



N°.....

Année : 2018 – 2019

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

OTCHOUMOU ASSAMALAN BETINA

ETUDE DE LA REPERCUSSION DU TRAITEMENT A HYDROXYUREE PENDANT 6 MOIS SUR DES DREPANOCYTAIRES MAJEURS

Soutenue publiquement le

COMPOSITION DU JURY :

Président : Madame KONE BAMBA, Professeur Titulaire
Directeur : Madame SAWADO GO DUNI, Professeur Titulaire
Asseseurs : 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

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal

Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI K. Gildas

Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André

Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba

Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc

Hydrologie, Santé Publique

Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie-Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
Mme	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

YAYO Sagou Eric

Biochimie et Biologie Moléculaire

ZINZENDORF Nanga Yessé

Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADJAMBRI Adia Eusebé

Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold

Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline

Immunologie

AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.

Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline

Santé Publique

M. ANGORA Kpongbo Etienne

Parasitologie-Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille

Hématologie

BAMBA-SANGARE Mahawa

Biologie Générale

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.

Hématologie

MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher

Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane

Santé Publique

Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma

Hématologie

MM. EFFO Kouakou Etienne

Pharmacologie

KABRAN Tano Kouadio Mathieu

Immunologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine

Santé Publique

M. KONAN Konan Jean Louis

Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme KONATE Abibatou

Parasitologie-Mycologie

M. KOUAME 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.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	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
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUCAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
TANOI-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme TIADE-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM. YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale
YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé

Feu	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 DES 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 KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue ADIKO Aimé Cézaire KABLAN-KASSI Hermance KAMAGATE Tairatou YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistante 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 BROU Amani Germain	Maître-Assistant 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
	TANOI-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, CRYPTOLOGAMIE

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 ROI DE GLOIRE, LE VERITABLE
COACH

Qui a permis que j'arrive à ce résultat aujourd'hui,

Merci de me couvrir de ton amour et ta protection,

Merci mon DIEU.

A JESUS CHRIST LE FILS ET AU SAINT ESPRIT

*Qui sont mes partenaires, merci du fond du cœur pour votre présence à mes
côtés chaque jour de ma vie.*

A MON PERE ADORE OTCHOUMOU MOULO PIERRE

*Papa, je ne trouve pas les mots pour t'exprimer ma reconnaissance. Seul DIEU
sait l'amour que je te porte. C'est donc vers le SEIGNEUR que je me tourne
pour que tu reçoives l'honneur qui t'es dû et ce travail en fait partie.*

Merci PAPA!

A MA MERE ADOREE TAKY ADJOBA MARIE CLAIRE

*Merci pour ta présence, ton soutien moral et affectif.
Vois en cette thèse une réponse de Dieu à tes prières faites à mon endroit.
Je t'aime MAMAN!*

A MES FRERES ET SŒURS

*Vos prières ont finalement porté. Que le SEIGNEUR vous accorde d'atteindre
les objectifs que vous vous êtes fixés. Je vous aime très fort STEPHANIE,
MICHELLE, MARTIAL.*

A MON GRAND-PERE KOUASSI FELIX

Merci pour ton soutien moral, financier et affectif.

A MON ONCLE KOUASSI JEAN CLAUDE

Merci pour ton soutien.

A MON ONCLE Dr KOUASSI GHISLAIN

Merci pour ton soutien.

MON ONCLE TEKY GEROMME

Merci pour le sens du travail bien fait que tu m'as inculqué.

A MES TANTES ADOREES ET 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.*

Merci pour tous vos conseils.

A MON TRES CHER Dr N'GOUANDI JEAN TANO MARC.

Merci pour toutes prières.

A TOUS MES AMIS

*Dr Yao Affouet Sandrine, Dr Kouasi Loukou Florence, Dr Cassi Marie Rose, Dr
Adja Vadjo Vanessa, Dr kanga Adjoua Joelle. Adou Sonia, Adou Benian Jeanne
d'Acr, Dosso Sogbo, Dr Kouassi Julie,*

Merci pour tout.

A MES AMIS DE LA 34^é PROMOTION L'UFR DE SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Succès à chacun de nous.

A VOUS MES CHERS CONDISEIPLES INTERNES DES HOPITAUX DE
COTE D'IVOIRE

*Gardons toujours inaltérables les liens d'amitiés qui nous unissent. Puisse Dieu
nous guider dans nos différentes carrières.*

A MES AMIS DU "DES BIOLOGIE CLINIQUE"

Merci pour votre soutien

A DOCTEUR CARETTE OUEGNIN

Merci pour vos conseils et votre soutien.

A MON PARRAIN Dr KOUASSI BI MARIUS

Merci pour tes conseils et ton soutien.

A MES AINES Dr KOUDOU HERMANN, Dr LOUKOU CHRISTIEN, Dr
KOUAKOU DANIEL

Merci pour les conseils et surtout vos prières.

A MON PARRAIN, MON PERE, MON MENTOR, Dr.QUENUM

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

Que Dieu ne cesse de te bénir.

A DOCTEUR DIBI

Merci pour vos conseils.

A MON GRAND FRERE Dr DOUFFOU ELYSE

Merci pour ta disponibilité, tes orientations et conseils.

A DOCTEUR N'GUESSAN JEAN PAUL

Merci pour les orientations et conseils.

AU PROFESSEUR SAWADOGO DUNI

Grand merci à vous Professeur pour tous les conseils. Sachez que votre direction a été d'une importance capitale pour la bonne marche de ces travaux.

Maman DUNI merci.

AU DOCTEUR DOIDY

Merci infiniment pour tout le travail abattu pour la réussite de ces travaux. Dieu vous le rende au centuple.

AU DOCTEUR YAYO MIRELLE

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

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 Pr
DOSSO,*

*A tous le personnel de la pharmacie DU CHU ANGRE avec à sa tête Dr
NIANGORAN,*

*A tous le personnel du laboratoire de L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE avec à
sa tête Pr HAUHOUO,*

*Vos conseils, votre soutien et les encouragements furent précieux pour moi.
Dieu vous le revaudra.*

**A NOS MAITRES ET
JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Madame le Professeur KONE BAMBA

- Doyen à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody-Abidjan
- Professeur Titulaire de Pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody-Abidjan
- Chef de département de pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de L'Université de Cocody-Abidjan
- Ancien Directeur de la pharmacie de la Santé Publique (PSP)
- Expert à l'OMS
- Membre de plusieurs sociétés savantes

Honorable 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 fier et heureux 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

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

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- Professeur Agrégé de Chimie Médicinale
- Pharmacien, Docteur es Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.
- Directeur Adjoint de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire, chargé de l'inspection pharmaceutique
- Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments à usage humain,
- Membre du Comité technique consultatif «inspection pharmaceutique» de la Cellule pour l'Harmonisation de la Réglementation et la Coopération Pharmaceutique (CHRCP) de l'UEMOA
- Membre de la Liste des Experts du Médicament Vétérinaire (LEMV) de l'UEMOA
- Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire
- Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé
- Thématique de recherche lauréate du Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique en Côte-d'Ivoire de 2015 (PASRES)
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)
- Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France)
- Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)

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 touché par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Permettez-nous de vous remercier et de vous exprimer notre gratitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
CHAPITRE I: LA DREPANOCYTOSE	6
I. DÉFINITION	7
II. HISTORIQUE.....	8
III. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	9
IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....	14
V.ASPECTS CLINIQUES DE LA DRÉPANOCYTOSE	19
VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	23
VII.PRISE EN CHARGE DE LA DREPANOCYTOSE	26
CHAPITRE II: HYDROXYUREE	32
I. ASPECTS PHARMACOLOGIQUES.....	33
II. ASPECTS GALENIQUES	34
III. ASPECTS THERAPEUTIQUES	36
DEUXIEME PARTIE: ÉTUDE EXPÉRIMENTALE	39
CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES	40
I.TYPE, CADRE ET DUREE DE L'ETUDE	41
II. PATIENTS.....	41
III. MATÉRIEL.....	42
IV. MÉTHODES	46
CHAPITRE II: RESULTATS	56
I. DIAGRAMME RÉCAPITULATIF.....	57
II. DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES.....	58
III. DONNEES CLINIQUES	61
IV. DONNEES BIOLOGIQUES	68
CHAPITRE III: DISCUSSION.....	76
I. DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES.....	77
II. DONNEES CLINIQUES.....	78

III. DONNEES BIOLOGIQUES	81
CONCLUSION	84
RECOMMANDATIONS	86
REFERENCES	88
ANNEXES	104

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: Acide Aminé
ADN	: Acide Désoxyribose Nucléique
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
GB	: Globule Blanc
Glu	: Acide Glutamique
GR	: Globule Rouge
Hb	: Hémoglobine
HU	: Hydroxyurée
LY	: Lymphocyte
M	: Monocyte
NO	: monoxyde d'azote
PLQ	: Plaquette
PNB	: Polynucléaire Basophile
PNE	: Polynucléaire Eosinophile
PNN	: Polynucléaire Neutrophile
TCMH	: Teneur Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine
Val	: Valine
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES	PAGE
Figure 1: Vue microscopique d'un globule rouge falciformé (A) et d'un globule rouge normal (B) selon Marieb et Katja	8
Figure 2: Répartition de l'Hb S dans le monde selon Kéclard et <i>al</i>	10
Figure 3: Schéma simplifié des globules rouges normaux et drépanocytaires, de leurs génotypes et des résultats des hémogrammes correspondants selon..... Gaudré.....	13
Figure 4: Déformation du globule rouge drépanocytaire	16
Figure 5 : Schéma du cercle vicieux de la drépanocytose selon Elion	16
Figure 6: Vaso-occlusion chez le drépanocytaire selon Kaul et Nagel	18
Figure 7: Mécanisme d'adhérence du globule rouge à l'endothélium de la..... microvasculature dans la maladie drépanocytose selon Elion et Labie	18
Figure 8: Drépanocytes observés au microscope électronique selon Tharaux ..	24
Figure 9: Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin selon Baléden et..... Girot.....	25
Figure 10: Mécanismes d'action de l'hydroxyurée dans l'anémie falciforme....	33
Figure 11: Hydrea 500 mg Capsule	35
Figure 12: Hématies avant et après la prise d'HU	38
Figure 13: Automate de numération Sysmex-XT 2000i.....	42
Figure 14: Chaîne d'électrophorèse.....	42
Figure 15: Principe de mesure de l'hydrofocalisation.....	50
Figure 16: Principe de mesure de l'hémoglobine par spectrophotométrie	50
Figure 17: Principe de mesure de la cytométrie en flux selon Hill.....	52
Figure 18: Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, position des..... principaux variants selon Oliver	54
Figure 19: Patients sélectionnés	57
Figure 20: Répartition des patients selon le profil électrophorétique	57
Figure 21: Répartition des patients selon leur nationalité.....	60
Figure 22: Effet de l'HU sur le taux d'Hb F des patients	69

LISTE DES TABLEAUX	PAGE
Tableau I : Mode de transmission autosomique récessif selon Tshilolo et <i>al.</i> [86]	12
Tableau II: Valeurs normales des hémoglobines humaines selon Baléden et Giro [5]	25
Tableau III: Chronogramme des examens cliniques et biologiques	48
Tableau IV: Valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes hématimétriques selon Inwoley et <i>al.</i> [47] et Duployez N [31].....	53
Tableau V: Formule leucocytaire. Valeurs relatives et absolues selon Bernar et coll. [10]	53
Tableau VI: Répartition des enfants selon l'âge, le sexe, le niveau d'étude et le lieu d'habitation.....	58
Tableau VII: Données socio démographiques concernant la famille.....	59
Tableau VIII: Distribution des patients selon le groupe ethnique	60
Tableau IX: Description des circonstances de découverte de la drépanocytose.....	61
Tableau X: Présentation des Complications relevées à l'inclusion	62
Tableau XI: Description des critères de mauvais pronostic	63
Tableau XII a et b : Variation du poids des enfants de M0 à M6 et étude statistique.....	64
Tableau XIII a et b: Variation de L'indice de masse corporel et étude statistique	65
Tableau XIV: Description des différents médicaments pris au cours du traitement.....	66
Tableau XV: Description des effets bénéfiques observés pendant le traitement	66

Tableau XVI: Description des évènements indésirables observés au cours du traitement.....	67
Tableau XVII a et b : Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques de l'ensemble des 67 patients. et étude statistique	68
Tableau XVIII a et b: Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques des 16 patients SFA ₂ et étude statistique	70
Tableau XIX a et b : Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques des 51 patients SSFA ₂ et étude statistique.....	71
Tableau XX a et b: Valeurs des différents paramètres de la numération globulaire et étude statistique	72
Tableau XXI a et b: Valeurs absolues des différentes sous-populations leucocytaire et étude statistique.....	74

INTRODUCTION

La drépanocytose ou anémie falciforme, est une affection génétique héréditaire grave, à transmission autosomale récessive. Elle est causée par une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S, qui polymérise sous état désoxygéné entraînant une déformation des globules rouges qui prennent une forme de croissant de lune. C'est la maladie génétique la plus fréquente au monde; elle atteint surtout les personnes d'ascendance africaine [61].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 120 millions de personnes seraient touchées dans le monde [94]. 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% [75].

La drépanocytose existe sous plusieurs formes:

- Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent trois formes génétiques principales: homozygoties SS_{FA_2} , hétérozygoties composites SC et formes thalassémiques S_{FA_2} et SA_{FA_2} . Les formes les plus sévères sont les homozygoties SS_{FA_2} ainsi que les S/β^0 thalassémies;
- la forme mineure ou trait drépanocytaire (AS) qui est la forme asymptomatique.

Le processus physiopathologique de cette maladie est dominé par la polymérisation et la gélification de la molécule d'hémoglobine S désoxygénée et la déformation des globules rouges en faucilles avec pour conséquences des complications aiguës de crises vaso-occlusives, une anémie hémolytique [33]. C'est une maladie dont la gravité potentielle est liée à ses complications anémiques, ischémiques et infectieuses, sources de morbidité et de mortalité chez les drépanocytaires [85].

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. Le traitement

symptomatique conventionnel est essentiel et constitué d'une prise en charge médicamenteuse qui est constitué d'antibiothérapie et vaccinations, antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, vasodilatateur, transfusion sanguine associée à des conseils hygiéno-diététiques [74].

Le seul traitement curatif est la greffe de cellules souches hématopoïétiques et la thérapie génie qui, malheureusement, ne peuvent être réalisées dans nos conditions d'exercice à cause du coût élevé et du manque de plateau technique. D'autres stratégies ont donc été mises en place. L'une d'entre elle s'appuie sur la production l'hémoglobine fœtale diluant inerte avec réduit les crises vaso-occlusives [11, 66].

