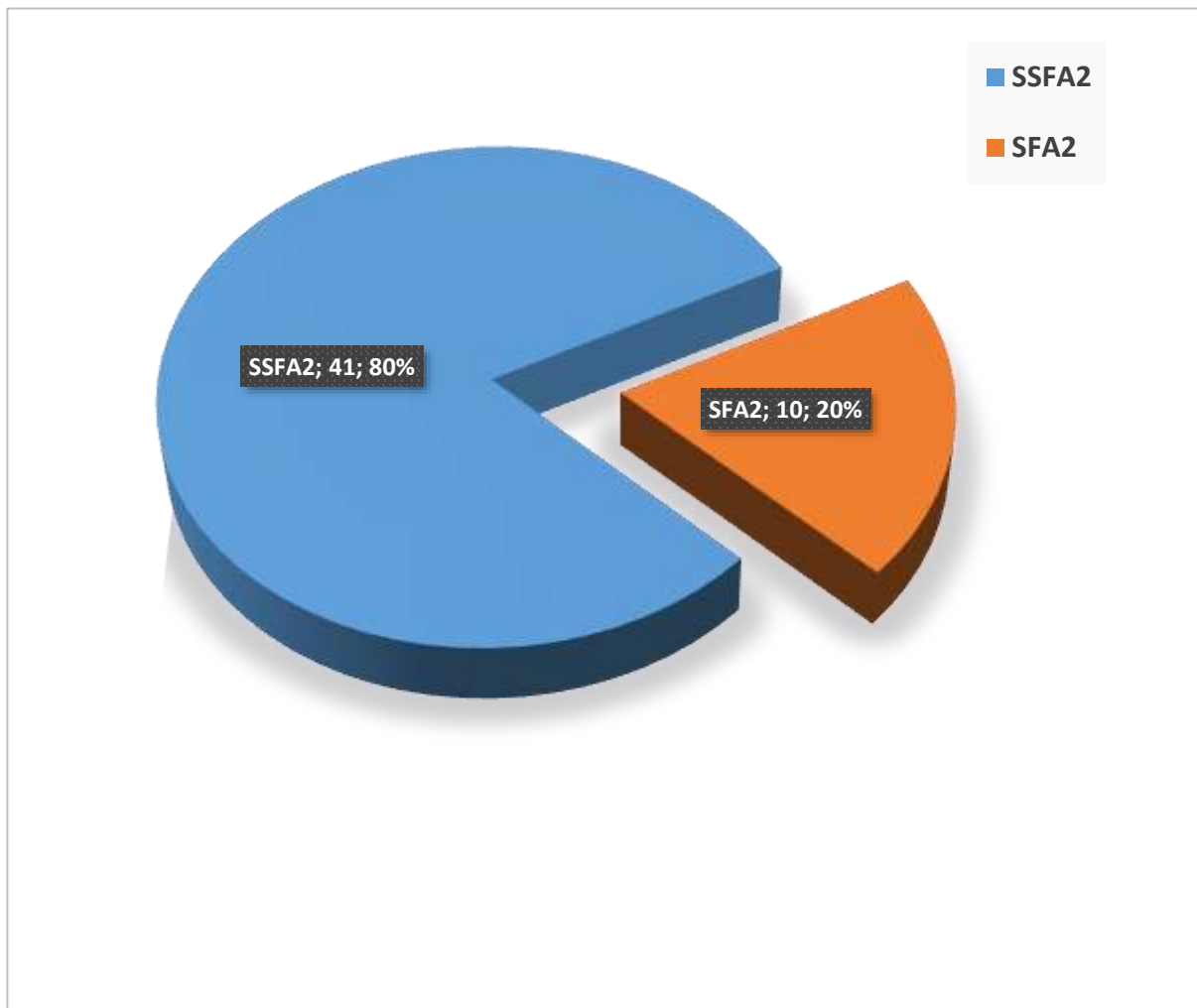


Figure 22: Répartition des patients selon le profil électrophorétique

Nous avons noté une nette prédominance des sujets homozygotes.

II. DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

Tableau V : Répartition des enfants selon l'âge, le sexe, le niveau d'étude et le lieu d'habitation

Paramètres	n	(%)
Sexe		
Féminin	21	41,2
Masculin	30	58,8
Age (année)		
[5-10[32	62,8
[10-15[16	31,4
≥15	3	5,8
Niveau d'étude		
Maternelle	2	3,9
Primaire	34	66,7
Collège	12	23,5
Secondaire	1	1,9
Non scolarisé	2	3,9
Retard scolaire	12	23,5
Domicile		
Abidjan	38	74,5
Intérieur	13	25,5

Sex-ratio H/F =1,43

L'âge moyen était de $8,88 \pm 3,36$ ans avec des extrêmes allant de 5 à 18ans. Les sujets de sexe masculin, appartenant à la tranche de 5 à 10 ans, ayant un niveau primaire et vivant à Abidjan étaient majoritaires.

Tableau VI: Données socio démographiques concernant la famille

Paramètres	n	(%)
Situation du père		
Salarié (Fonctionnaire ou agent du privé)	19	37,3
Ouvrier /artisan	13	25,5
Sans emploi	14	27,4
Commerçant	0	0
Etudiant	1	2
Décédé	4	7,8
Situation de la mère		
Commerçante	23	45,1
Sans emploi	18	35,3
Salarié (Fonctionnaire ou agent du privé)	6	11,8
Couturière	2	3,9
Décédé	2	3,9
Fratric drépanocytaire		
0	28	54,9
1	20	39,2
2	2	3,9
4	1	2,0

Dans la majorité des cas, le père est salarié et la mère commerçante. Plus de la moitié des patients n'ont pas de frères ou sœurs drépanocytaires.

III. DONNEES CLINIQUES

III.1 Antécédents médicaux et manifestations cliniques

Tableau VII : Description des circonstances de découverte de la drépanocytose

Paramètres	n	(%)
Age (mois)		
[0-6[6	11,8
[6-12[13	25,5
[18-24[6	11,8
>24	26	50,9
Manifestations cliniques		
Anémie à répétition	36	70,6
Ictère	36	70,6
Douleur ostéo articulaire	11	21,7
Syndrome pieds mains	3	5,9
Enquête familiale	4	7,8

La moitié de nos patients, soit 50,9%, ont été dépistés après l'âge de 2 ans. Les patients présentaient plusieurs signes à la fois, avec une prédominance d'anémie à répétition, d'ictère et de douleur ostéo articulaire. Dans 7,8% des cas, c'est l'enquête familiale qui a révélé l'hémoglobinopathie.

Tableau VIII : Présentation des Complications relevées à l'inclusion

Paramètres	N	(%)
Complications ophtalmiques	5	29,4
Complications infectieuses	4	23,5
Priapisme	2	11,8
Boiterie à la marche	4	23,5
Autres (ulcère de jambe, complication cardiaque)	2	11,8
Total	17	100

Les complications ophtalmiques à l'inclusion étaient les plus fréquentes, avec une valeur de 29,4%.

III.2 Influence de la prise d’HU sur les manifestations cliniques

Tableau IX : Description des critères de mauvais pronostic

		M0		M6		M12	
Nombre de CVO par an	0	0	0	43	84,3	46	90,2
	[1-3]	0	0	8	15,7	5	9,8
	>3	51	100	0	0	0	0
Total		51	100	8	15,7	5	9,8
Nombre d’hospitalisation par an	0	19	37,25	51	100	50	98
	[1-3]	16	31,4	0	0	1	2
	>3	16	31,4	0	0	0	0
Total		32	62,8	0	0	1	2
Nombre de transfusions par an	0	27	52,9	50	98	51	100
	[1-3]	12	41,2	1	2	0	0
	>3	12	41,2	0	0	0	0
Total		24	82,4	1	2	0	0

Avant le traitement, tous les patients faisaient plus de 3 CVO. 62,8% d’entre eux avaient été hospitalisés aussi au moins une fois dans l’année, et plus de la moitié avaient été transfusés au moins une fois. Après la prise de l’HU, nous notons plus de 90% des patients sans crises, ni de transfusion, ni d’hospitalisation.

Tableau X a : Evolution du poids des enfants de M0 à M12

Paramètres	Poids/Kg		
	M0 (n=40)	M6 (n=25)	M12 (n=16)
Moyenne (Kg)	24,83	28,46	24,85
Ecart type	8,14	9,83	7,54
Minimum (Kg)	14,00	14,00	14,00
Maximum (Kg)	48,00	50,00	43,00

Tableau X b: Comparaison des poids moyen des patients selon les différents mois

	M0-M6	M0-M12	M6-M12
Valeur de p	0,042	0,493	0,193

Nous notons une augmentation statistiquement significative du poids des patients de M0 à M6.