L'hydroxyurée est une molécule qui permet la réactivation de la synthèse de l'hémoglobine fœtale et la diminution de la fréquence des crises douloureuses. Le traitement de fond par hydroxyurée, traitement pris sur une longue période, de manière préventive reste une alternative efficace. Ce traitement permet d'éviter la rechute ou un nouvel épisode de douleur. En effet, aux Etats-Unis et en France, cette molécule est utilisée depuis une vingtaine d'année avec des résultats satisfaisants.

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

Dans d'autres pays africains tels que la République Démocratique du Congo et l'Angola certains drépanocytaires sont déjà traités par l'hydroxyurée [87]. D'où la nécessité de faire cette étude princeps dans les réalités ivoiriennes.

En Côte d'Ivoire, le traitement de fond de la drépanocytose consiste à l'administration au long court de vasodilatateur, d'anti inflammatoires non stéroïdiens et du traitement antianémique type acide folique. L'usage de l'hydroxyurée 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 objectif 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'hydroxyurée.

Notre étude avait pour:

Objectif principal: Etudier le profil épidémiologique clinique et biologique des patients drépanocytaires majeurs sous hydroxyurée sur une durée de 6 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,
- Indiquer les variations des paramètres de l'hémogramme lors de l'utilisation de l'hydroxyurée.

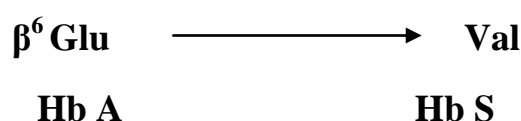
Pour atteindre ces objectifs, le présent travail comportera deux grandes parties dont la première est consacrée à la revue de la littérature, qui regroupe la drépanocytose et la monographie de l'hydroxyurée et la deuxième à l'étude expérimentale.

PREMIERE PARTIE:
REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I: LA DREPANOCYTOSE

I. DÉFINITION

La drépanocytose est une maladie héréditaire du globule rouge (GR) à transmission autosomique récessive due à une mutation unique et ponctuelle, du gène β globine situé sur le chromosome 11 [71]. Il s'agit d'une anomalie de structure de l'hémoglobine dans laquelle l'acide glutamique (Glu) en position 6 sur la chaîne β est remplacé par une valine (Val). Cette anomalie aboutit à la formation d'une hémoglobine (Hb) S [50,74].



Dans cette maladie, cinq phénotypes sont fréquemment rencontrés:

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

Ces cinq phénotypes déterminent trois formes de drépanocytose :

- la forme majeure anémique avec deux types d'Hb: SS_{FA2} et SF_{FA2};
- la forme majeure non anémique 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^e 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 [41].

En 1917, Emmel [35] 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 [56]

En 1927, Hahn et Gillepsie [42] montrent que la déformation en faucilles des hématies est en rapport avec la désoxygénation de l'Hb.

En 1933, Diggs [28] 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 [62] puis en 1949, Beet [8] 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.* [69] 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 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 [45, 46].

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 [74].

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. Cette zone qui barre en écharpe le continent africain est dénommée « ceinture sicklémique » de Lehmann [39] (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 [76].

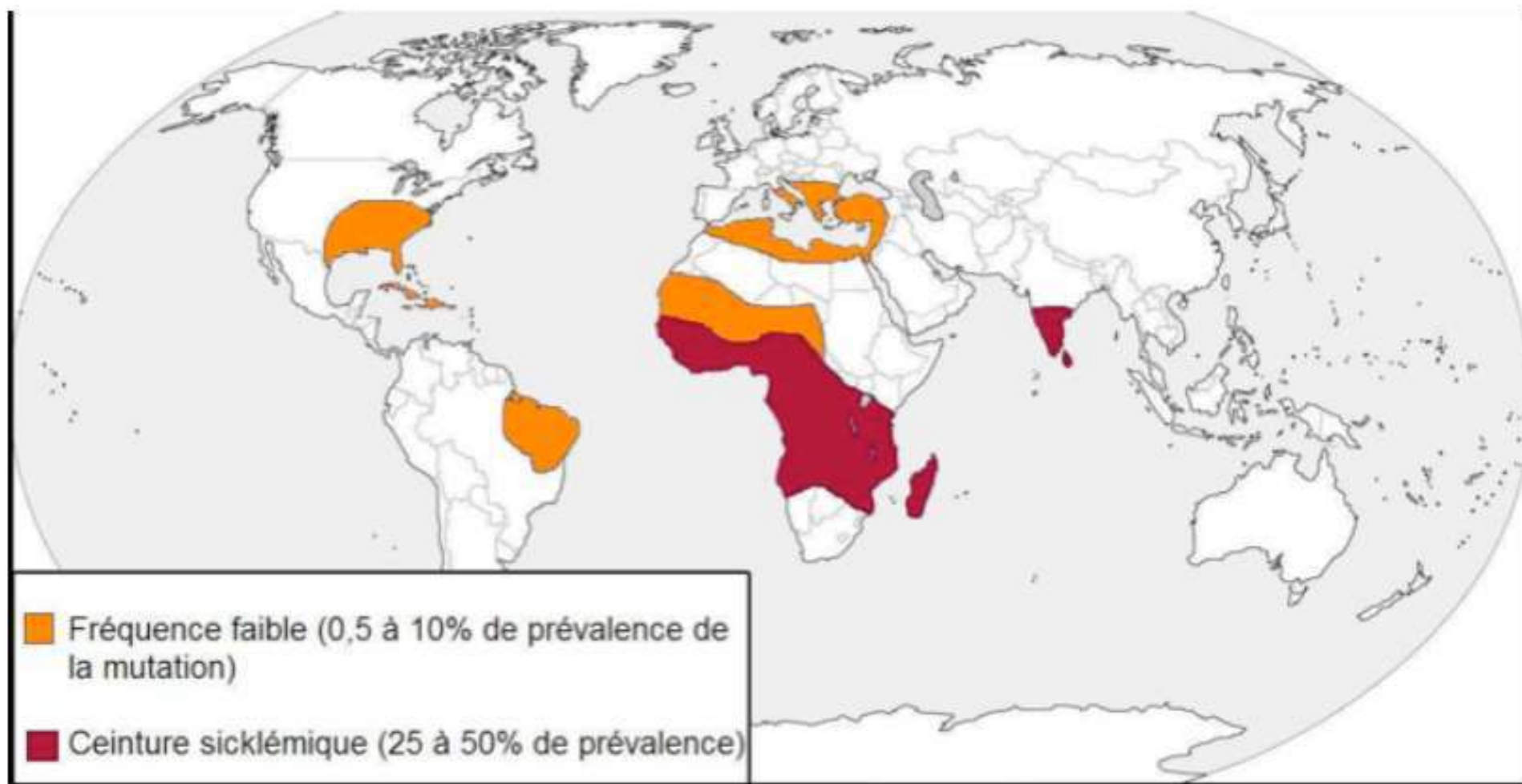


Figure 2: Répartition de l'Hb S dans le monde selon Kéclard et *al.* [49]

En Côte d'Ivoire (CI), plusieurs travaux réalisés par Cabannes et *al* ont permis de noter une fréquence de 12% de la population porteuse d'Hb S, avec 2% de formes majeures. La fréquence est variable d'une région à une autre [29]. L'affection est très fréquente au nord-est de la CI chez les Koulango avec 20% de la population et au nord chez les Malinké avec 15,2% et 8,8 % chez les Kwa au sud de la CI. Elle est presque inexistante chez les Gagou à l'ouest de la CI avec 0,8% [15].

III.2. Mode de transmission

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive l'allèle S étant l'allèle malade, l'allèle A étant sain. Cette mutation est responsable de la formation d'une protéine d'Hb anormale appelée Hb S [52]. 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.

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 [86].

Le tableau I et la figure 3 présentent le statut hémoglobinique des enfants en fonction des phénotypes parentaux et le chromosome 11.

Tableau I : Mode de transmission autosomique récessif selon Tshilolo et al. [86]

<div> <div> <div>PERE</div> <div>MERE</div> </div> <div> <div>→</div> <div>↓</div> </div> </div> Phénotype des parents	AA	AS	SS
AA	AA = 100 %	AA = 50 % AS = 50 %	AS = 100%
AS	AA = 50 % AS = 50 %	AA = 25 % SS = 25 %	AS = 50 % SS = 50 %
SS	AS = 100 %	AS = 50 % SS = 50 %	SS = 100 %

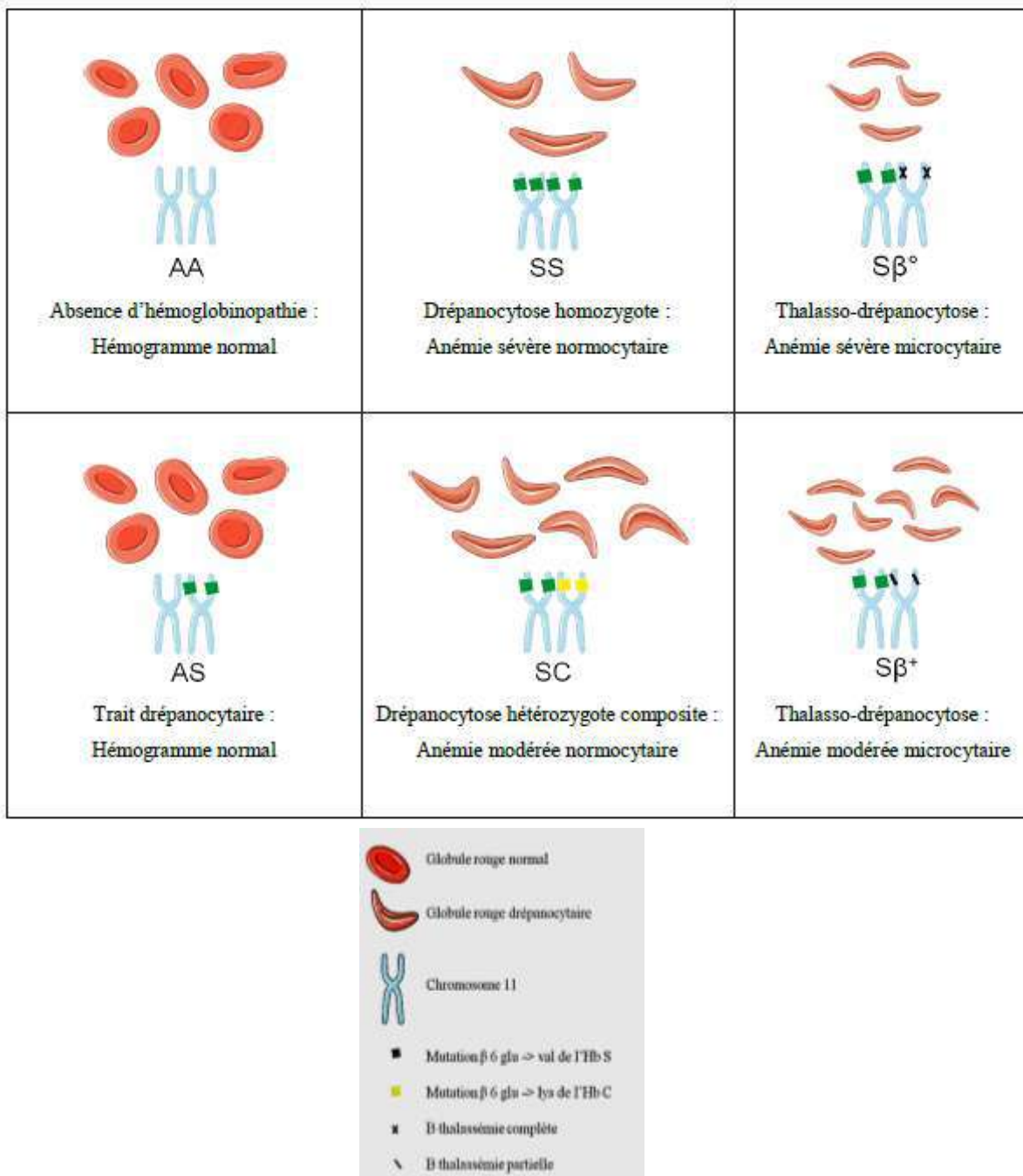


Figure 3: Schéma simplifié des globules rouges normaux et drépanocytaires, de leurs génotypes et des résultats des héogrammes correspondants selon Gaudré [37]

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 [40]. 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 [19].

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 [40]. La durée de ce phénomène dépend de tous les facteurs physico-chimiques qui stabilisent la structure désoxygénée.

La polymérisation est favorisée par plusieurs facteurs [19, 40, 69]:

- 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 [1]. 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» [39] (Figure 4). 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 passe alors de quelques heures à 10 jours contre 120 jours pour une hématie normale [40].

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 [40].

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 5).

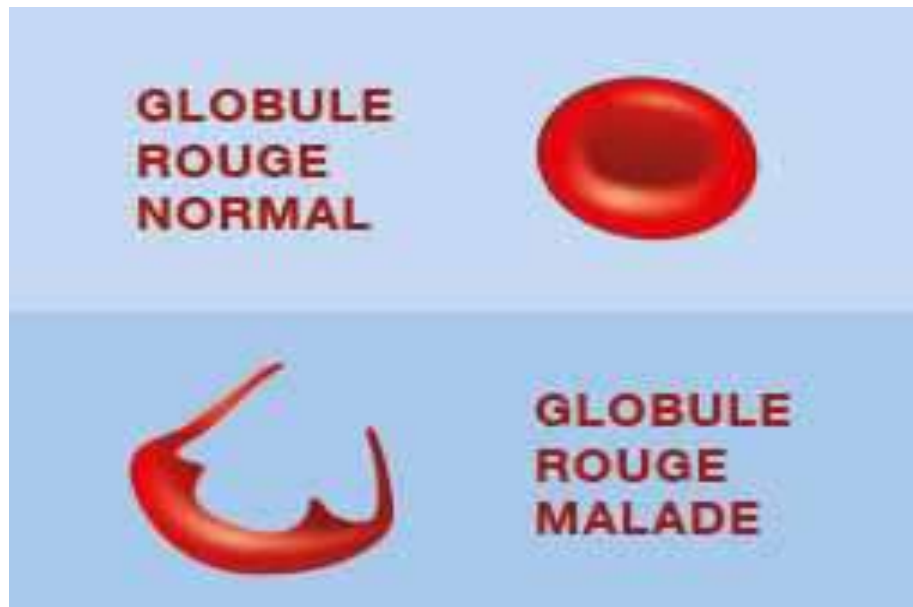


Figure 4: Déformation du globule rouge drépanocytaire

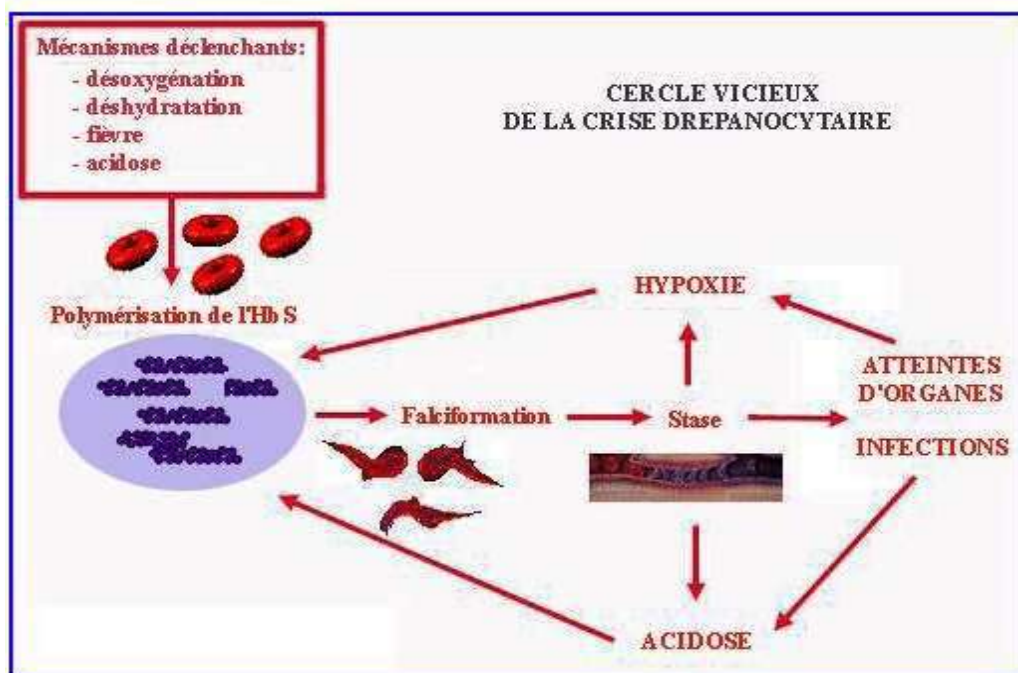


Figure 5 : Schéma du cercle vicieux de la drépanocytose selon Elion [33]

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 6). 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 [1].

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 globules rouges 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 cellulaire: Les globules rouges 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 7) [59]. 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: En situation normale, le monoxyde d'azote (NO) inhibe la production d'endothéline-1 et l'expression de VCAM-1.

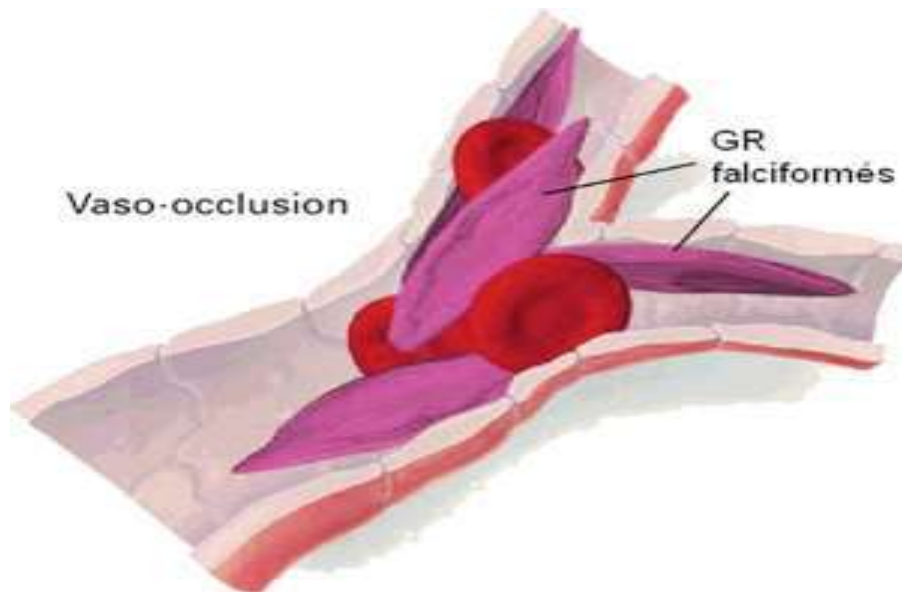


Figure 6: Vaso-occlusion chez le drépanocytaire selon Kaul et Nagel [80]

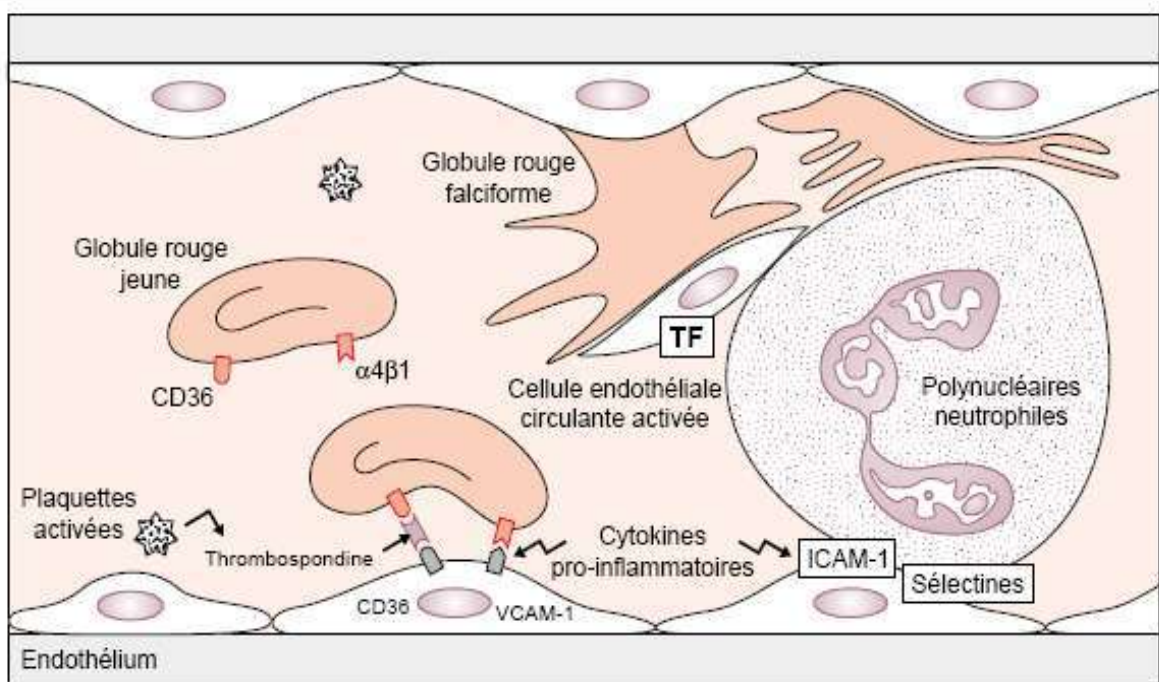


Figure 7: Mécanisme d'adhérence du globule rouge à l'endothélium de la microvasculature dans la maladie drépanocytose selon Elion et Labie [33]

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 épisodique [39].

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 [9].

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 [39].

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 [29, 86].

✓ 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 [7, 68]: 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 rétinienues et une cécité [86];
- 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 [86];
- 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 [32];
- Les reins: l'atteinte rénale est caractérisée par une hypothénurie et des hématuries [89];
- 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 [39].

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 [85].

V.2. La forme β^0 thalasso drépanocytose ou SFA_2

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 [54].

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 $SSFA_2$ des β^0 thalasso-drépanocytaires SFA_2 . Il comporte deux volets:

Un volet quantitatif : numération sanguine.

Dans la drépanocytose homozygote $SSFA_2$, cette numération montre une anémie normochrome normocytaire sévère, permanente avec un taux d'Hb compris entre 6 et 8 g/dl [39].

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 [41].

L'anémie dans les 2 cas est régénérative avec un taux de réticulocytes supérieur à 100.000 éléments /mm³ [39, 41].

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 $SSFA_2$.

Le frottis révèle également des drépanocytes, des cellules cibles, des microcytes et une poikilocytose dans la β^0 thalasso- drépanocytose [41].

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 8).

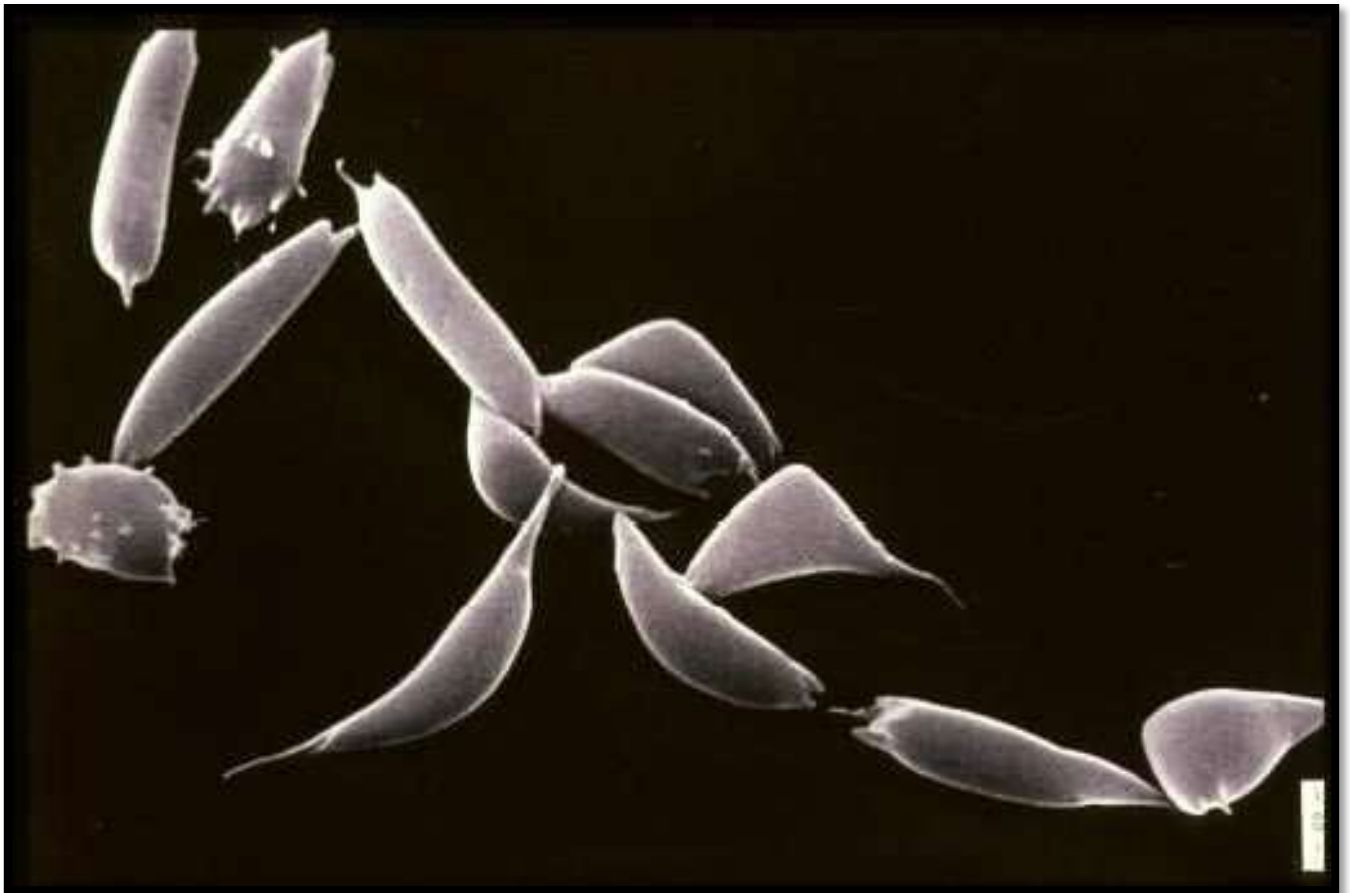


Figure 8: Drépanocytes observés au microscope électronique selon Tharaux [83]

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 9). Le tableau II montre les valeurs normales des hémoglobines humaines.

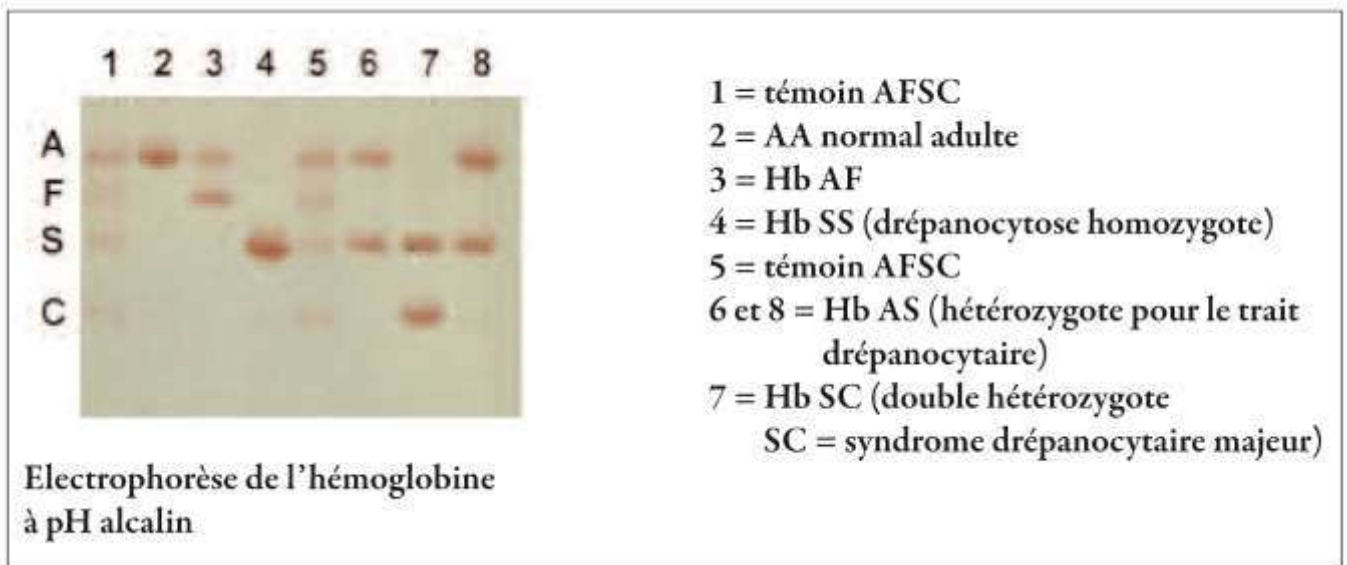


Figure 9: Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin selon Baléden et Girot [5]

Tableau II: Valeurs normales des hémoglobines humaines selon Baléden et Girot [5]

	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 (CVO) et des atteintes tissulaires dégénératives [20].

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 [20].

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.

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 [19].

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 [20].