Tableau XI: Description des différents médicaments pendant les 6 premiers mois de traitement

Paramètres	Durée			
	M0		M6	
	N	(%)	n	(%)
Acide folique	51	100	51	100
Ginkgo biloba	51	100	8	11,9
Antalgique	46	90,2	14	27,45
AINS	33	63,7	1	1,5

Les vasodilatateurs, AINS, antalgiques étaient administrés au début du traitement mais arrêtés au bout de 6 mois pour la majorité des patients suite à l'amélioration de leur état général. Durant tout le traitement, les patients avaient reçu un supplément en acide folique.

Tableau XII: Description des effets bénéfiques observés pendant les 6 premiers mois de traitement

Paramètres	n	(%)
Bon appétit	50	74,6
Urine claire	40	59,7
Sommeil paisible	47	92 ,1
Bonne évolution clinique	51	100
Aucun syndrome fonctionnel	2	3,9
Réduction de douleurs ostéo articulaires	51	100

Les patients ont déclaré avoir plusieurs effets bénéfiques avec une bonne évolution clinique et des douleurs ostéo articulaires peu intenses communes à tous. Ces observations se sont faites dès 6 mois et se sont maintenues le long du traitement.

Tableau XIII: Description des évènements indésirables observés au cours du
Traitement de M0 à M12

Paramètres	n	(%)
Fièvre	25	49,2
Toux	21	41,2
Syndrome pseudogrippal	17	33,3
Diarrhée	11	21,6
Douleur abdominale	10	19,6
Eruption cutanée	7	13,7
Mélanonychie	2	3,9
Hypersialorrhée	1	1,9

Les patients pouvaient présenter plusieurs effets indésirables avec une prédominance de fièvre et de toux.

IV. DONNEES BIOLOGIQUES

IV.1. Electrophorèse de hémoglobine

Ensemble des Patients :

Tableau XIVa : Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques de l'ensemble des 51 patients

Temps	Fractions d'hémoglobiniques (%)			
	m ± e.t	Médiane	Min	Max
Hb S (%)				
M0	85,71 ± 6,89	88,3	63,4	95
M6	74,67 ± 12,25	77,65	47,4	94,2
M12	77,95 ± 13,55	82,8	47,6	95,5
Hb F (%)				
M0	10,51 ± 5,64	9,1	2,7	28,9
M6	23,42 ± 12,30	20,45	4	51,4
M12	20,44 ± 13,49	15,4	3,2	51
Hb A₂ (%)				
M0	2,17 ± 0,52	2,2	1,3	3,2
M6	1,68 ± 0,51	1,55	0,9	2,9
M12	1,79 ± 0,52	1,65	1,1	3,4

Tableau XIVb : Comparaison des valeurs des différentes fractions
hémoglobiniques de l'ensemble des patients selon les différents mois

Valeur de p			
Mois	Hb S	Hb F	Hb A ₂
M0 - M6	0,0001	0,0001	0,0001
M0 - M12	0,0001	0,0001	0,001
M6 – M12	0,02	0,04	0,25

Avec l'HU nous avons observé une baisse statistiquement significative de l'Hb S et de l'Hb A₂ associée à une augmentation statistiquement significative de l'Hb F.

Patients SFA₂:

TableauXVa: Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques des 10 patients SFA₂

Temps	Fractions d'hémoglobiniques (%)			
	m ± e.t	Médiane	Min	Max
Hb S (%)				
M0	83,73 ± 6,53	84,5	69,5	91,2
M6	70,94 ± 15,67	69,52	47,4	88,88
M12	72,13 ± 15,53	70,4	50,1	91,5
Hb F (%)				
M0	13,98 ± 6,52	13,55	6,6	28
M6	26,29 ± 15,71	24,30	9,2	51,4
M12	26,06 ± 15,72	27,9	5,5	48,7
Hb A₂ (%)				
M0	2,22 ± 0,56	2,35	1,3	3
M6	1,54 ± 0,56	1,2	1,1	2,6
M12	1,79 ± 0,52	1,7	1,2	3

Tableau XVb: Comparaison des différentes fractions hémoglobiniques des patients SFA₂ selon les différents mois

Valeur de p			
Mois	Hb S	Hb F	Hb A ₂
M0 – M6	0,025	0,029	0,053
M0 – M12	0,025	0,021	0,129
M6 – M12	0,878	0,552	0,161

Nous avons observé chez les β^0 thalasso drépanocytaires de manière statistiquement significative une baisse de l'Hb S, associée à une augmentation statistiquement significative de l'Hb F. De M6 à M12, il n'y a eu aucun changement significatif au niveau des fractions hémoglobiniques.

Patients SSFA₂:

Tableau XVIa: Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques des 41 patients SSFA₂

Temps	Hb (%)			
	m ± e.t	Médiane	Min	Max
Hb S (%)				
M0	86,19 ± 6,97	88,7	63,4	95
M6	75,46 ± 11,51	78,2	49,4	94,2
M12	79,41 ± 12,81	83,4	47,6	95,5
Hb F (%)				
M0	9,67 ± 5,15	8,4	2,7	28,9
M6	22,82 ± 11,63	19,9	4	48,9
M12	19,03 ± 12,72	15,1	3,2	51
Hb A₂ (%)				
M0	2,15 ± 0,51	2,2	1,3	3,2
M6	1,71 ± 0,51	1,6	0,9	2,9
M12	1,79 ± 0,52	1,6	1,1	3,4

Tableau XVI b: Comparaison des différentes fractions hémoglobiniques des patients SSFA₂ selon les différents mois

Valeur de p			
Mois	Hb S	Hb F	Hb A ₂
M0 – M6	0,0001	0,0001	0,001
M0 – M12	0,002	0,0001	0,003
M6 – M12	0,017	0,022	0,507

Chez les drépanocytaires homozygotes, nous avons observé une baisse statistiquement significative de l'Hb S et de l'Hb A₂ associée à une augmentation statistiquement significative de l'Hb F.

IV.2. Hémogramme

IV.2.1. Lignées érythrocytaire et plaquettaire

Tableau XVIIa : Valeurs des différents paramètres de la numération globulaire

Paramètres	m ± e.t	Médiane	Min	Max
M0 (n=51)				
Hb (g/dl)	7,35 ± 1,04	7,3	5,1	10,2
VGM (fl)	80,95 ± 9,74	79,6	57,1	106,7
TCMH (pg)	27,4± 2,95	27,5	19,3	35
CCMH (%)	33,96 ± 2,23	33,6	30	38,9
PQ (/mm³)	398.100 ± 121.490	376.000	204.000	754.000
M6 (n=37)				
Hb (g/dl)	8,79 ± 1,63	8,9	1,8	11,8
VGM (fl)	94,95 ± 17,36	96,2	7,2	124,2
TCMH (pg)	37,04 ± 11,29	36,1	22,4	103,4
CCMH (%)	36,87 ± 3,74	38,2	29,6	41,7
PQ (/mm³)	322.530 ± 160.670	301.500	39.600	104.500
M12 (n=51)				
Hb (g/dl)	8,45 ± 1,63	8,5	2,7	12,5
VGM (fl)	88,61 ± 15,43	89,1	21,2	116,2
TCMH (pg)	34,2 ± 10,34	33,1	22	100,5
CCMH (%)	42,13 ± 41,19	36,1	31	330
PQ (/mm³)	345.420 ± 140.960	345.000	37.300	857

Tableau XVIIIb : Comparaison des différents paramètres de la numération globulaire selon les différents mois

Paramètres	Valeur de p		
	M0_M6	M0_M12	M6_M12
Hb	0,0001	0,0001	0,169
VGM	0,0001	0,002	0,017
TCMH	0,0001	0,0001	0,190
CCMH	0,0001	0,166	0,358
PQ	0,009	0,015	0,450

L'anémie qui était normochrome microcytaire à M0 devient une anémie normochrome normocytaire à M12. En effet, nous avons noté une croissance du taux d'Hb de M0 à M12. Le VGM et la TCMH ont augmenté de manière statistiquement significative de M0 à M12.

Le taux des plaquettes a également baissé au cours du traitement de manière statistiquement significative.