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-typhoïdique (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 [20].

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.

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 [20].

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 [20].

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 [5].

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 dépaqueté pour éviter les phénomènes d'allo-immunisation.

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

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

(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 [20].

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% [70]. 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 [81].

CHAPITRE II: HYDROXYUREE

I. ASPECTS PHARMACOLOGIQUES

I.1.Mode d'action

Le mécanisme d'action de l'HU n'est pas complètement élucidé. Elle inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) sans altérer la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN). Son action est rapide et s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse. Elle empêche d'abord la granulopoïèse puis la thrombocytopoïèse et, en dernier lieu, l'érythropoïèse (figure 10).

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 [2].

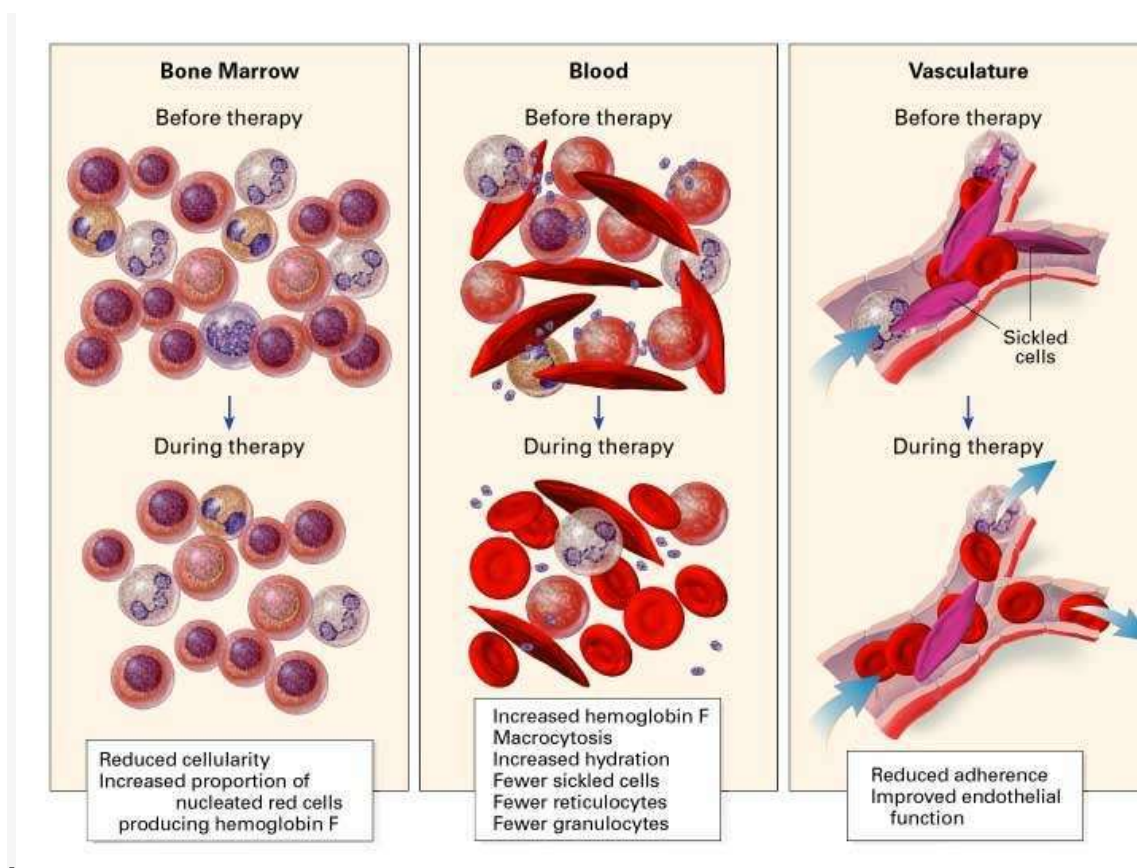


Figure 10: Mécanismes d'action de l'hydroxyurée dans l'anémie falciforme [80]

I.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 [2].

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 [18]. 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 [2].

II. ASPECTS GALENIQUES

II.1. Présentation galénique

L'HU est présentée sous forme de capsules composées d'une cape opaque verte et d'un corps opaque rose (figure 11).



Figure 11: Hydréa 500 mg Capsule [2]

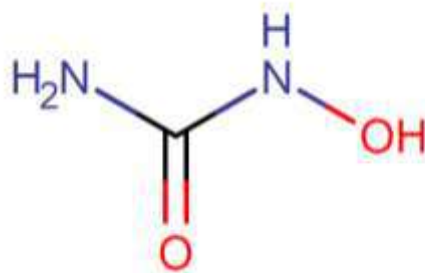
Une capsule renferme 500 mg d'HU; du phosphate dibasique de sodium, de l'acide citrique, du stéarate de magnésium, du lactose, de l'érythrosine, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune de l'indigotine et du Lauril sulfate de sodium.

II.2. Propriétés physico chimiques

La dénomination commune internationale du principe actif est l'HU. Elle appartient à la classe des agents antinéoplasiques.

L'HU est une poudre blanche à blanc cassé, cristalline, presque insipide, facilement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool.

La formule développée est



Elle a comme formule brute $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ et une masse moléculaire de 76,06 g/mol

Les capsules d'HU doivent être conservées à la température ambiante entre 15 et 30°C. Le produit doit être à l'abri de la chaleur excessive et de l'humidité [2].

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 [2].

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 [2].

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 [14, 79].

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 [2].

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 [22].

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 [2].

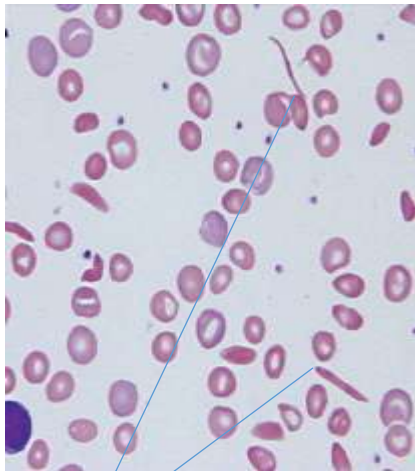
Manifestations superficielles

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 [17, 63].

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 [2].

Avant HU



Drépanocytes

Après HU

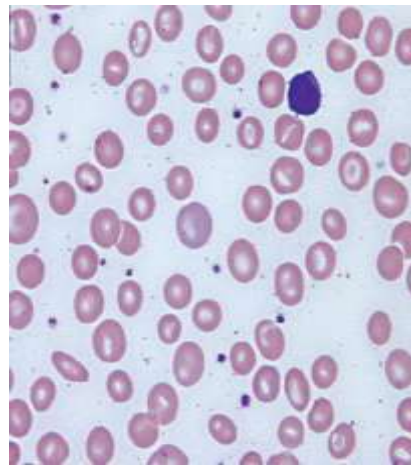


Figure 12: Hématies avant et après la prise d'HU [92]

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 des 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 6 mois allant de janvier à juin 2018.

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 de type des deux sexes
- Ayant entre 5 à 18 ans
- Ayant plus de 3 CVO par année
- Ayant donné leur accord

➤ Critères de non inclusion

- Drépanocytaire de type SAFA₂ et SC
- Drépanocytaires ayant un prélèvement hémolysé, contenant un caillot ou de quantité insuffisante
- Ne s'étant pas présenté aux rendez-vous fixé pour la consultation et le bilan biologique une fois au cours de la durée de l'étude et au bout de 6 mois de traitement

III. MATÉRIEL

III.1. Appareils

- Hémogramme:



Figure 13: Automate de numération Sysmex-XT 2000i

Electrophorèse d'hémoglobine



Figure 14: 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 vacutainer
- ✓ 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

Réactifs utilisés pour la numération formule sanguine sont:

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. Il lyse les érythrocytes et agit sur la globine de l'Hb pour former un complexe coloré stable. 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 effectuée sur les analyseurs hématologiques Sysmex.

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 6 mois. La sélection des patients s'est effectuée à partir de la base de données du service. Pour ce faire, nous avons procédé à un dénombrement des enfants à partir du registre de consultation.

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 a été expliqué. 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 agréé, un entretien a 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 agréé, il est 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 du type d'habitation et de la fonction du père et de la mère;
- Les antécédents médicaux: fratrie drépanocytaires, 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 A 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'un support papier par entretien individuel face-à-face. Chaque entretien a duré une trentaine de minute. Le questionnaire a été administré au parent de l'enfant drépanocytaire pour l'enfant d'âge inférieur à 10 ans et à l'enfant lui-même quand il avait un âge supérieur à 10 ans. 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 III).

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 reçoit un supplément en acide folique

Tableau III: Chronogramme des examens cliniques et biologiques

Visites de contrôle	Période	Nombre de gélules de HU	Examens
1 ^{ère} visite	A l'inclusion	90 gélules	Hémogramme, électrophorèse
2 ^{ème} visite	A 3 mois	90 gélules	Hémogramme, électrophorèse
3 ^{ème} visite	A 6 mois	90 gélules	Hémogramme, électrophorèse

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'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, GB, 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 globules rouges et plaquettes 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 [77] (figure 15).

- **Spectrophotométrie**

La mesure du taux d'Hb s'effectue par spectrophotométrie. Le procédé de détection de l'Hb utilise du Sodium Lauryl Sulfate, un réactif sans cyanure. 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 [44] (figure 16).

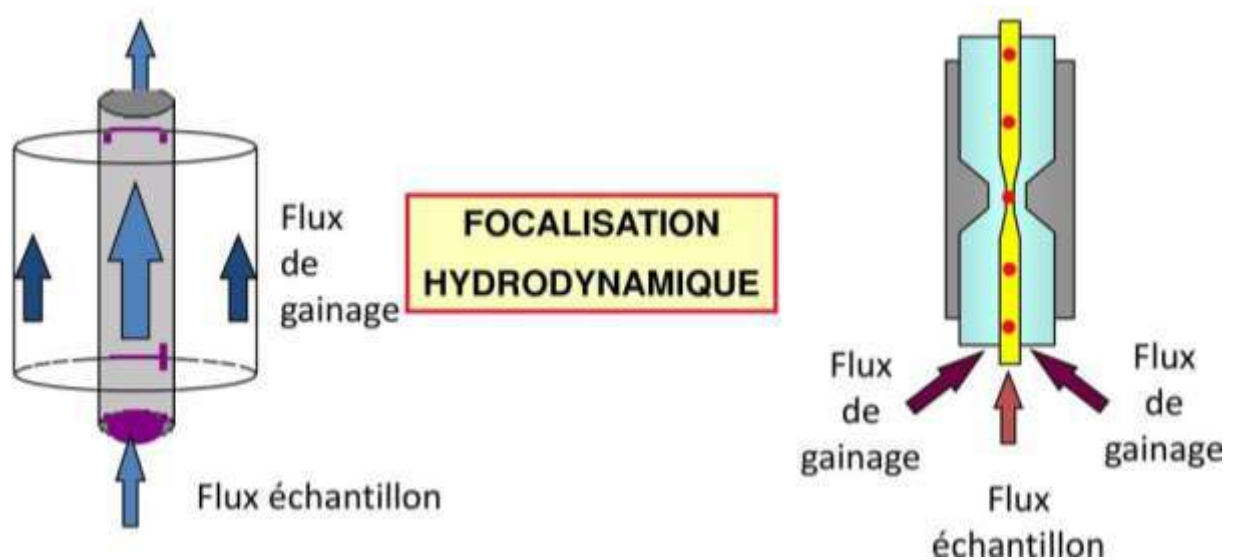


Figure 15: Principe de mesure de l'hydrofocalisation [55]

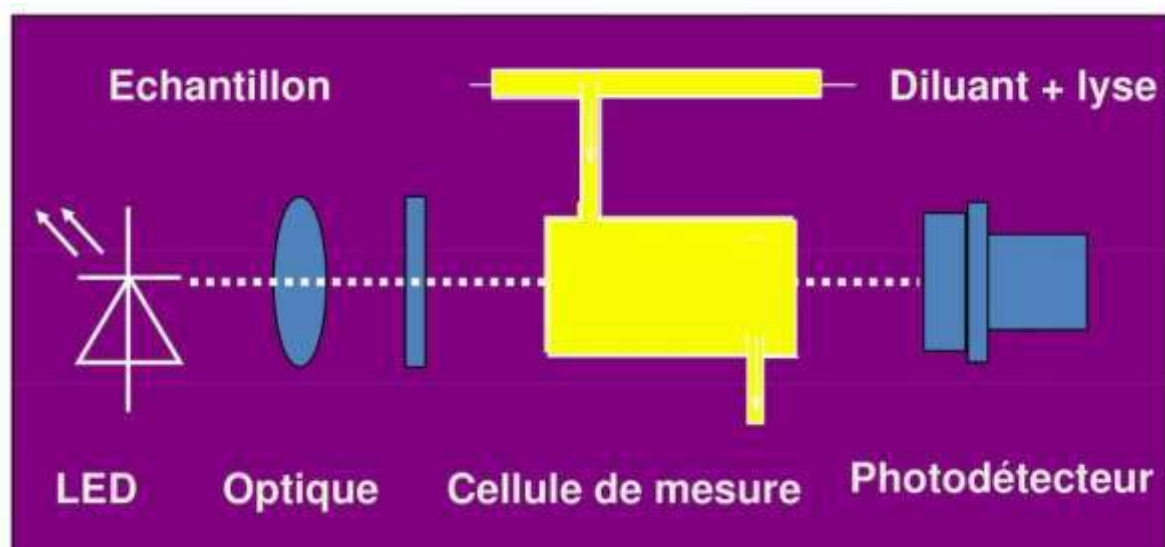


Figure 16: Principe de mesure de l'hémoglobine par spectrophotométrie [73]

- **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 : « forwardscatter »);
- diffusion latérale de la lumière (SSC : « sidescatter »);
- 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) [44] (figure 17).

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.