IV.2.2 Lignée leucocytaire

Tableau XVIIIa : Valeurs absolues des différentes sous-populations leucocytaires

Paramètres	m ± e.t	Médiane	Min	Max
M0 (n= 51)				
GB	150.900 ± 157.100	12.250	6.390	12.380
PNN	5145.15 ± 2.270	5.100	732	12.270
PNE	520,33 ± 457,57	385	60	2.420
PNB	139,70 ± 137,62	100	17	869
LY	5.903,65 ± 3.412,70	5.615	1.990	23.885
M	1.189,17 ± 531,6	1.100	290	3.050
M6 (n= 37)				
GB	89.600 ± 32.000	8.860	3.630	17.110
PNN	3.636,79 ± 2.290,86	3.310	468	9.230
PNE	322,67 ± 507,15	210	10	3.320
PNB	59,30 ± 61,04	40	10	390
LY	3.995,56 ± 1.399,4	3 740	2.150	7.630
M	743,56 ± 348,97	800	150	1.750
M12 (n= 51)				
GB	90.470 ± 35.300	9.150	3.810	20.730
PNN	4.036,94 ± 2.193,98	3.560	1.110	10.510
PNE	360,41 ± 393,62	260	10	2.180
PNB	86,33 ± 66,35	70	10	310
LY	4.349,18 ± 1.725,93	4.030	2.200	10.100
M	824,38 ± 502,6	735	60	2.660

Tableau XVIIIb: Comparaison des valeurs absolues des différentes sous-populations leucocytaire selon les différents mois

Paramètres	Valeur de p		
	M0_M6	M0_M12	M6_M12
GB	0,016	0,014	0,540
PNN	0,008	0,009	0,305
PNE	0,053	0,083	0,908
PNB	0,001	0,009	0,031
LY	0,001	0,002	0,218
M	0,0001	0,0001	0,594

Les patients avaient une hyperleucocytose avec une augmentation de toutes les sous-populations leucocytaires sauf des PNN à l'inclusion. Puis, à partir de 6 mois et de manière statistiquement significative, tous les paramètres se normalisent. Il y a une baisse statistiquement significative de M0 à 12 des GB et de toutes les sous-populations leucocytaires excepté des PNE.

CHAPITRE III: DISCUSSION

I. DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

Dans la présente étude réalisée au laboratoire central du CHU de Yopougon, la population étudiée était à prédominance masculine, avec un sex-ratio de $H/F=1,43$. Les mêmes observations ont été faites par Kple et *al* [55]. en 2001 et Bouzaid [16]. Ils avaient trouvé des résultats à prédominance masculine avec des sex-ratios respectifs de 1,07 et 1,2. Kamara et *al.* [50] retrouvaient une prédominance féminine, avec un sexe ratio $H/F= 0,74$. Ces différences qui ont été observées dénotent de l'absence de lien entre le sexe et le type d'hémoglobine. En effet, la drépanocytose est une maladie génétique et donc la transmission se fait indépendamment du sexe selon un mode autosomal récessif.

L'âge de nos sujets était compris entre 5 et 15 ans, avec une moyenne de $8,9\pm 3,4$ et des extrêmes allant de 5 à 15 ans. Ces résultats sont consécutifs aux critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude. En effet, l'HU mise à disposition par la fondation LYA était sous forme de gélule, donc inapproprié aux enfants de moins de 5 ans. Il en a été de même pour Mellouli F [63].

Dans notre étude, 96% de nos 51 patients étaient scolarisés. 23,52% de ces patients avaient un retard scolaire, conséquences des nombreuses hospitalisations dues à la maladie. Boiro D et *al.* au Sénégal, [14] et Moussavou et *al.* au Gabon, [67] ont également retrouvé respectivement 16,7% et 50% des patients ayant un retard scolaire lors de leurs études.

Merle et Gonzalez [64] ont aussi fait ce constat. Ils ont montré également que la scolarité des patients est perturbée par la maladie pour trois quart des personnes interrogées.

La recherche de la notion de drépanocytose dans la fratrie peut avoir des répercussions significatives sur la prise en charge des malades. [60]. En effet

plus il y a d'enfants malades, plus les charges financières et les décès sont accrus créant ainsi un traumatisme dans les familles.

Dans notre étude, 23 patients, soit 45,1%, avaient un autre membre drépanocytaire dans la fratrie. Ce résultat se rapproche de l'étude faite par Diarra avec 43,4% de cas [29]. Dans 54,9% des cas, nos patients n'avaient aucun membre de leur fratrie atteint de l'affection. Ces résultats concordent avec les modalités de transmission de la drépanocytose qui obéit à un mode autosomal récessif.

De plus, la majorité de nos patients appartenaient à un groupe socioéconomique de faible revenu avec seulement 37,3% de père et 11,8% de mère salariés. Tous ces facteurs rendaient la prise en charge difficile. Cette hypothèse a été étayée par Lainé en 2007 [57] qui montrait les difficultés rencontrées par les parents surtout lorsqu'ils ont plus d'un enfant drépanocytaire à bas âge à prendre en charge.

II. DONNEES CLINIQUES

La clinique de la drépanocytose est dominée par la douleur et avec le temps d'autres complications considérées comme signe de mauvais pronostic avec mortalité précoce [65]. Il est donc important de la diagnostiquer précocement afin de procéder à une meilleure prise en charge et prévenir les complications afférentes.

Aux Etats-Unis et en Europe, le dépistage néonatal de la drépanocytose permet des traitements préventifs précoces. Toutefois, dans de nombreux pays du tiers monde où la charge de la maladie est la plus lourde, les capacités de diagnostic font défaut, et la mortalité infantile est élevée.

En Afrique 500.000 enfants naissent avec la drépanocytose dont 60 à 80% meurent avant l'âge de 5 ans à défaut de dépistage précoce et prise en charge adéquate[12, 31].

Nous avons constaté que seul 37,3% des patients de notre étude avaient été diagnostiqués alors qu'ils étaient nourrissons. Cela pourrait s'expliquer par le fait que d'une manière générale, en Côte d'Ivoire et ailleurs en Afrique, la drépanocytose n'est pas un problème prioritaire de santé publique. Par conséquent, les nouveaux nés ne sont soumis à aucun dépistage systématique [15]. Par ailleurs, il faudrait souligner également l'insuffisance de personnel médical, notamment d'hématologues dans nos régions [14].

Les circonstances de découverte de la maladie restent dominées par les douleurs ostéo-articulaires et le syndrome pieds mains [12, 13]. Dans le cadre de notre étude, les circonstances de diagnostic les plus fréquentes étaient l'anémie et l'ictère à des taux semblables de 70,6% et les douleurs ostéo-articulaires à 47,01%.

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent était la crise vaso-occlusive. Le même constat a été fait à Brazzaville par Mbika et *al.* [62] qui notaient 46,3% de CVO.

L'HU est un agent oral identifié qui réduit les CVO douloureuses. Fester, dans une étude, a démontré l'efficacité de l'HU à réduire la fréquence des CVO chez les enfants [39]. Nos travaux ont permis de constater une baisse de la fréquence des transfusions et du nombre de CVO réduisant par conséquent les hospitalisations.

En effet, nous avons observé une diminution significative des CVO. Chaque patient faisait au moins 3 crises par année avant le traitement à l'HU. Au bout de 12 mois de traitement à l'HU, le pourcentage de patients ayant fait

des CVO est passé de 100% à 9,8%. La prévention des CVO étant la principale indication de l'HU dans les formes sévères de la drépanocytose [1].

Ce résultat se rapproche de celui de De Montalambert et *al.* [23] dont l'étude avait montré une baisse de CVO douloureuses chez 27 enfants sur 28 soit 96,4%, qui avaient 3 crises par an avant la thérapie à l'HU. De même, Tshilolo et *al.* affirmaient en 2018 [94] que l'HU est un médicament quotidien sûr chez les enfants drépanocytaires vivant en Afrique et qu'il contribue à diminuer le nombre de crises vaso-occlusives, d'infections, de transfusions et de mort.

Les besoins transfusionnels ont également baissé et sont passés de plus de 3 transfusions par patient par année à 0 transfusion après 12 mois de traitement, soit 82,4% de patients transfusés avant la prise de l'HU à 0% de patients à 12 mois de traitement. L'utilisation de l'HU chez les patients pédiatriques a donné des bons résultats curatifs.

Dans les études pédiatriques déjà mentionnées [23, 65, 94]. Le nombre de jours d'hospitalisation avait significativement diminué pendant le traitement à l'HU. Dans notre travail, le nombre de jours d'hospitalisation a diminué de 60,8%. Ces importantes diminutions des jours d'hospitalisation représentaient une réelle économie des frais hospitaliers et une augmentation du confort psychologique de l'enfant. Le traitement devenait alors principalement ambulatoire et domiciliaire. Ces résultats sont comparables à ceux de Ware et *al.* [99].

Au bout de 6 mois de traitement, les patients ont présenté quelques événements indésirables avec une prédominance de fièvre et de toux dans respectivement 49,2 % et 41,2% des cas. Nous pouvons donc dire que la tolérance était bonne. Mellouli et *al.* ont également relaté la bonne tolérance à l'HU. Ils ont observé une éruption maculopapuleuse des paumes des mains et des plantes des pieds spontanément résolutive avec une aphtose buccale [63].

Dans notre étude mais aussi dans des travaux précédents [54, 65] des effets carcinogènes n'ont pas été observés. Nous n'avons pas observé de sérieuses complications liées à la prise de l'HU, hormis une cytopénie réversible.

Cependant, l'absence de processus malins pendant notre étude ne garantit pas la fiabilité quant à la sécurité à très long terme de ce traitement. Une grande prudence devrait être de mise, car nous reconnaissons qu'à ce jour, l'HU est une molécule qui n'a pas bénéficié d'un développement clinique moderne où la sécurité est systématiquement appréciée et même lorsque les conditions optimales sont réunies, des atteintes sévères passent longtemps inaperçues avant qu'un nombre suffisant d'accidents ne surviennent et qu'un lien soit établi avec la prise du médicament.

Nos patients ont toléré l'HU à une dose limitée à 15 mg/kg/j. Cela démontre que la dose maximale tolérée n'est pas indispensable pour atteindre un effet thérapeutique [63]. La dose moyenne d'HU utilisée dans l'étude Tshilolo et *al.* sur 606 enfants était de $17,5 \pm 1,8$ mg/ Kg/jour. Des événements toxiques se sont produits chez 5,1% des participants, ce qui était inférieur au seuil de sécurité prescrit par le protocole pendant le traitement [94].

Par conséquent, le spécialiste en charge du traitement doit adapter la dose à chaque patient dans le but de réduire la toxicité. La dose initiale étant de 10 à 15 mg/kg/jour en une dose et la dose maximale de 30 mg/kg/j [7].

L'HU est un médicament bien toléré qui présente très peu de toxicité à court ou moyen terme [89]. La toxicité à court terme la plus couramment rencontrée inclut les cytopénies légères et réversibles. Bien que toutes les lignées cellulaires puissent être touchées, la toxicité hématologique la plus fréquemment rencontrée comprend une neutropénie légère à modérée, suivie de la réticulocytopenie et de la thrombocytopénie [65]. Ce risque de cytopénie justifie une surveillance hématologique régulière.

III. DONNEES BIOLOGIQUES

Nous avons constaté lors de cette étude que le profil électrophorétique de nos patients était en majorité de la forme SSFA₂ dans 80% des cas. Wang et *al.* en 2001 [95] et Mellouli et *al.* en 2007 [63] ont présenté des données similaires avec respectivement 96,43% et 57,45% de SSFA₂.

Plusieurs publications convergent sur le fait que l'Hb F a un effet atténuateur sur la sévérité de la maladie [51, 25, 65]. Les sujets ayant un taux élevé d'Hb F ont moins de crises sévères [41]. C'est ce qui explique le fait que les nourrissons drépanocytaires développent rarement les signes de la maladie jusqu'à ce que le taux d'Hb F baisse de manière significative vers 4-5 mois [41]. En conséquence, l'induction pharmacologique de la production de l'Hb F par la moelle est un objectif logique du traitement de la drépanocytose.

L'HU est la molécule réactivatrice de la synthèse d'Hb F la mieux tolérée [26]. Plusieurs études à travers le monde s'y sont penchées comme celle de Mellouli et *al.* [63] réalisée en Tunisie en 2007 qui rapportait une augmentation significative de l'Hb F de 3 à 30% après usage de l'HU pendant 6 ans 9 mois; et celle de Tshilolo et *al.* [94] qui montrait une augmentation significative des taux d'Hb et d'Hb F.

Nous avons noté une augmentation du taux d'Hb F. Cette augmentation s'est faite progressivement dès le début du traitement par l'HU, avec un pic à 6 mois et ont gardé ensuite des valeurs légèrement plus basses jusqu'au 12^{ème} mois.

L'HU est un cytostatique qui semble agir sur plusieurs mécanismes physiopathologiques de la drépanocytose. Nombreux écrits ont montré que chez les patients drépanocytaires l'HU augmente le taux d'Hb F [65]. L'augmentation maximale étant fortement liée au taux initial d'Hb F avant le traitement [27]. L'augmentation de l'Hb F est dose dépendante, mais inversement proportionnelle à l'âge du patient. Cet effet bénéfique ne semble pas se limiter

aux seuls drépanocytaires homozygotes, mais aussi intéresse les hétérozygotes composites β° thalasso drépanocytaires. Rigano P, Rodgers GP, Renda D, et al. en 2001 et Mieukountima en 2004, observaient un effet bénéfique de l'HU pour les deux formes majeurs anémiques homozygote SS et double hétérozygote Hb S / β° thalassémie. Nos résultats s'inscrivent également dans ce canevas. Le taux moyen d'Hb F des patients SSFA₂ est passé de 9,67% à M0 à 19,03% à M12, soit une augmentation de 9,36%. Alors que celui des patients SFA₂ est passé de 13,98% à M0 à 26,06% à M12, soit une augmentation de 12,08%. Les taux les plus élevés ont été observés chez les β° thalasso drépanocytaires qui possèdent une propension naturelle à la synthèse accrue d'Hb F. Oury et *al.* ont obtenu des résultats similaires. [75].

Cependant, il faut noter que les résultats les plus probants ont été observés à M6. Les mêmes observations ont été faites par d'autres auteurs. Dans l'étude de Mieukountima relative à une observation pédiatrique de 5 enfants souffrant de cas graves de drépanocytose pendant 2 ans et traités à l'HU ; l'HU a induit une augmentation de l'Hb F qui était maximale pendant la première année et qui s'est maintenue à des valeurs moyennes la deuxième année.

Quant à l'étude de Koren et *al.* [54] portant sur 19 enfants malades et adolescents qui souffraient de formes sévères d'anémie falciforme, l'augmentation de l'Hb F a été importante après 3 mois de traitement à l'HU et encore plus significative à 6 mois puis s'est maintenue à un taux plus bas.

De Montalembert et *al.* [23], dans une étude a traité par l'HU 35 patients âgés de 3 à 20 ans souffrant d'anémie falciforme avec CVO douloureuses très fréquentes pendant une durée moyenne de 32 mois. L'HU a induit une augmentation de l'Hb F chez tous les patients, avec une augmentation maximale après 9 mois de traitement, qui se maintient longtemps après l'arrêt du traitement à des taux plus bas.

Parmi les facteurs prédictifs de la gravité clinique de la drépanocytose, la quantité d'Hb F est un paramètre important. En effet, la sévérité de la maladie est inversement corrélée au taux d'Hb F [65]. Cela est dû au fait que l'Hb F ne copolymérise pas avec l'Hb S et agit ainsi comme un diluant inerte [63]. L'Hb F a un pouvoir inhibiteur puissant sur la polymérisation de l'Hb S. L'élévation du taux de l'Hb F dans le GR s'accompagne d'une diminution parallèle de la concentration en Hb S qui est le facteur déterminant de la polymérisation [63]. Nous avons également relevé une baisse du taux d'Hb S qui est en moyenne de (pourcentage manquant). En effet, le taux moyen d'Hb S est passé de 85,71% (M0) à 77,95% (M12), avec une baisse plus importante de 11,04 à M6.

Des faisceaux d'arguments montrent que l'augmentation de l'HbF n'est pas le seul mécanisme d'amélioration de l'état clinique lors du traitement à l'HU [6, 65, 90]; certains patients ont connu cette amélioration sans augmenter leur taux d'Hb F sous traitement. Les données actuelles suggèrent que plusieurs mécanismes d'action potentiels de l'hydroxyurée peuvent être pertinents pour les patients drépanocytaires, qui, ensemble, conduisent non seulement à l'induction d'HbF, mais également à des avantages supplémentaires [65]. Bien que le principal mécanisme d'action de l'HU soit l'induction de l'Hb F, ce médicament a de multiples effets bénéfiques sur les érythrocytes, les leucocytes et même l'endothélium ; ce qui en fait un traitement bénéfique pour cette maladie potentiellement mortelle.

Dans notre étude, les patients ont présenté une anémie normochrome microcytaire à M0 qui devient par la suite une anémie normochrome normocytaire à M12 avec diminution des PQ ; le taux le plus bas des plaquettes étant obtenu à M6. Ils ont également présenté une hyperleucocytose avec augmentation de toutes les sous-populations leucocytaires sauf des PNN à M0. Puis, à partir de M6 et de manière statistiquement significative ($P < 0,05$), tous

les paramètres se sont normalisés. Ware et *al.* ont présenté des résultats similaires.

Russell et *al.* [101] dans l'étude de 68 patients âgés de 7 à 11 ans traités par HU pendant 12 mois, soulignaient les effets bénéfiques de l'HU qui entraînait une augmentation de la concentration de l'Hb F et le VGM à des doses maximales tolérées, mais diminue le nombre des réticulocytes et des neutrophiles.

Dans notre observation, l'augmentation du VGM a été progressive dès le début du traitement et statistiquement significative tout le long du traitement, avec un taux plus important à M6. Quant aux sous populations leucocytaires, elles ont toutes baissé notamment les neutrophiles qui ont diminué de manière significative après l'HU tout comme dans l'étude De Montalembert [24]. La diminution des neutrophiles pourrait jouer un rôle important dans la diminution des CVO, où ces cellules peuvent participer à la genèse des vaso-occlusions et à l'inflammation qui les accompagnent [65].