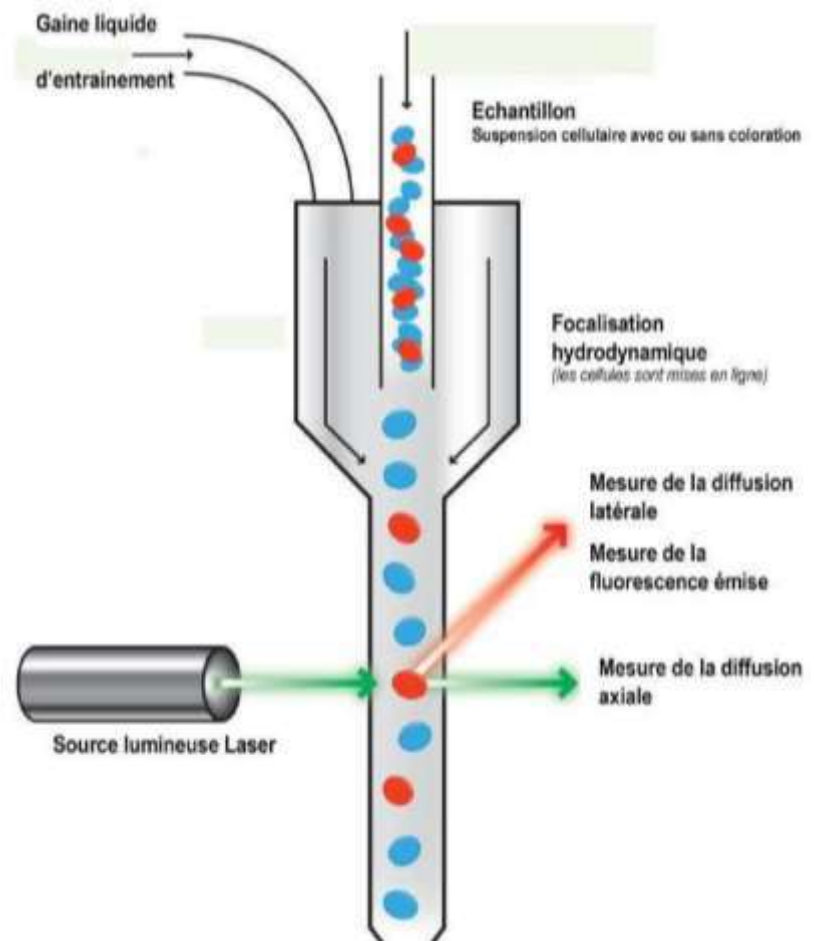


Figure 17: Principe de mesure de la cytométrie en flux selon Hill [44]

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 IV et V.

IV.5. Electrophorèse de l'hémoglobine

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

Tableau IV: Valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes
hématimétriques selon Inwoley et *al.* [47] et Duployez N [31]

Paramètres		Enfants	Adultes	
			Hommes	Femmes
G R	($10^6/\text{mm}^3$)	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 V: Formule leucocytaire. Valeurs relatives et absolues selon Bernar et
coll. [10]

Globules blancs	Valeurs relatives (%)	Valeurs absolues ($/\text{mm}^3$)
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 NH_2 ont une charge positive, vont migrer vers la cathode. Les AA porteurs à la fois de résidus NH_2 et COOH sont neutres. Et les AA riches en résidus COOH ont une charge négative et vont migrer vers l'anode (figure 18).

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 migrations.

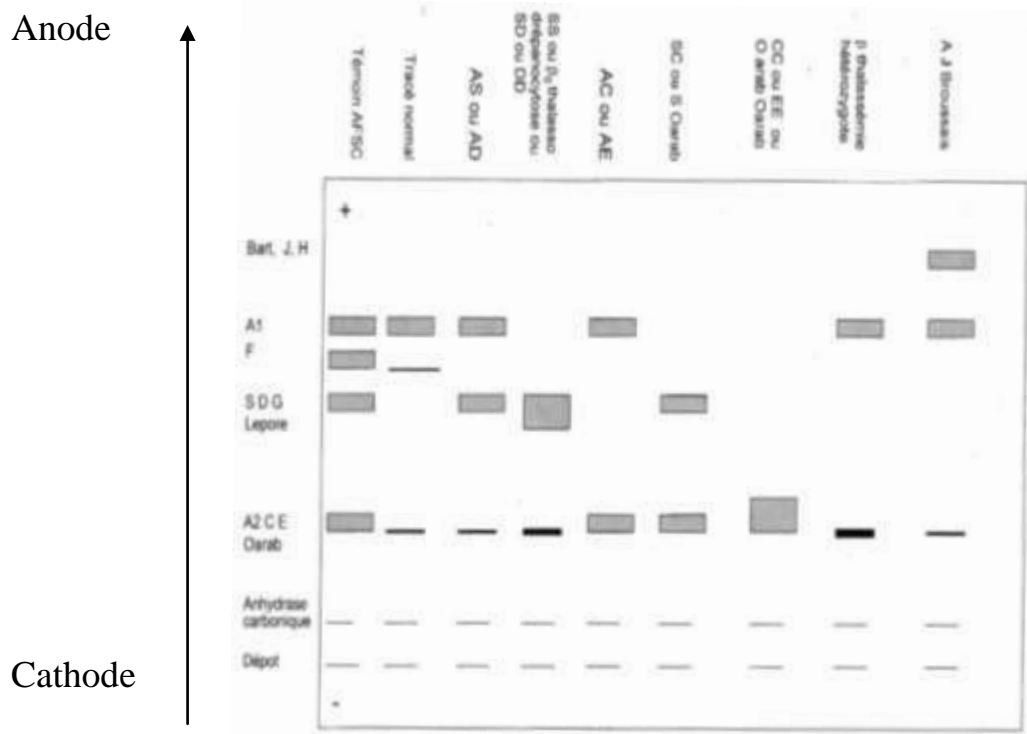


Figure 18: Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, position des principaux variants selon Oliver [64]

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 [65]:

Pour la forme homozygote SSFA₂,

Hb S =75-99%

Hb F =2-20%

Hb A₂=2-5%

Pour la forme SFA₂ ou β⁰ thalasso- drépanocytose [41],

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 SPSS 18 et le test de student pour les échantillons appariés.

CHAPITRE II: RESULTATS

I. DIAGRAMME RÉCAPITULATIF

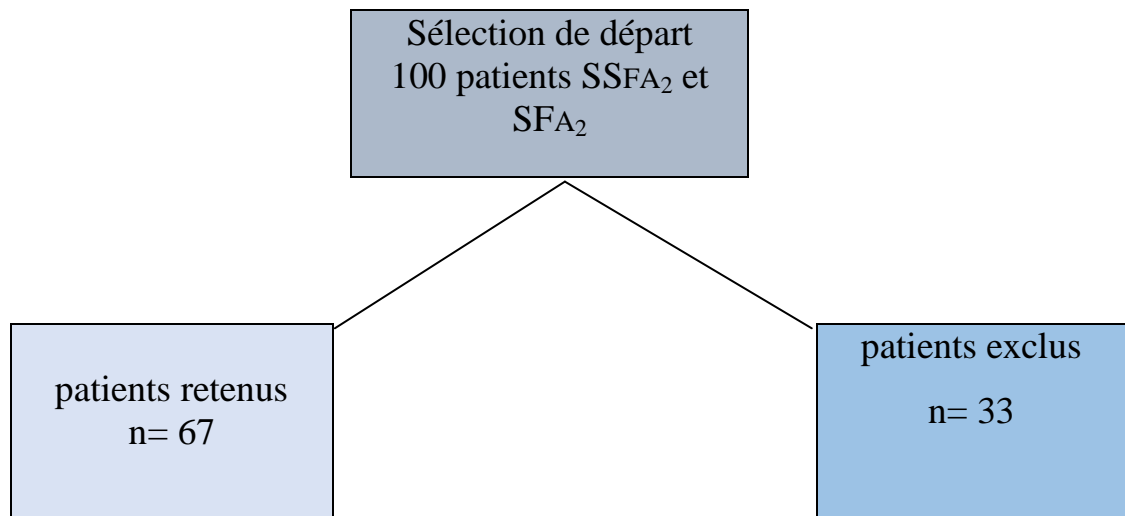


Figure 19: Patients sélectionnés

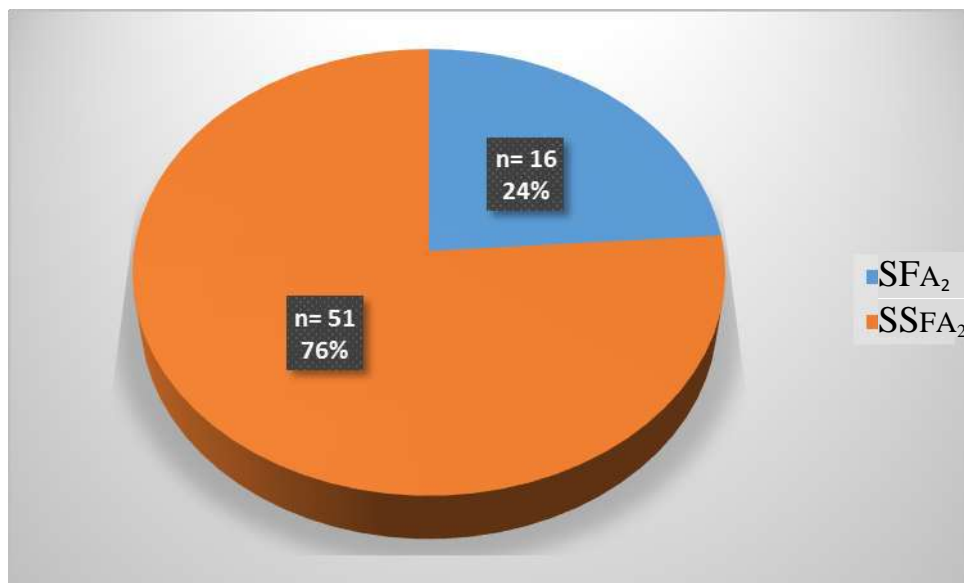


Figure 20: Répartition des patients selon le profil électrophorétique

Nous avons noté une prédominance des sujets homozygotes.

II. DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

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

Paramètres	n	(%)
Sexe		
Féminin	26	38,8
Masculin	41	61,2
sex-ratio H/F =1,58		
Age (année)		
[5-10[39	58,2
[10-15[23	34,3
[15-18[5	7,5
Niveau d'étude		
Maternelle	3	4,5
Primaire	43	64,2
Collège	17	25,4
Secondaire	2	3,0
Non scolarisé	2	3,0
Retard scolaire	17	25,37
Domicile		
Abidjan	51	76,1
Intérieur	16	23,9

L'âge moyen était de $9,89 \pm 3,45$ ans avec des extrêmes allant de 5 à 16 ans. 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 VII: Données socio démographiques concernant la famille

Paramètres	N	(%)
Situation du père		
Salarié (Fonctionnaire ou agent du privé)	32	47,8
Ouvrier /artisan	12	17,9
Sans emploi	11	16,4
Commerçant	4	6,0
Etudiant	1	1,5
Décédé	7	10,4
Situation de la mère		
Commerçante	25	37,3
Sans emploi	19	28,4
Salarié (Fonctionnaire ou agent du privé)	13	19,4
Couturière	4	6,0
Etudiante	2	3,0
Décédé	4	6,0
Fratrie drépanocytaire		
0	38	56,7
1	23	34,3
3	4	6,0
4	2	3,0

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 majeurs.

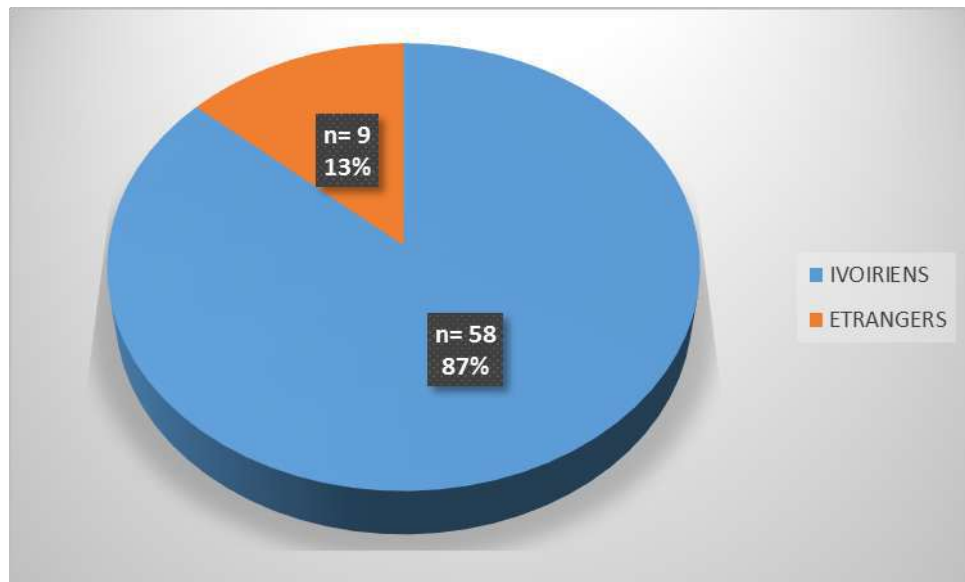


Figure 21: Répartition des patients selon leur nationalité

Tableau VIII: Distribution des patients selon le groupe ethnique

Groupe ethnique	n	(%)
Mandé du nord	28	48,3
Akan	23	39,6
Mandé du sud	4	6,9
Voltaïque	3	5,2
Total	58	100

Les patients sont en majorité mandés du nord.

III. DONNEES CLINIQUES

III.1. Les antécédents médicaux

Tableau IX: Description des circonstances de découverte de la drépanocytose

Paramètres	n	(%)
Age (mois)		
] 0-6]	3	4,5
] 6-12]	13	19
] 12-18]	1	1,5
] 18-24]	8	11,9
>24	42	62,7
Manifestations cliniques		
Anémie à répétition	48	71,6
Ictère	48	71,6
Douleur ostéo articulaire	36	53,7
Fièvre	34	50,8
Syndrome pieds mains	7	10,4
Douleur abdominale	2	3,0
Enquête familiale	7	10,4

La maladie a été découverte en général après 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 10,4% des cas, c'est l'enquête familiale qui a révélé l'hémoglobinopathie.

Tableau X: Présentation des Complications relevées à l'inclusion

Paramètres	N	(%)
Complications ophtalmiques	7	33,3
Complications infectieuses	4	19,1
Priapisme	4	19,1
Boiterie à la marche	2	9,5
Autres (ulcère de jambe, complication cardiaque)	4	19,1
Total	21	100

Les complications ophtalmiques à l'inclusion étaient les plus fréquentes.

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

Tableau XI: Description des critères de mauvais pronostic

Paramètres		M0		M3		M6	
		n	(%)	N	(%)	n	(%)
Nombre de CVO par an	0	0	0	59	88,1	62	92,5
	[1-3]	0	0	8	11,9	5	7,5
	>3	67	100	0	0	0	0
Total		67	100	8	11,9	5	7,5
Nombre d'hospitalisation par an	0	19	28,4	67	100	66	98,5
	[1-3]	24	35,8	0	0	1	1,5
	>3	24	35,8	0	0	0	0
Total		48	71,6	0	0	1	1,5
Nombre de transfusions par an	0	27	40,3	66	98,5	67	100
	[1-3]	23	34,3	1	1,5	0	0
	>3	17	25,4	0	0	0	0
Total		40	59,7	1	1,5	0	0

Avant le traitement, tous les patients faisaient plus de 3 CVO. 71,6% 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 XII a : Variation du poids des enfants de M0 à M6

Paramètres	Poids/Kg		
	M0	M3	M6
Moyenne (Kg)	25,24	26,71	27,69
Ecart type	9,69	10,57	10,70
Médiane (Kg)	22,00	23,50	24,00
Minimum (Kg)	14,00	14,00	15,00
Maximum (Kg)	67,00	72,00	73,00

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

	M0-M3	M0-M6	M3-M6
Valeur de p	0,0001	0,0001	0,0001

Nous notons une augmentation statistiquement significative du poids des patients.