Nous avons constaté tout comme nombreux auteurs l'effet bénéfique de l'HU sur les taux de GB et de PQ dans le sens d'une baisse de la leucocytose et de la thrombocytose, habituellement observées dans la drépanocytose. Cette diminution, bien que bénéfique pour la rhéologie sanguine, peut également présenter un risque de cytopénie justifiant ainsi une surveillance étroite et régulière des patients.

Il est important de souligner les avantages cliniques d'une forte adhésion à l'HU, en particulier chez les jeunes atteints de syndrome drépanocytaire majeur [3]. Les études récentes américaines ayant montré la bonne tolérance de l'HU chez le très jeune enfant incitent certains à le proposer systématiquement dès la première année de vie [98]. Cependant, le principal problème lié à l'HU est la variabilité de son efficacité d'un patient à l'autre. En effet, l'importance de l'amélioration clinique n'est pas toujours liée à l'élévation du taux d'Hb F [41].

Ces observations étayent l'hypothèse que, même si la réactivation de la synthèse de l'Hb F joue un rôle important dans l'action de l'HU, l'amélioration de l'état général est aussi liée à d'autres facteurs. Cette hypothèse est également rapportée par Mellouli et *al.* [63]. Ce « paradoxe » peut être expliqué par les autres effets bénéfiques de l'HU, tels que la baisse des GB [22], la baisse des PQ, des réticulocytes et l'augmentation de l'Hb et du VGM [65].

CONCLUSION

La drépanocytose est la première maladie génétique dans le monde. Nonobstant des avancées sur la recherche, la drépanocytose reste un problème majeur de santé publique à cause notamment de sa fréquence élevée et de sa gravité clinique. En Côte d'Ivoire, la prévalence est de 14%.

C'est une maladie héréditaire causée par une hémoglobine anormale S qui polymérise sous état désoxygéné entraînant une déformation des globules rouges qui prennent une forme de faucille. Cette dernière est à la base, d'une clinique marquée par des manifestations de crises vaso-occlusives très douloureuses, un syndrome anémique et/ou un syndrome infectieux.

L'HU occupe une place privilégiée dans la prise en charge des formes sévères de drépanocytose de l'enfant, aussi bien chez les homozygotes S/S que les doubles hétérozygotes S/ β thalassémiques. Elle est couramment utilisée en France, aux Etats-Unis, au Congo.

L'objectif de notre travail était d'étudier le profil épidémiologique, clinique et hématologique des patients drépanocytaires majeurs traités à l' HU sur une durée de 12 mois à Abidjan. Au cours de cette période, nous avons noté aussi bien des effets cliniques que biologiques.

Nos sujets drépanocytaires majeurs chez qui l'on a noté à l'entame de cette étude des crises à répétition et plus de 3 transfusions par an ont vu leur clinique s'améliorer dès les 6 premiers mois de traitement à l' HU. Entre autres, une baisse des CVO, des hospitalisations ainsi que des transfusions. D'autre part, des effets biologiques tels qu'une augmentation de l'Hb totale et de l'Hb F ainsi qu'une baisse de l' Hb S, de la population leucocytaire et des PQ. Ces effets bénéfiques se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude.

Nos résultats confirment les hypothèses et connaissances issues des études précédentes sur le traitement à l'HU des enfants drépanocytaires majeurs. L'HU peut être recommandée comme traitement de choix pour prévenir les crises vaso-occlusives chez les patients qui en souffrent fréquemment.

Il est clair que le bénéfice obtenu chez la grande majorité des enfants traités, la bonne tolérance à moyen et court terme et la facilité relative d'administration incitent les spécialistes à proposer de plus en plus facilement l'HU aux enfants drépanocytaires faisant des crises à répétition. Il ne faudrait pour autant méconnaître les risques potentiels liés à la prise prolongée par un enfant de ce médicament cytostatique car utilisée prudemment, avec des monitorages fréquents, elle ne pose pas de problème à court et moyen terme, mais des études de tolérance à long terme devraient être entreprises

Par conséquent, son utilisation doit être réservée aux enfants gravement atteints d'anémie falciforme, avec un suivi rigoureux clinique et biologique comme cela est indiqué chez l'adulte.

SUGGESTIONS ET RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, il convient de faire des suggestions et recommandations pour une meilleure prise en charge de la drépanocytose :

- ***Aux autorités politiques et sanitaires***

- ✓ Créer un centre dédié à la prise en charge de la drépanocytose
- ✓ Inscrire l'HU dans la liste des médicaments essentiels de Côte d'Ivoire
- ✓ Instaurer le dépistage dès la naissance de l'enfant

- ***Au corps médical***

- ✓ Prescrire l'HU chez les enfants lorsque l'indication est posée
- ✓ Mettre en place un suivi régulier des patients sous HU
- ✓ Procéder à l'éducation thérapeutique des patients et parents
- ✓ Etendre l'utilisation de l'HU

- ***Aux patients drépanocytaires et parents de patients***

- ✓ Respecter scrupuleusement le traitement et les rendez-vous du suivi médical
- ✓ Adopter une bonne hygiène de vie

- ***A la population***

- ✓ Participer aux campagnes d'information sur la drépanocytose
- ✓ Connaitre son statut hémoglobinique

REFERNCES

1. **Armolia PJ, Almeida A, Davies SC, et al.**

Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease part 2: a problem oriented approach.

Br J Haematol. 2003; 120:737–743.

2. **Aspects épidémio- clinique de la drépanocytose.**

(Consulté le 25/03/2019)

< [http://fr.wikibooks.org/wiki/aspects %C3%A9pid%C3%A9mio-cliniques de la Dr%C3%A9panocytose](http://fr.wikibooks.org/wiki/aspects%C3%A9pid%C3%A9mio-cliniques_de_la_Dr%C3%A9panocytose) >

3. **Badawy SM, Thompson AA, Holl JL, et al.**

Healthcare utilization and hydroxyurea adherence in youth with sickle cell disease.

Pediatric Hematology and Oncology. 2019; 1–12.

4. **Balédent F, Girot R.**

Génétique et biologie de la drépanocytose.

Développement et Santé. 2016. (Consulté 16/04/2019)

<<https://devsante.org/articles/genetique-et-biologie-de-la-drepanocytose>>

5. **Balédent F.**

Génétique et diagnostic biologie de la drépanocytose.

Développement et Santé. 2016; 182 :4-12.

6. **Ballas, Dover G.J., Charache S.**

Effect of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes *in vivo*.

Am. J. Hematol. 1989; 32:104-101.

7. Ballas SK.

Complications of sickle cell anaemia in adults: Guidelines for effective management.

Cleveland Clinic J Med. 1999; 66:49-58.

8. Bartolucci P, Lionnet F.

Complications chroniques de la drépanocytose: dossier maladies de l'hémoglobine.

La Revue du Praticien. Oct. 2014; 64: 1120-1126.

9. Beet EA.

The genetics of sickle – cells trait in a Bantu tribal.

Ann Eugenics. 1949; 14: 275 –276.

10. Begue P, Assimadi K.

Diagnostic de la drépanocytose et ses complications. In : La maladie drépanocytaire.

Paris: Sandoz, 1984. P 78-95.

11. Bernard J, Levy JP, Varet B.

Hémoglobine C: Hématologie. Vol 2.

Paris: Ed. Flammarion Médecine - Science, 1976. P 840 –888.

12. Bernaudin F

Résultats et indication actuelle de l'allogreffe de moelle dans la drépanocytose.

Path Biol. 1999; 47(1):59-64.

13.beyeme-owono M, Chiabi A.

Epidemiologie de la drépanocytose.

Clinics in Mother and Child Health. Janv - Avr 2004;(1) :

14.Boiro D, Gueye M, Thiongane A, et al.

Drépanocytose chez l'enfant Profils 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):328.

15.Bonnet D.

Rupture d'alliance contre rupture de filiation : le cas de la drépanocytose.

Critique de la Santé Publique. Janv 2001 ;10 :263-64.

16.Bouzaid M.

Prise en charge de la drépanocytose homozygote au service d'hématon oncologie pédiatrique de l'hôpital des enfants Rabat.

Th Med : Rabat.

Faculté de médecine;2007, N° : 207.

17. Byrd DC, Pitts SR et Alexander CK.

Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia.

Pharmacotherapy. 1999; 19:1459–1462.

18.Chaine B, Neonato MG, Girot R. et Aractingi S

Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease.

Archives of Dermatology. 2001; 137:467–470.

19.Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al.

Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia.

New England Journal of Medicine. 1995; 332:1317–1322.

20.Chollet O, Briche T, Diard JP.

Drépanocytose et vertige: un diagnostic possible en France métropolitaine revue de la littérature à propos d'un cas.

Médecine Tropicale. 2002; 62 : 525-530.

21.CHU de Yopougon. Service d'Hématologie Clinique. Abidjan

Protocole de traitement des hémoglobinopathies.

Abidjan: CHU de Yopougon, 2013.

22.Davies SC, Gilmore A.

The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease.

Blood Rev. 2003; 17:99–109.

23.De Montalembert M, Begue P, Bernaudin F et al

Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease. French Study Group on Sickle Cell Disease.

Archives of Diseases in Childhood. 1999; 81:437–439.

24.De Montalembert M, Belloy M , Bernaudin F et al .

Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely III children with sickle cell disease.

J Pediatr Hematol Oncol. 1997; 194 : 313-318.

25.De Montalembert M.

L'hydroxyurée et les autres agents stimulant la synthèse de l'hémoglobine fœtale.

Path Biol. 1999; 47(1): 55-58.

26.De Montalembert M.

Traitement de la drépanocytose par l'hydroxyurée.

Hématologie. 2002;8(1):28-34.

27.De Montalembert M, Tshilolo L.

Les progrès thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose sont-ils applicables en Afrique subsaharienne.

Med Trop. 2007;67(6):612-616.

28.Debals-Gonthier M et al.

Analyse coût-efficacité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques de donneur apparenté haplo identique chez les patients de plus de 55 ans.

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2018; 66: S139.

29.Diarra AD .

Les aspects épidémiologiques des enfants drépanocytaires suivis en pédiatrie de 2005- 2008 au CHU G-T.

Th Méd: Mali.2009.

30.Diggs LW, Bibb J, Ahmann CF.

The providence and significance of the sickle-cell trait.
Ann.Inter.Med.1933; 7:769-780.

31.Diop S, Faye B, Ngo S,Seck M.

Morbidité et aspects évolutifs de la drépanocytose SC : une étude de 129 patients au service d'hématologie clinique de Dakar.

Health Sciences And Diseases: Oct – Nov–Dec 2016;17 (4):58.

Vol 17 (4)

32.Diop S, Koffi G, N'Dahtz E, et al.

Profil infectieux chez le drépanocytaire. (Consulté le 11/06/2019)

<<http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T90-5-1832.pdf>>

33.Djeddi Z, Benameur Z.

Dépistage des hémoglobinopathies au CHU Tlemcen. 117p.

Th Med :Tlemcen. Université Abou bekr belkaïd. Faculté de Médecine,
2017.

34.Douamba S et al.

Syndromes drépanocytaires majeurs et infections associées chez l'enfant au Burkina Faso.

Pan African Medical Journal. 2017; 26:7.

35.Duployez N.

Hématologie. 2^{ème} éd.

Paris: De Boeck Supérieur, 2017. 272p.

36. Dupont A, Bouchez P, Lebras M, et al.

La maladie drépanocytaire.

Paris: Sandoz, 1984. P 203-207.

37. Elion J, Labie D.

Drépanocytose et adhérence cellulaire.

Hématologie. 1998; 4: 201-211.

38. Emmel VE.

A Study of the erythrocytes in case of severe anemia with sickle shaped red blood corpuscles.

Anch Inter. Med. 1993; 20:586-598.

39. Ferster A, Vermynen C, Cornu G et al.

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

Blood. 1996; 88:1960-1964.

40. Gaudré N.

Organisation d'une filière de soins drépanocytose dans un centre de compétences: l'exemple du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. 145p.

Th Méd Spécialisée Clinique: Université Toulouse III – Paul Sabatier.

Facultés de Médecine; 2015.

41. Gayllord MN, Gray Kanteng AW, Augustin, et al.

De l'hémoglobine SS à SF: intérêt de l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose chez 2 enfants congolais et revue de la littérature.

The Pan African Medical Journal.2015; 21: 124.

42.Gentilini M, Duflo B.

Les anémies tropicales in médecine tropicale.

Paris: Flammarion, Médecine Sciences, 1999. P460-469.

43.Girot R.

Thalassémie, drépanocytose: physiopathologie et diagnostic.

Rev Prat. 1999; 49: 667 – 674.

44.Girot R, Bégué P, Galacteros F.

La drépanocytose.

Paris: Editions John Libbey Eurotext, 2003. 336p.

45.Hahn EV, Gillepsie EB.

Sickle cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy.

Experimental Study of sickle cell formation.

Arch Intern Med.1927; 39: 233 –234.

46.Hill VL, Simpson VZ, Higgins JM et al.

Evaluation of the Performance of the Sysmex XT-2000i Hematology Analyzer With Whole Blood Specimens Stored at Room Temperature.

Laboratory Medicine. 2009; 40(12):709–718.

47.Hydrea (hydroxyurea): side effects, interactions warning, dosage & uses
(Consulté le 26/03/2019)

<<https://www.rxlist.com/hydrea-drug.>>

48.Ingram VM.

A specific chemical difference between globins of normal and sickle Cell anemia haemoglobins.

Nature. 1956; 178:792- 794.

49.Inwoley K.A.

L'hémogramme chez l'adulte ivoirien présumé sain. 264p.

Mem. CES Hémato: Abidjan. Univ. Abidjan, 1995.

50.Kamara I, Tolo-Diebkile A.

Profil hématologique et biochimique des patients drépanocytaires majeurs en phase stationnaire: A propos de 647 cas au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon.

Mem. Sciences Médicales: Abidjan, 2016, 2613.

51.Kar BC, Sapathy BD, Kuzolik AE et al.

Sickle cell disease in Orissa state.

Lancet. 1986 ;1198-1201.

52.Kéclard L, Romana M, Saint-Martin C.

Epidémiologie des gènes globines dans le bassin caribéen in La drépanocytose, regards croisés sur une maladie orpheline.

Paris: Editions Khartala, 2004. P75-94.

53.Koch AA, Yang Q, Olney RS.

Sickle hemoglobin allele and sickle cell disease: a HuGE review.

Am J Epidemiology. 2000; 151(9): 839–845.

54.Koren A, Dora S, Zalaman L et al.

Effect of hydroxyurea in sickle cell anaemia : A clinical trial in children and teenagers with severe sickle cell anaemia and sickle cell bêtathalassemia .

Pediatr Hematol and Oncol. 1999 ; 16 : 221-232.

55.Kple-Faget P, Seka Seka J, Akre Dp, Padja B, Aguia AE, Mambo SF.

La transfusion sanguine chez les enfants drépanocytaires au chu d'abidjan – Cocody

Méd Afr Noire .1996; 43 (12): 5.

56.Labie D, Elion J.

Génétique et physiopathologie de la drépanocytose *in* La Drépanocytose (dir. Girot R., Bégué P., Galacteros F.)

Paris: Editions John Libbey Eurotext, 2003. P1-12.

57.Lainé A.

Parents d'enfants drépanocytaires face à la maladie et au système de soin.

2007.108 (Consulté le 10/02/2019)

<<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00326056>>

58.Langlois S, Jason C, Ford, Chitayat D.

Dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies au Canada: Comité de Diagnostic Prénatal du Collège Canadien des Généticiens Médicaux, 2008. 12p.

59. Lechner J, Greve B, Cassens U.

Automation in Hematology.

Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2007;34(5): 328–339.

60. Mahmoud. A.

la drépanocytose chez l'enfant au service de pédiatrie à l'hôpital al farabi oujda (étude de 07 cas et revue de la littérature).134p.

Th Med : Raba. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.

Faculté de médecine et de pharmacie, 2013, 083/13.

61. Marieb EN, Katja H.

Anatomie et physiologie humaine. 8^e éd.

Paris: Nouveaux Horizons, 2010. P 731-736.

62. Mbika CA, Okoko A, Mouko A.

Les crises vaso-occlusives de l'enfant drépanocytaire à Brazzaville. Arch Pediatr. 2010; 17(3):294-302.

63. Mellouli F, Bejaoui M.

Utilisation de l'hydroxyurée dans les formes sévères de la drépanocytose : étude de 47 cas pédiatrique tunisiens.

Tunis: Hôpital de-Jour, Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis, , 2007. P 24-28.

64. Merle S, Gonzalez V.

3^{ème} journée de la drépanocytose en Martinique 19-21 février 2013.

65.Mieukountima L.

Les effets bénéfiques de l'hydroxyurée dans l'anémie falciforme de l'enfant.

Th Med : Genève. Université de Genève. Faculté de Médecine, 2004, 10400.

66.Mode de transmission autosomique récessif

2001. (Consulté le 02/08/2019)

< http://www.drepavie.org/drepanocytose_definition.htm>

67.Moussavou A, Vierin Y, Eloundou-Orima C, et al.

Prises-en-charge de la douleur drépanocytaire selon les critères de l'OMS.
Arch Pediatr. 2004; 11(9): 1041-1045.

68.Najman A, Verdy E, Optron G, et al.

Physiopathologie de la drépanocytose. In : Najman A. Hématologie, Lomé1.