Tableau XIII a: Variation de L'indice de masse corporel

Paramètres	Valeur de l'IMC		
	M0	M3	M6
Moyenne	14,15	14,68	15,01
Ecart type	2,09	2,07	2,01
Médiane	14,12	14,61	14,82
Minimum	8,43	10,41	11,07
Maximum	22,13	22,98	22,78

Tableau XIII b: Comparaison des indices de masses corporels des patients
selon les différents mois

	M0-M3	M0-M6	M3-M6
Valeur de p	0,0001	0,0001	0,007

Les patients étaient en majorité maigres avant et au cours du traitement par l'HU, même si l'IMC a augmenté de manière statistiquement significative.

Tableau XIV: Description des différents médicaments pris au cours du traitement

Paramètres	Durée					
	M0		M3		M6	
	n	(%)	N	(%)	n	(%)
Acide folique	67	100	67	100	67	100
Ginkgo biloba	67	100	12	17,9	8	11,9
Antalgique	64	95,5	18	26,9	13	19,4
AINS	49	73,1	4	5,9	1	1,5

Les vasodilatateurs, AINS, antalgiques étaient administrés au début du traitement mais arrêtés à partir de M3 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 XV: Description des effets bénéfiques observés pendant le traitement

Paramètres	N	(%)
Bon appétit	50	74,6
Urine claire	40	59,7
Sommeil paisible	60	89,5
Bonne évolution clinique	67	100
Bonne prise pondérale	25	37,3
Aucun syndrome fonctionnel	2	3
Réduction de douleurs ostéo articulaires	67	100

Les patients ont déclaré avoir plusieurs effets bénéfiques avec une bonne évolution clinique et des douleurs ostéo articulaires peu intenses commun à tous. Ces effets ont été observés à partir du 3^{ème} mois.

Tableau XVI: Description des évènements indésirables observés au cours du
traitement

Paramètres	n	(%)
Fièvre	33	49,2
Toux	29	43,3
Syndrome pseudogrippal	20	29,8
Diarrhée	11	16,4
Douleur abdominale	10	14,9
Eruption cutanée	7	10,4
Mélanonychie	2	2,9
Hypersialorrhée	1	1,5

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 XVII a : Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques de l'ensemble des 67 patients.

Temps	Fractions hémoglobiniques			
	Moyenne \pm écart type	Médiane	Minimum	Maximum
Hb S (%)				
M0	85,09 \pm 7,68	87,80	63,40	95,00
M3	76,19 \pm 10,63	78,90	50,10	90,60
M6	74,49 \pm 12,11	76,10	42,40	94,20
Hb F (%)				
M0	10,25 \pm 5,21	9,00	2,70	28,90
M3	21,90 \pm 10,59	19,30	6,80	48,70
M6	23,72 \pm 11,99	22,30	4,00	51,40
Hb A₂ (%)				
M0	2,20 \pm 0,51	2,2	1,2	3,3
M3	1,77 \pm 0,44	1,80	0,8	2,8
M6	1,68 \pm 0,47	1,60	0,9	2,9

Tableau XVII b : 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 - M3	0,0001	0,0001	0,0001
M0 - M6	0,0001	0,0001	0,0001
M3 - M6	0,34	0,28	0,11

Avec 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.

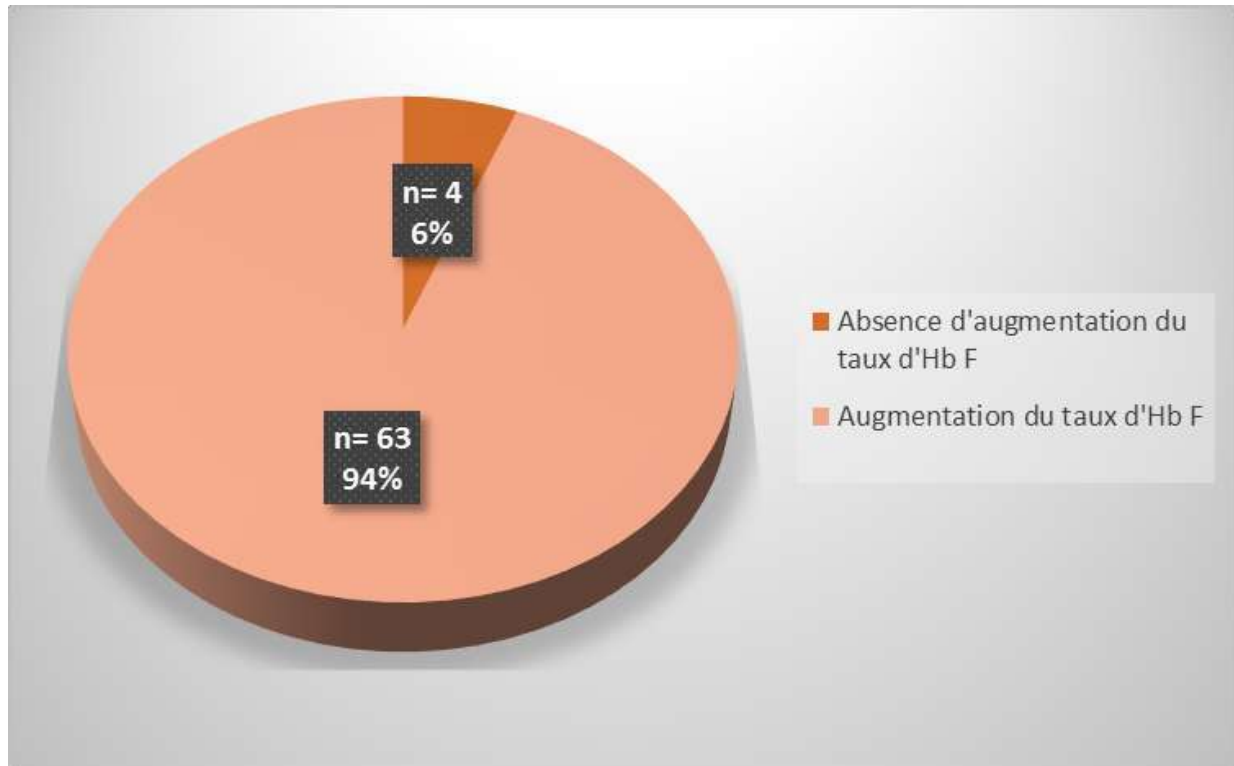


Figure 22: Effet de l'HU sur le taux d'Hb F des patients

Le taux d'Hb F n'avait pas augmenté chez 6% de nos patients.

Patients SFA₂:

Tableau XVIII a: Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques des 16 patients SFA₂

Temps	Fractions hémoglobiniques			
	Moyenne ± écart type	Médiane	Minimum	Maximum
Hb S (%)				
M0	83,60 ± 8,37	84,50	64,50	93,20
M3	76,50 ± 12,36	81,10	52,80	90,70
M6	72,80 ± 13,09	70,85	47,40	88,80
Hb F (%)				
M0	11,27 ± 5,97	8,85	4,50	22,20
M3	21,24 ± 11,82	17,00	7,80	42,60
M6	25,67 ± 13,23	27,75	9,20	51,40
Hb A₂ (%)				
M0	2,15 ± 0,65	2,0	1,3	3,3
M3	1,77 ± 0,52	1,6	0,8	2,7
M6	1,51 ± 0,40	1,45	1,1	2,6

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

Valeur de p			
Mois	Hb S	Hb F	Hb A ₂
M0 - M3	0,03	0,018	0,002
M0 - M6	0,008	0,001	0,003
M3 - M6	0,30	0,23	0,16

Nous avons observé chez les β^0 thalasso drépanocytaires de manière statistiquement significative une baisse de l'Hb S, de l'Hb A₂ et associée à une augmentation statistiquement significative de l'Hb F. De M3 à M6, il n'y a eu aucun changement au niveau des fractions hémoglobiniques.

Patients SSFA₂:

Tableau XIX a: Valeurs des différentes fractions hémoglobiniques des 51 patients SSFA₂

Temps	Fractions hémoglobiniques			
	Moyenne ± écart type	Médiane	Minimum	Maximum
Hb S (%)				
M0	85,56 ± 7,48	88,70	63,40	95,00
M3	76,06 ± 10,01	78,45	50,10	90,60
M6	75,01 ± 11,87	77,30	42,40	94,20
Hb F (%)				
M0	9,93 ± 4,97	9,00	2,70	28,90
M3	22,17 ± 10,20	19,30	6,80	48,70
M6	23,11 ± 11,65	20,50	4,00	48,90
Hb A₂ (%)				
M0	2,22 ± 0,47	2,20	1,2	3,2
M3	1,77 ± 0,41	1,80	1,2	2,8
M6	1,73 ± 0,48	1,6	0,90	2,9

Tableau XIX 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 - M3	0,0001	0,0001	0,0001
M0 - M6	0,0001	0,0001	0,0001
M3 - M6	0,46	0,45	0,44

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. De M3 à M6, il n'y a eu aucun changement statistiquement significatif.

IV.2. Hémogramme

IV.2.1. Lignées érythrocytaire et plaquettaire

Tableau XX a : Valeurs des différents paramètres de la numération globulaire

Paramètres	Moyenne \pm écart type	Médiane	Minimum	Maximum
M0 (n=67)				
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	2,7 \pm 0,5	2,7	1,6	4,2
Hb (g/dl)	7,3 \pm 0,9	7,3	5,1	10,2
VGM (fl)	79,5 \pm 8,8	79,2	57,1	106,7
TCMH (pg)	27,2 \pm 3,1	27,2	19,3	35,0
CCMH (%)	33,9 \pm 2,0	33,6	30,2	38,3
PQ ($10^3/\text{mm}^3$)	396,8 \pm 174,8	372,0	93,0	1476,0
M3 (n=37)				
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	2,6 \pm 0,5	2,7	1,6	3,8
Hb (g/dl)	8,4 \pm 1,2	8,2	5,7	11,2
VGM (fl)	97,1 \pm 12,1	96,2	67,6	127,8
TCMH (pg)	32,6 \pm 4,4	32,3	22,4	42,1
CCMH (%)	33,9 \pm 2,8	33,9	29,5	41,1
PQ ($10^3/\text{mm}^3$)	307,6 \pm 120,4	316,0	113,4	703,0
M6 (n=67)				
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	2,6 \pm 0,5	2,5	1,6	4,2
Hb (g/dl)	8,9 \pm 1,3	8,9	6,1	11,8
VGM (fl)	97,4 \pm 11,2	97,4	63,6	124,2
TCMH (pg)	34,8 \pm 5,3	35,1	22,4	46,3
CCMH (%)	36,1 \pm 3,7	37,6	29,6	41,7
PQ ($10^3/\text{mm}^3$)	325,4 \pm 148,0	302	107	1045

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

Paramètres	Valeur de p		
	M0_M3	M0_M6	M3_M6
GR	0,283	0,011	0,420
Hb	0,0001	0,0001	0,015
VGM	0,0001	0,0001	0,590
TCMH	0,0001	0,0001	0,0001
CCMH	0,934	0,0001	0,0001
PQ	0,005	0,006	0,431

L'anémie qui était normochrome microcytaire à M0 devient une anémie normochrome normocytaire à M6. En effet, nous avons noté une croissance continue du taux d'Hb de M0 à M3 et M6. Le VGM et la TCMH ont augmenté de manière statistiquement significative ($p < 0,05$) de M0 à M3 et M0 à M6.

Le taux des plaquettes a baissé au cours du traitement de manière statistiquement significative ($p < 0,05$), mais le taux le plus bas a été observé à M3.

IV2.2. Lignée granuleuse

Tableau XXI a: Valeurs absolues des différentes sous-populations leucocytaire

Paramètres (/mm ³)	Moyenne ± écart type	Médiane	Minimum	Maximum
M0 (n= 67)				
GB	14 674,5 ± 13 822,1	12 250	6 390	12 380
PNN	5 292 ± 2 331,1	4 965	235	12 270
PNE	615,5 ± 826,8	430	34	5 600
PNB	196,4 ± 514,4	95	11	4 120
LY	5 136 ± 2 333,6	5 025	2 380	12 060
M	1 194,6 ± 567,9	1 115	135	3 630
M3 (n= 37)				
GB	8 564,4 ± 2 814,3	7 740	4 030	15 280
PNN	3 175,8 ± 1 739,7	2 835	830	9 110
PNE	235,3 ± 198	175	10	1 700
PNB	93,3 ± 53,93	80	20	260
LY	4 158,2 ± 1 419,2	3 965	2 110	8 260
M	748,4 ± 382,3	725	160	1 850
M6 (n= 67)				
GB	9 087 ± 3 098,7	8 940	3 630	17 110
PNN	3 881,1 ± 1953,5	3 390	830	9 230
PNE	288,9 ± 304,8	225	10	1 910
PNB	63,5 ± 66,8	50	10	490
LY	4 102,3 ± 1 374,9	3 915	1 800	7 630
M	741,4 ± 334,5	750	150	1 570

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

Valeur de p			
Paramètres	M0_M3	M0_M6	M3_M6
GB	0,006	0,002	0,154
PNN	0,0001	0,0001	0,024
PNE	0,004	0,003	0,106
PNB	0,125	0,047	0,033
LY	0,006	0,0001	0,735
M	0,0001	0,0001	0,909

Les patients avaient une hyperleucocytose avec une augmentation de toutes les sous-populations leucocytaires sauf des PNN à l'inclusion. Puis, à partir de 3 mois et de manière statistiquement significative, tous les paramètres se normalisent. Il y a une baisse statistiquement significative de M0 à M6 de globule Blanc et de toutes les sous-populations leucocytaires.

CHAPITRE III: DISCUSSION

L'HU est un anti métabolite, inhibiteur de la synthèse de l'ADN. Son effet bénéfique s'accompagne habituellement d'une augmentation de l'Hb F et qui semble importante et rapide chez l'enfant. Il s'agit d'un traitement utilisé pour la première fois en Côte d'Ivoire.

I. DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

Dans notre étude, nous retrouvons une prédominance masculine avec un sex-ratio de $H/F = 1,58$. Ceci a été déjà rapporté par Kple et *al.* [51] avec un sex-ratio de $H/F=1,07$. Cependant, Kamara et *al.* [48] trouvaient une prédominance féminine avec un sexe ratio $H/F= 0,74$. La drépanocytose est une maladie génétique qui se transmet selon le mode autosomal récessif c'est-à-dire qu'elle touche indépendamment les 2 sexes. Le sexe n'intervient donc pas dans la transmission de cette maladie.