Paris: Edition Ellipse, 1998. P 341 – 350.

69.Neel JV.

The clinical detection of the genetic carries of unherited disease.
Medicine. 1947; 26: 115-123.

70.O'Branski EE, Ware RE, Prose NS et Kinney TR.

Skin and nail changes in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy.

Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;44 :859–861.

71.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. P 78 – 95.

72.Oliver M, Wolf A, Roche C, et al.

Hémoglobinopathie. Diagnostic au laboratoire.
Méd. Trop. 2011; 71: 217-222.

73.Olowoyeye A, Okwundu CI

La thérapie génique pour la drépanocytose

Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. 2018. (consulté le 28/06/2019)

<<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007652.pub6/fr>>

74.OMS. Genève

WHO Model List of Essential Medicines, 18th list [archive], avril 2013
(Consulté le 1/08/2019)

<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf>

75.Oury AP, Hoyoux C, Dresse MF, et al.

Anémie falciforme chez l'enfant: intérêt de l'hydroxyurée dans les formes graves.

Archive de Pédiatrie.1997; 4: 839-844.

76.Parez N, Bégué P.

Complications hépatobiliaires chez l'enfant. In : R.Girot, P. Bégué et F. Galactéros. La drépanocytose.

Paris: JL Eurotext, 2003. 177p.

77. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells CI.

Sickle cell anemia a molecular disease.

Science. 1949; 110: 543-548.

78. Redding-Lallinger R, Knoll C.

Sickle cell disease-pathophysiology and treatment.

CurrProbl Pediatr Adolesc Health Care. 2006; 36(10): 346-76.

79. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT.

Sickle-cell disease.

The Lancet. 2010;376(9757):2018–2031.

80. Ribeil JA, Abina BH, Paven E, Magnani A.

Gene therapy in a patient with sickle cell disease.

N Engl J Med. 2017; 376 (9) : 3.

81. Rouessac F, Rouessac A

Analyse chimique méthode et techniques instrumentales modernes.

5^{ème} éd.

Paris: Dunod, 2000. 430p.

82. Sangare A.

Etude multicentrique de l'association extrait de ginkgo biloba (EGB 761) anti inflammatoire non stéroïdien injectable dans le traitement de la crise douloureuse vasculo-occlusive de la drépanocytose.

Med Afr Noire. 1997;44 (6):8.

83.Sangaré A, Koffi KG, Allangba O et al.

Etude comparative du Ketoprofène et de la Buprenorphine dans le traitement des crises douloureuses drépanocytaires.

Med Afr Noire.1998; 4: 138–143.

84.Sanogo.I ,Koffi.G, N'Dahtz E, Allangba O, Sangaré A, Adjo MA ,Diop S.

Profil infectieux chez le drépanocytaire.

“Clinique“. juillet 1997. Manuscrit n° 1832.

85.Santin A, Renaud B.

Drépanocytose et complications aiguës, Maladies rares en médecine d'urgence.

Paris: Springer-Verlag, 2013. P 279-301.

86.Spencer F, Chi L.et Zhu M.X.

Hydroxyurea inhibition of cellular and developmental activities in the decidualized and pregnant uteri of rats.

Journal of Applied Toxicology. 2000; 20: 407–412.

87.Steinberg, M. H.

Management of Sick Cell Disease.

New England Journal of Medicine.1999; 340(13):1021–1030.

88.Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al.

Effet de l'hydroxyurée sur la mortalité et la morbidité chez les drépanocytaires adultes: risques et avantages jusqu'à 9 ans de traitement.

JAMA. 2003; 289 (13): 1645-1651.

89.Steinberg MH, Lu ZH, Barton F, Michael L, Charache S, Dover GJ.

Fetal hemoglobin in sickle cell anemia : determination of response to hydroxyurea.

Blood. 1997 ;89 :1078-88.

90.Styles L, Lubin B, Vichinsky E, Lawrence S, Hua M , Test S ,Kuypers F.

Decrease of Very Late Antigen-4 and CD36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea: splenic regeneration.

Blood. 1996; 88:1951-1953.

91.Tharaux PL.

Une molécule utilisée dans l'hypertension artérielle pulmonaire pourrait aider à traiter la drépanocytose. Information Presse. 2008. (Consulté le 03/05/2019)

<[http :www.inserm.fr/fr/presse/communiqués/att0000373/cp_drepanocytose_030408.pdf](http://www.inserm.fr/fr/presse/communiqués/att0000373/cp_drepanocytose_030408.pdf)>

92.Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y.

Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review.

The American Journal of Medicine. 2009; 122(6):507–512.

93.Tshilolo L.

Les complications habituelles de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique. 2006. (02/03/2019).

94.Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN et al.

Hydroxyurea for Children with Sick Cell Anemia in Sub-Saharan Africa.

New England Journal of Medicine. 2018: 11.

95.Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, et al.

The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS).

Blood. 2010; 115(12):2354-2363.

96.Votano JR, Alterman J.

Potential use of bioromatic L. phenylalanyl derivatives as therapeutic agent in the treatment of sickle cell disease.

Proc – Natl Acad Sci. 1984; 81(10): 190-3194.

97.Wang WC, Ware RE, Miller ST.

BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG).

Lancet. 2011;377(9778):1663-1672.

98.Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR, Scott JP, Lane A, Ware E.

A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia.

The Journal of Pediatrics. 2001; 139(6): 790–796.

99. Ware RE.

How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia
Blood. 2010; 115(26):5306.

100. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud R.

Sickle cell disease.

The Lancet. 2017; 390(10091): 311–323.

101. Ware R, Eggleston E, Redding-Lallinger R et al.

Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell
anaemia receiving hydroxyurea therapy.

Blood 2002 ; 99 : 10-14.

102. Sassi M, Dibej W, Abdi B, Abderrazak F, Hassine M, Babba H.

Performances diagnostiques des anomalies graphiques dans la détection
des macroplaquettes et des agrégats plaquettaires.

Pathologie Biologie. 2015 ; 63(6), 248–251

ANNEXES

QUESTIONNAIRE - ENFANTS

Ce questionnaire a pour objectif de recenser leurs informations sociodémographiques, les antécédents médicaux, les examens cliniques et para cliniques ainsi que le traitement instauré.

NUMERO DU QUESTIONNAIRE : DATE
D'ENROLEMENT:

I. IDENTIFICATION

NOM ET PRENOMS

.....
.....

DATE DE NAISSANCE : AGE :ans
SEXE : NUMERO D'ADHESION :

POUR M0

II. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

1. Type d'électrophorèse ? a. SSFA2 b. SFA2 Fraction : S % F % A2 %
2. Quel est votre domicile? a. Abidjan : b. intérieur du pays (préciser).....
3. Quel est votre niveau d'étude ? a. Maternelle b. Primaire c. Non scolarisé d. Collège
e. Lycée f. Supérieur
4. Nombre de frères et sœurs (même père, même mère) ? Frères Sœur
5. Niveau d'étude des parents ? **PERE** **MERE**
a. Non scolariser b. Primaire a. Non scolariser b. Primaire
c. Secondaire d. Supérieur c. Secondaire d. Supérieur
6. Profession des parents : PERE : MERE
:.....

III. ANTECEDENTS MEDICAUX

1. Nombre de frères et sœurs drépanocytaires ? Frères Sœurs
2. Age au moment du diagnostic ?mois/ans
3. Circonstance de découverte ?
a. Anémie à répétition e. douleur abdominale
b. Douleur ostéo articulaire f. Enquête familiale
c. Fièvre g. autres :

d. ☐ syndrome pied-main

4. Nombre de transfusion par an ?

.....

5. Nombre d'hospitalisation par an ?

.....

6 Quelle complication avez-vous eu ?

6.1-Complication infectieuse ? a. ☐ Ostéomyélite b. ☐ Ostéite c. ☐ infection pulmonaire d. ☐
Autres

6.2- Complication ophtalmologique ? a. ☐ Oui b. ☐ Non c. Si oui, type d'anomalie ?.....

6.3- Ostéonécrose aseptique ? a. ☐ Oui, Siège..... b. ☐ Non

6.4 Complication cardiaque ? a. ☐ Oui b. ☐ Non C. Si Oui, précisez.....

6.5- Priapisme? a. ☐ Oui b. ☐ Non

7. Antécédent chirurgical ? a. ☐ Splénectomie b. ☐ Cholécysectomie c. ☐

Autre.....

8. Hépatite B ? a.

☐ Positif b. ☐ Négatif c. ☐ Non recherché

9. Vaccination PEV à jour ? a. ☐ Oui b. ☐ Non c. ☐ Autres vaccins..... d. ☐
Ne sais pas

10. Hépatite C ?a. ☐ Positif b. ☐ Négatif C. ☐ Non recherché

11. Sérologie VIH ? a. ☐Négatif b. ☐Positif VIH 1 c. ☐Positif VIH 2 d. ☐Positif VIH 1 et 2 e.
☐Sérologie non réalisée

12. Etes-vous sous traitement ? a. ACFOL : ☐ Oui ☐ Non b. TANAKAN : ☐ Oui ☐ Non

c. ANTALGIQUE : ☐ Oui ☐ Non d. AINS ☐ Oui ☐ Non e. ORACILLINE : ☐ Oui ☐ Non

f. VITAMINE E : ☐ Oui ☐ Non g. HYDREA: ☐ Oui ☐ Non

IV. EXAMEN CLINIQUE

1. Poids :Kg 2. Taille :m 3. IMC :..... 4. Z-
Score.....

5. Température ?a. ☐ Apyrétique b. ☐ HyperthermieC°

6. Ictère ? a. ☐ Oui b. ☐ Non

7. Hépatomégalie ? a. ☐ Oui b. ☐ Non c. Flèche hépatique

8. Ulcère de jambe ?a. ☐Oui b. ☐ Non

9 Splénomégalie ? a. ☐ Oui b. ☐ non

10. Boiterie à la marche ?a. ☐ Oui b. ☐ Non c. Si oui, type (I à IV)..... C. ☐
Gauche ☐ Droite

V. BILAN BIOLOGIQUE

POUR M0

1. NUMERATION FORMULE SANGUINE

PARAMETRES	RESULTATS	UNITES	REFERENCES
GB : Globule Blanc		103/ μ l	4.5-15
GR : Globule rouge		106/ μ l	4.2-5.4
Hb : Hémoglobine		g/dl	12-16
HCT : Hématocrite		%	36-44
VGM : Volume Globulaire Moyen		μ	85-95
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyen en Hb		Pg	27-32
PLQ : Numération des Plaquettes		103/ μ l	150-400

FORMULE LEUCOCYTAIRE

Neutrophiles		% /mm ³	40-70 1500-7000
Eosinophiles		% /mm ³	0-5 50_500
Basophiles		% /mm ³	0-1 0-90
Lymphocytes		% /mm ³	25-40 1500-4000
Monocytes		% /mm ³	3-10 100-1000

2. Electrophorèse de l'hémoglobine à l'inclusion ?

a. SSFA2 Fraction S=.....Fraction F=.....Fraction A2=.....

b. S β 0 FA2 Fraction S=.....Fraction F=.....Fraction A2=.....

3. Groupe sanguin ? A B AB O -

Rhésus..... 4. Microalbuminurie (mg/l) ? 5. Urée (mg/l) ?

a. Normale

a. Normale

b. Augmentée

b. Augmentée

c.mg/l

c.mg/l

6. Créatinine (mg/l) ?

7. LDH (mg/l) ?

a. Normale

a. Normal

b. Augmentée

b. Augmentée

c.mg/l

c.mg/l

8. ASAT (mg/l) ?

9. ALAT (mg/l) ?

a. Normale

a. Normal

b. Augmentée

b. Augmentée

c.mg/l

c.mg/l

10. Cholestérol totalg/l 11. HDL Cholestérolg/l

VI. TRAITEMENT

1. ACFOL

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

C. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

3. TANAKAN

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

c. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

5. ANTALGIQUE

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

C. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

d. ☐ Nombre de boîtes

2. ORACILLINE

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

4. VITAMINE E

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

6. HYDREA

a. ☐ Dose ?.....

b. ☐ Date de début ?.....

c. ☐ Durée ?.....

7. AINS a. ☐ Oui b. ☐ Non C. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

POUR M12

1. NUMERATION FORMULE SANGUINE

PARAMETRES	RESULTATS	UNITES	REFERENCES
GB : Globule Blanc		103/ μ l	4.5-15
GR : Globule rouge		106/ μ l	4.2-5.4
Hb : Hémoglobine		g/dl	12-16
HCT : Hématocrite		%	36-44
VGM : Volume Globulaire Moyen		μ	85-95
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyen en Hb		Pg	27-32
PLQ : Numération des Plaquettes		103/ μ l	150-400

FORMULE LEUCOCYTAIRE

Neutrophiles		% /mm ³	40-70 1500-7000
Eosinophiles		% /mm ³	0-5 50_500
Basophiles		% /mm ³	0-1 0-90
Lymphocytes		% /mm ³	25-40 1500-4000
Monocytes		% /mm ³	3-10 100-1000

2. Electrophorèse de l'hémoglobine à l'inclusion ?

a. ☐ SSFA2 Fraction S=.....Fraction F=.....Fraction A2=.....

b. ☐ Sβ0 FA2 Fraction S=.....Fraction F=.....Fraction A2=.....

3. Groupe sanguin ? ☐A ☐B ☐AB ☐O -
Rhésus..... 4. Micro albuminurie (mg/l) ? 5. Urée (mg/l) ?

a. ☐ Normale

a. ☐ Normale

b. ☐ Augmentée

b. ☐ Augmentée

c.mg/l

c.mg/l

6. Créatinine (mg/l) ?

7. LDH (mg/l) ?

a. ☐ Normale

a. ☐ Normal

b. ☐ Augmentée

b. ☐ Augmentée

c.mg/l

c.mg/l

8. ASAT (mg/l) ?

9. ALAT (mg/l) ?

a. ☐ Normale

a. ☐ Normal

b. ☐ Augmentée

b. ☐ Augmentée

c.mg/l

c.mg/l

10. Cholestérol totalg/l 11. HDL Cholestérol

VI. TRAITEMENT

1. ACFOL

2. ORACILLINE

a. ☐ Oui

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

b. ☐ Non

C. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

3. TANAKAN

4. VITAMINE E

a. ☐ Oui

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

c. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

5. ANTALGIQUE

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

C. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

d. ☐ Nombre de boîtes

7. AINS a. ☐ Oui b. ☐ Non C. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

b. ☐ Non

6. HYDREA

a. ☐ Dose ?.....

b. ☐ Date de début ?.....

c. ☐ Durée ?.....

Merci de nous avoir accordé de votre temps.

RESUME

Introduction: La drépanocytose est une maladie héréditaire autosomique récessive de l'hémoglobine. C'est l'hémoglobinopathie la plus répandue dans le monde. Elle touche principalement la population mélanome. C'est une maladie grave par ses complications.

Pour les enfants gravement atteints, 3 options thérapeutiques sont actuellement proposées : la thérapie transfusionnelle, l'hydroxyurée et la greffe de moelle osseuse. L'hydroxyurée est le premier agent oral identifié, qui réduit les événements de crises vaso-occlusives douloureuses chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Dans cette étude, nous avons étudié le profil épidémiologique, clinique et hématologique des enfants drépanocytaires majeurs traités à l'hydroxyurée.

Patients et méthodes : Notre étude a été une cohorte prospective durant une période de 12 mois enrôlant 51 enfants dont 41 drépanocytaires homozygotes et 10 doubles hétérozygotes composites β^0 thalassémiques. La moyenne d'âge était de $8,88 \pm 3,36$ ans. La principale indication de l'hydroxyurée était réduction des crises vaso-occlusives dépassant 3 événements par an; la prévention de la récurrence d'un syndrome thoracique aigu. Les doses moyennes utilisées étaient de 15 mg/kg/j.

Résultats: Nous avons constaté une amélioration de l'expression clinique de la maladie avec une baisse significative du nombre de jours d'hospitalisation par patient dès les 6 premiers mois de l'étude qui s'est maintenue. Le traitement a été bien toléré.

Le taux d'hémoglobine fœtale a augmenté de façon significative, alors que celui de l'hémoglobine S a baissé de manière significative. En effet, le taux moyen d'hémoglobine F des patients SSFA₂ est passé de 9,67% à M0 à 19,03% à M12 et celui des patients SFA₂ est passé de 13,98 % à M0 à 26,06% à M12. Le taux moyen d'hémoglobine S est passé de 85,71% à 77,95%.

Le taux d'hémoglobine a également augmenté de façon significative de 7,3 g/dl à 8,4 g/dl ($p=0,0001$), de même que le volume globulaire moyen de 80,95 fl à 88,61fl ($p=0,002$).

Les patients avaient une hyperleucocytose avec une augmentation de toutes les sous-populations leucocytaires sauf des PNN à l'inclusion. Puis à partir de 6 mois et de manière statistiquement significative, tout se normalise.

Conclusion: L'hydroxyurée occupe une place privilégiée dans la prise en charge des formes sévères de drépanocytose de l'enfant, aussi bien chez les homozygotes S/S que les doubles hétérozygotes β^0 thalassémiques. Utilisée prudemment, avec des monitorages fréquents, l'hydroxyurée ne pose pas de problème à court et moyen terme, mais des études de tolérance à long terme devraient être entreprises.

Mots clés : Drépanocytose, Hydroxyurée, Enfant, Hémoglobine fœtale, Abidjan