Le profil électrophorétique de nos patients était dominé par la forme sévère $SSFA_2$ dans 76% des cas. Wang et *al.* en 2001 [90] et Mellouli et *al.* en 2007 [58] ont présenté des données similaires avec respectivement 96,43% et 57,45% de $SSFA_2$.

Parmi les patients, 25,37% avaient un retard scolaire. D. Boiro et *al.* au Sénégal, [12] et Moussavou et *al.* au Gabon, [60] ont également retrouvé respectivement 16,7% et 50% des patients ayant un retard scolaire lors de leurs études. Gallardon a aussi relaté ce fait. Il a montré également que les hospitalisations jouent un rôle majeur dans le retard scolaire et que les formes sévères de drépanocytose ont des conséquences néfastes sur les apprentissages tels que les difficultés d'assimilation. [36].

Le nombre d'enfants drépanocytaires dans une famille peut avoir des répercussions significatives sur la prise en charge des malades. Plus il y a d'enfants malades, plus les charges sont élevées, plus il y a de décès et plus les familles sont traumatisées [30]. Dans notre étude, 29 patients, soit 43,28%,

avaient un autre membre drépanocytaire dans la fratrie. De plus, la majorité de nos patients appartenaient à un groupe socioéconomique de faible revenu avec seulement 47,80% de père et 19,4% de mère salariés. Tous ces facteurs rendent la prise en charge difficile. Cette hypothèse a été étayée par Lainé en 2007 [53] qui montre les difficultés rencontrées par les parents surtout lorsqu'ils ont plus d'un enfant drépanocytaire de bas âge à prendre en charge.

II. DONNEES CLINIQUES

Dans les pays à ressources limitées, nous notons un retard au diagnostic. Diagne et *al.* [26], en 2000, soulignaient la rareté du diagnostic précoce des syndromes drépanocytaires majeurs au Sénégal avec seulement 28% de diagnostic dans la première année de vie. Nous avons trouvé que seuls 36,9% des patients étaient diagnostiqués alors qu'ils étaient nourrissons. Cela pourrait être en rapport avec le recours fréquent en première intention aux traitements traditionnels. Par ailleurs, il faudrait souligner également l'insuffisance de personnel médical, notamment d'hématologues dans nos régions [12].

Les circonstances de découverte de la drépanocytose restent constantes et dominées par les douleurs ostéo-articulaires et le syndrome pieds-mains [12]. D'autres circonstances de découverte reviennent fréquemment et devraient attirer l'attention afin que le diagnostic soit précoce. Il s'agit de l'anémie, de l'ictère et des infections à répétition. Le motif d'hospitalisation le plus fréquent était la crise vaso-occlusive. Le même constat a été fait à Brazzaville par Mbika et *al.* [57] qui notaient 46,3% de CVO.

Avec l'HU, nous avons assisté à une amélioration rapide et durable de l'expression clinique de la maladie avec une baisse de l'ictère et une bonne prise pondérale car le poids des patients avait augmenté de manière statistiquement significative ($p=0,0001$). En effet, les patients avaient un poids moyen de 25,24 kg à M0 qui est passé à 26,71 kg à M3 puis 27,69 kg à M6. Les enfants ont retrouvé un bon appétit et ne se plaignent plus de douleurs intenses. Cela

pourrait être dû à la bonne observance du traitement du fait d'un schéma posologique allégé. Cette hypothèse a été rapportée par Mellouli et *al.* en 2007[58] et Gayllord et *al.* en 2015 [38].

Contrairement aux auteurs américains qui utilisent des doses maximales tolérées habituellement entre 30 et 35 mg/kg/j, nous nous sommes limités à utiliser la dose minimale de 15 mg/kg/j. Cela démontre comme l'ont rapporté Mellouli et *al.* [58] que la dose maximale tolérée n'est pas indispensable pour atteindre un effet thérapeutique.

Le bénéfice clinique porte essentiellement sur la réduction de la fréquence des transfusions et du nombre de CVO ainsi que leur intensité douloureuse avec comme conséquence la réduction du nombre d'hospitalisation. En effet, nous avons observé une diminution significative des CVO. Chaque patient faisait au moins 3 crises par année avant le traitement avec l'HU. Au bout de 6 mois de traitement avec l'HU, le pourcentage de patients qui ont fait des CVO est passé de 100% à 7,5%. Ce résultat a été étayé par Tshilolo et *al.* en 2018 [87] qui montrent que l'hydroxyurée est un médicament quotidien sûr chez les enfants drépanocytaires vivant en Afrique qui diminue le nombre de crises vaso-occlusives, d'infections, de transfusions et de mort. Thomas et *al.* [84] et Brun M et *al.* en 2001 [13] expliquaient aussi que l'HU contribue à arrêter les processus inflammatoires concourant aux événements vaso-occlusifs. En effet, la prévention des crises vaso-occlusives constitue la principale indication de l'HU dans les formes sévères de la drépanocytose [3].

Les besoins transfusionnels ont également baissé et sont passés de plus de 3 transfusions par patient par année à 0 transfusion après 6 mois de traitement, soit 59,7% de patients transfusés avant la prise de HU à 0% de patients à 6 mois de traitement.

Une baisse significative du nombre d'hospitalisation par patient et par an était observée. 71,6% des patients avaient été hospitalisés au moins une fois avant la prise de l'HU. Cependant, au cours du traitement, 1,5% des patients a été

hospitalisé. Cette amélioration de la qualité de vie est traduite par une baisse significative des besoins transfusionnels et du nombre d'hospitalisation. Ces résultats sont comparables à ceux de Ware et *al.* [93].

Les patients ont présenté quelques évènements indésirables avec une prédominance de fièvre et de toux dans respectivement 49,2 % et 43,3% 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 [58].

Quant à l'innocuité de l'HU, nous pouvons dire qu'à court et moyen terme, il n'y a pas de décès ni de maladie maligne, directement liée à l'HU [21]. Ware et *al.* [93] ont également montré l'innocuité de l'HU chez les nourrissons. Tshilolo et *al.* [87] quant à eux montrent que sur 606 enfants qui prenaient de l'hydroxyurée à une dose moyenne 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.

Pour diminuer la toxicité, le thérapeute hématologue responsable de ce traitement doit individualiser la dose pour chaque patient. La dose initiale est de 10 à 15 mg/kg/jour en une dose et la dose maximale de 30 mg/kg/j [6].

La bonne tolérance à court et moyen termes est certaine [82]. En effet, après vingt-cinq ans d'expérience dans la drépanocytose, il n'a pas été constaté d'augmentation significative du risque leucémogène [16, 82], ce qui est confirmé dans une étude montrant par ailleurs que les avantages d'un tel traitement sur les risques de morbidité et mortalité l'emportent nettement sur les risques éventuels [16, 88].

III. DONNEES BIOLOGIQUES

Des faisceaux d'arguments montrent que l'Hb F exerce un effet atténuateur sur la sévérité de la drépanocytose. Les sujets drépanocytaires ayant une persistance héréditaire de l'Hb F et les patients de certaines localités tels que Arabie Saoudite et Inde ayant un taux élevé d'Hb F ont des crises moins sévères [38]. L'apparition de complications spécifiques telles que le syndrome pieds-mains, le syndrome thoracique aigu ou les crises vaso-occlusives sont proportionnels à la baisse du taux d'Hb F dans les premiers mois de vie [38]. L'observation selon laquelle la sévérité de la maladie drépanocytaire était inversement liée au taux d'Hb F a conduit à tenter la réactivation de la synthèse de l'Hb F. L'HU étant la molécule réactivatrice de la synthèse d'Hb F la mieux tolérée [24], Plusieurs études à travers le monde s'y sont penchées comme celle de Mellouli et *al.* [58] réalisée en Tunisie en 2007 qui rapporte 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.* [87] qui montre une augmentation significative des taux d'hémoglobine et d'hémoglobine fœtale.

Dans notre étude, nous avons observé une augmentation du taux d'Hb F de 0% à plus de 100% avec une valeur de $p=0,0001$. L'HU est un cytostatique dépourvu d'activité déméthylante propre qui intervient sur l'érythropoïèse en favorisant la sortie des progéniteurs les plus immatures, les plus riches en Hb F. Les essais menés chez les patients drépanocytaires montrent que l'HU augmente le taux d'Hb F; l'augmentation maximale étant fortement liée au taux initial d'Hb F avant le traitement [25]. L'augmentation de l'Hb F est dose dépendante, mais inversement proportionnelle à l'âge du patient. La diminution du nombre de crises apparaît 3 mois après le début du traitement, sans lien direct avec l'augmentation de l'Hb F.

L'effet bénéfique de l'HU ne semble pas limité aux seuls drépanocytaires homozygotes, mais aussi intéresse, les hétérozygotes composites β^0 thalasso drépanocytaires [72]. Nos résultats sont venus soutenir cette hypothèse.

Le taux moyen d'Hb F des patients SSFA₂ passe de 9,93% à M0 à 23,11% à M6, soit une augmentation d'un taux de 13,18% alors que celui des patients SFA₂ passe de 11,27% à M0 à 25,67% à M6; soit une augmentation d'un taux de 14,4%. Les taux les plus élevés sont atteints chez les β^0 thalasso drépanocytaires qui possèdent une propension naturelle à la synthèse accrue d'Hb F. Ce résultat est en accord avec l'étude d'Oury et *al.* [67].

Le taux d'Hb F joue un rôle important dans la survenue de crises drépanocytaires. Cela est dû au fait que l'Hb F ne copolymérise pas avec l'Hb S et agit ainsi comme un diluant inerte [58]. 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 [58]. Nous avons également relevé une baisse du taux d'Hb S qui est en moyenne de 12,46%. En effet, le taux moyen d'Hb S est passé de 85,09% (M0) à 74,49% (M6).

L'HU est utilisée depuis plus de 20 ans chez des patients drépanocytaires, adultes et enfants, pour diminuer la fréquence des crises douloureuses. Attribué seulement au début de son utilisation chez les patients drépanocytaires à la réactivation de la synthèse d'hémoglobine fœtale, cet effet bénéfique s'est aussi avéré lié à de multiples autres processus [23]. Dans notre étude, les patients ont présenté une anémie normochrome microcytaire à M0 qui devient par la suite une anémie normochrome normocytaire à M6 avec diminution des plaquettes à M3 et à M6. Le taux le plus bas est obtenu à M3. Ils ont également présenté une hyperleucocytose avec augmentation de toutes les sous-populations leucocytaires sauf des PNN à M0. Puis, à partir de M3 et de manière statistiquement significative ($P < 0,05$), tous les paramètres se sont normalisés. Ware et *al.* ont présenté des résultats similaires [93].

Il est important de souligner les avantages cliniques d'une forte adhésion à l'hydroxyurée, en particulier chez les jeunes atteints de syndrome drépanocytaire majeur [4]. 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 [91]. 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 [38]. 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. C'est le cas de 7 de nos patients, soit 10%, chez qui nous n'avons observé aucune augmentation du taux d'HbF avec paradoxalement une amélioration clinique. Cette hypothèse est également rapportée par Mellouli et *al.* [58]. Ce « paradoxe » peut être expliqué par les autres effets bénéfiques de l'HU, tels que la baisse des GB [21], la baisse des PQ, des réticulocytes et l'augmentation de l'Hb et du VGM [43].

Au fil des ans, d'autres mécanismes d'action ont été suggérés: la réduction de l'adhésion excessive des réticulocytes drépanocytaires à l'endothélium, la modulation des processus inflammatoires: effets cellulaires (diminution des cellules denses), l'induction du NO [24].

CONCLUSION

La drépanocytose ou anémie falciforme, est une affection génétique héréditaire grave, à transmission autosomale récessive. Elle est causée par une hémoglobine anormale, S qui polymérise sous état désoxygéné entraînant une déformation des globules rouges qui prennent une forme de croissant de lune. En Côte d'Ivoire, la prévalence est de 14%.

L'HU occupe une place privilégiée dans la prise en charge des formes sévères de la drépanocytose. Elle est bénéfique aussi bien chez les drépanocytaires homozygotes que chez les doubles hétérozygotes composites S/b thalassémiques. Elle donne de bons résultats dans la prévention des crises CVO et des syndromes thoraciques aigus.

Notre travail avait pour but d'étudier le profil épidémiologique clinique et biologique des patients drépanocytaires majeurs sous HU.

Les examens cliniques et paracliniques ont montré que l'HU a peu d'effets secondaires. Il permet d'augmenter le taux d'Hb F et de diminuer le taux d'Hb S. De ce fait, il réduit considérablement les besoins transfusionnels, les CVO tant dans leur fréquence que dans leur intensité et les hospitalisations.

Le bénéfice est obtenu par une réduction sensible des crises douloureuses, chez les patients drépanocytaires.

Notre observation réaffirme les hypothèses et connaissances issues des études précédentes sur le traitement à l'HU des enfants.

L'HU peut être recommandée comme traitement de choix pour prévenir les crises vaso-occlusives chez les patients présentant des crises vaso-occlusives fréquentes.

Son utilisation doit être réservée aux enfants gravement atteints d'anémie falciforme, avec un suivi rigoureux clinique et biologique comme chez l'adulte.

Sa toxicité à court et à moyen terme est modeste; quant à sa toxicité à long terme, elle reste encore incertaine ce qui justifie son usage dans les formes sévères de drépanocytose. D'autres études pédiatriques sont donc nécessaires pour évaluer les effets à long terme.

RECOMMANDATIONS

Sur la base de notre étude, il nous paraît judicieux de faire des recommandations pour la prise en charge de la drépanocytose :

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

- ✓ Créer et vulgariser des unités de prise en charge des drépanocytaires dans toutes les régions du pays,
- ✓ Subventionner la prise en charge de la drépanocytose afin de permettre à chaque patient de se traiter avec l'HU.

- ***Au corps médical***

- ✓ Prescrire de façon systématique l'HU dans les formes majeures anémiques de la drépanocytose,
- ✓ Mettre en place un suivi régulier des patients sous 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.

REFERENCES

1. Anonyme

Aspects épidémio- clinique de la drépanocytose. (Consulté le 25/03/2019)

< [http://fr.wikibooks.org/wiki/ aspects %C3%A9 pid%C3%A9 mio-cliniques de la Dr%C 3%A9 panocytose](http://fr.wikibooks.org/wiki/aspects_%C3%A9pid%C3%A9mio-cliniques_de_la_Dr%C3%A9panocytose) >

2. Anonyme

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

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

3. 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.

4. 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.

5. Baléden 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> >

6. Ballas SK.

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

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

7. Bartolucci P, Lionnet F.

Complications chroniques de la drépanocytose. Dossier maladies de l'hémoglobine.

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

8. Beet EA.

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

Ann Eugenics. 1949; 14: 275 –276.

9. Begue P, Assimadi K.

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

Paris : Sandoz, 1984. P 78-95.

10. Bernard J, Levy JP, Varet B.

Hémoglobine C: Hématologie. Vol 2.

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

11. Bernaudin F

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

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

12. 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.

13. Brun M, Bourdoulous S, Couraud PO, et al.

Effect of hydroxyurea on endothelial cells in culture. 25th Annual Meeting of the National Sickle Cell Program.
New York City. April 14th-17th 2001.

14. Byrd DC, Pitts SR et Alexander CK.

Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia.
Pharmacotherapy. 1999; 19:1459–1462.

15. Cabannes R, Sangare A, Garnier F et al.

Physiopathologie de la drépanocytose.
Méd. Afr. Noire. 1981; 28:277-284.

16. Castro O, Nouraie M, Oneal P.

Hydroxycarbamide treatment in sickle cell disease: Estimates of possible leukaemia risk and of hospitalization survival benefit.
Br J Haematol. 2014;167:687-691.

17. 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.

18. 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.

19.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.

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

Protocole de traitement des hémoglobinopathies.

Abidjan : CHU de Yopougon, 2013.

21.Davies SC, Gilmore A.

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

Blood Rev. 2003; 17:99–109.

22.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

23.De Montalembert M, Davies SC.

Is hydroxyurea leukemogenic in children with sickle cell disease?

Blood. 2001;98:2878–2879.

24.De Montalembert M.

Traitement de la drépanocytose par l'hydroxyurée.

Hématologie. 2002;8(1):28-34.

25.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.

26.Desimone J, Koshy M, Dorn L, et al.

Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during
dose interval treatment of sickle cell anemia.

Blood. 2002 ; 99:3905.

27.Diagne I, Ndiaye O, Moreira C, et al.

Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar.

Arch Pediatr. 2000; 7(1): 16-24.

28.Diggs LW, Bibb J, Ahmann CF.

The providence and significance of the sickle-cell trait.

Ann.Inter.Med.1933; 7:769-780.

29.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>>

30.Dokekias E.

Etude analytique des facteurs d'aggravation de la maladie drépanocytaire
au Congo.

Med. Afr Noire. 1996 ; 43 : 279-278.

31.Duployez N.

Hématologie. 2^{ème} éd.

Paris: De Boeck Supérieur, 2017. 272p.

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

La maladie drépanocytaire.

Paris: Sandoz, 1984.P 203-207.

33.Elion J, Labie D.

Drépanocytose et adhérence cellulaire.

Hématologie. 1998; 4: 201-211.

34.Elira-Dokekias A.

Etude analytique des facteurs d'aggravation de la maladie drépanocytaire au Congo.

Méd. Afr. Noire. 1996; 43 : 279-423.

35.Emmel VE.

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

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

36.Gallardon J.

Facteurs prédictifs de retard scolaire chez le patient drépanocytaire.

Médecine Humaine et Pathologie. 2017. p104.

37.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.

38.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.

39.Gentilini M, Duflo B.

Les anémies tropicales in médecine tropicale.

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

40.Girot R.

Thalassémie, drépanocytose: physiopathologie et diagnostic.

Rev Prat. 1999; 49: 667 – 674.

41.Girot R, Bégué P, Galacteros F.

La drépanocytose.

Paris: Editions John Libbey Eurotext, 2003.

42.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.

43.Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, et al.

Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: The HUSOFT extention study.

Blood. 2005; 106:2269–2275.

44.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.

45.Ingram VM.

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

Nature. 1956; 178:792- 794.

46.Ingram VM.

Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cells haemoglobins.

Nature. 1957; 180: 326-327.

47.Inwoley K.A.

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

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

48.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.

Sciences Médicales: Abidjan, 2016.

49.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.

50.Koch AA, Yang Q, Olney RS.

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

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

51.Kple-faget p, seka seka j, akre dp et al

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

Médecine d'Afrique Noire .1996, 43 (12): p 5.

52.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.

53.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>](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00326056)

54.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
Génétiiciens Médicaux, 2008.

55.Lehner J, Greve B et Cassens U.

Automation in Hematology. Transfusion Medicine and Hemotherapy.
2007;34(5), 328–339.

56.Marieb EN, katja H.

Anatomie et physiologie humaine. 8^e éd.

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

57.Mbika CA, Okoko A, Mouko A.

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

58.Mellouli F, Bejaoui M.

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

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

59.Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al.

Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. N
Engl J Med.2000;342:83.

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

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

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

Physiopathologie de la drépanocytose. In : Najman A. Hématologie, Lomé 1.
Paris: Edition Ellipse, 1998. P 341 – 350.

62.Neel JV.

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

63.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.

64.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.

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

Hémoglobinopathie. Diagnostic au laboratoire.

Méd. Trop. 2011 ; 71 : 217-222.

66.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](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007652.pub6/fr)

67.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.

68.Parez N, Bégué P.

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

Paris: JL Eurotext, 2003. 177p.

69.Pauling L, Itano HA, Singer SJ, et al.

Sickle cell anemia a molecular disease.

Science. 1949; 110: 543-548.

70.Redding-Lallinger R, Knoll C.

Sickle cell disease-pathophysiology and treatment.

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

71.Rees DC, Williams TN, Gladwin MT.

Sickle-cell disease.

The Lancet. 2010;376(9757):2018–31.

72.Rigano P, Rodgers GP, Renda D, et al.

Hemoglobin.2001;25: 9-17.

73.Rouessac F, Rouessac.

Analyse chimique méthode et techniques instrumentales modernes,
5ème édition, Dunod, Paris, France, 2000.

74.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.

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

Etude comparative du Ketoprofène et de la Buprenorphine dans le
traitemen des crises douloureuses drépanocytaires.
Medecine d'Afrique Noire.1998, 4: 138–143.

76.Santin A, Renaud B.

Drépanocytose et complications aiguës, Maladies rares en médecine
d'urgence.
Paris: Springer-Verlag, 2013; P 279-301.

77.Sassi M, Dibej W, Abdi B et al.

Performances diagnostiques des anomalies graphiques dans la détection
des macroplaquettes et des agrégats plaquettaires.
Pathologie Biologie. 2015; 63(6), 248–251.

78.Shapiro HM.

Practical Flow Cytometry,

Fourth Edition. John Wiley & Sons: Hoboken. 2003 ISBN:0-471-41125-6.

79.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.

80.Steinberg, M. H.

Management of Sick Cell Disease.

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

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

Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell anemia. Hydroxyurea (HU) is associated with reduced mortality in adults with sickle cell anemia. Blood.2000; 96: 485a.

82.Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, et al.

The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up.

Am J Hematol. 2010;85:403-408.

83.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)>

84.Thomas R, Dulman R, Lewis A et al.

Suivi longitudinal prospectif des enfants atteints de drépanocytose traités à l'hydroxyurée depuis leur enfance.

Sang et cancer pédiatriques. 2019; e27816.

85.Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO et al 2009.

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

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

86.Tshilolo L.

Les complications habituelles de la drépanocytose chez l'enfant en

Afrique. 2006. (02/03/2019). < <https://WWW.researchgate.net/publication/299445302>. >

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

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

New England Journal of Medicine. 2018; p 11.

88.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):2354-63.

89.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.

90.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.

91.Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR, et al.

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

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

92.Ware RE.

How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia

Blood. 2010; 115(26):5306.

93.Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, et al.

Sickle cell disease.

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

94.Weatherall DJ, Clegg JB.

Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem.

Bulletin of the WHO.2001, 79: 704-712.



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

|__| SFA₂

b. Fraction: S |__|%

F |__|%

A₂ |__|%

2. Quel est votre domicile?

a. Abidjan:.....

quartier:.....

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?

.....MoisANS

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?

6.2- Complication ophtalmologique?

a. Ostéomyélite

a. Oui

b. Ostéite

b. Non

c. infection

c. Si oui, typ d'anomalie ?....

d. Autres

6.3- Ostéonécrose aseptique?

6.4- Complication cardiaque ?

a. Oui, Siège.....

a. Oui

b. Non

b. Non

C. Si Oui, précisez...

6.5- Priapisme?

a. Oui

b. Non

7 Antécédent chirurgical ?

a. Splénectomie

b. Cholécystectomie

c. Autre.....

d.

9. Hépatite B ?

a. Positif

b. Négatif

c. Non recherché

8 Vaccination PEV à jour ?

- a. ☐ Oui
- b. ☐ Non
- c. ☐ Autres vaccins.....
recherché
- d. ☐ Ne sais pas

10. Hépatite C ?

- a. ☐ Positif
- b. ☐ Négatif
- C. ☐ Non

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 : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| b. TANAKAN : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| c. ANTALGIQUE : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| d. AINS : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| e. ORACILLINE : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| f. VITAMINE E : | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| g. HYDREA: | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

IV. **EXAMEN CLINIQUE**

1. Poids :Kg

2. Taille :m

3. IMC :

4. Z-Score.....

5. Température ?

- a. ☐ Apyrétique
- b. ☐ Hyperthermie.....C°

6. Ictère ?

- a. ☐ Oui
- b. ☐ Non

7. Hépatomégalie ?

- a. ☐ Oui
- b. ☐ Non

8.Ulcère de jambe ?

- a. ☐Oui
- b. ☐ Non

9 Splénomégalie ?

- a. ☐ Oui
- b. ☐ non
- c. Si oui, type (I à IV).....

10. Boiterie à la marche ?

- a. ☐ Oui
- b. ☐ Non
- C. ☐ Gauche ☐ Droite

V. BILAN BIOLOGIQUE

POUR M₀

1. NUMERATION FORMULE SANGUINE

PARAMETRES	RESULTATS	UNITE	REFERENCE
GB : Globule Blanc		10 ³ /μl	4.5-15
GR : Globule rouge		10 ⁶ /μl	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
CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne		%	32-36
PLQ : Numération des Plaquettes		10 ³ /μl	150-400

FORMULE LEUCOCYTAIRE

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

Neutrophiles		% /mm ³	40-70 1500-7000
Eosinophile		% /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

- 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. Microalbuminurie ?

- a. ☐ Normale
b. ☐ Augmentée
c.mg/l

8. Urée ?

- a. ☐ Normale
b. ☐ Augmentée
c.mg/l

5. Créatinine ?

- a. ☐ Normale
b. ☐ Augmentée
c.mg/l
.....mg/l

9. LDH

- a. ☐ Normal
b. ☐ Augmentée
c.

6. ASAT ?

- a. ☐ Normale
b. ☐ Augmentée
c.mg/l

10. ALAT ?

- a. ☐ Normal
b. ☐ Augmentée
c.mg/l

7. Cholestérol total

.....g/l

11. HDL Cholestérol

VI. TRAITEMENT

1. ACFOL

5.

ORACILLINE

- a. ☐ Oui
 ☐ Oui
b. ☐ Non
 ☐ Non
c. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

a.

b.

2. TANAKAN

6.

VITAMINE E

- a. ☐ Oui
 ☐ Oui
b. ☐ Non
 ☐ Non
c. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

a.

b.

3. ANTALGIQUE

7.

HYDREA

- a. ☐ Oui
b. ☐ Non
 Date de début ?.....

a. ☐ Dose ?.....

b. ☐

c. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente c. ☐
Durée ?.....

d. ☐

Nombre de boites

4. AINS

a. ☐ Oui

b. ☐ Non

c. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

POUR M₃

NUMERATION FORMULE SANGUINE

PARAMETRES	RESULTATS	UNITE	REFERENCE
GB : Globule Blanc		10 ³ /μl	4.5-15
GR : Globule rouge		10 ⁶ /μl	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
CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne		g/dl	32-36
PLQ : Numération des Plaquettes		10 ³ /μl	150-400

FORMULE LEUCOCYTAIRE

8. Electrophorèse de l'hémoglobine à M6 ?

c. SSFA2 Fraction S=.....Fraction F=.....Fraction
A₂=.....

d. Sβ0 FA2 Fraction S=.....Fraction F=.....Fraction
A₂=.....

9. Poids :.....Kg

Taille :.....m

10. Microalbuminurie ?

9. Urée ?

Neutrophiles		% /mm ³	40-70 1500-7000
Eosinophile		% /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

d. Normale

e. Augmentée
Augmentée

f.mg/l
.....mg/l

a. Normale

b.

c.

11. Créatinine ?

d. Normale

e. Augmentée

f.mg/l
.....mg/l

10. LDH

a. Normal

b. Augmentée

c.

12. ASAT ?

- d. ☐ Normale
e. ☐ Augmentée
f.mg/l
.....mg/l

11. ALAT ?

- a. ☐ Normal
b. ☐ Augmentée
c.

13. Cholestérol total

.....g/l

14. HDL Cholestérol

.....g/l

VII. **TRAITEMENT**

15. ACFOL

ORACILLINE

- d. ☐ Oui
 ☐ Oui
e. ☐ Non
 ☐ Non
f. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

19.

a.

b.

16. TANAKAN

20. VITAMINE E

- d. ☐ Oui
 ☐ Oui
e. ☐ Non
 ☐ Non
f. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

a.

b.

17. ANTALGIQUE

21. HYDREA

- d. ☐ Oui
 Dose ?.....
e. ☐ Non
 Date de début ?.....
f. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente
 Durée ?.....
 Nombre de boîtes.....

a. ☐

b. ☐

c. ☐

d. ☐

18. AINS

- d. ☐ Oui
e. ☐ Non
f. Si Oui, ☐ Continue ☐ Intermittente

POUR M₆

NUMERATION FORMULE SANGUINE

PARAMETRES	RESULTATS	UNITE	REFERENCE
GB : Globule Blanc		10 ³ /μl	4.5-15
GR : Globule rouge		10 ⁶ /μl	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

Neutrophiles		% /mm ³	40-70 1500-7000
Eosinophile		% /mm ³	0-5 50-500
Basophiles		% /mm ³	0-1 0-90
Lymphocytes		% /mm ³	25-40 1500-4000
Monocytes		%	3-10

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne		g/dl	32-36
PLQ : Numération des Plaquettes		10 ³ /μl	150-400

FORMULE LEUCOCYTAIRE

		/mm ³	100-1000
--	--	------------------	----------

19. Electrophorèse de l'hémoglobine à M6 ?

- e. ☐ SSFA2 Fraction S=.....Fraction F=.....Fraction
A₂=.....
- f. ☐ Sβ0 FA2 Fraction S=.....Fraction F=.....Fraction
A₂=.....

20. Poids :Kg
Taille :m

21. Microalbuminurie ?

- g. ☐ Normale
- h. ☐ Augmentée
Augmentée
- i.mg/l
.....mg/l

9. Urée ?

- a. ☐ Normale
- b. ☐
- c.

22. Créatinine ?

- g. ☐ Normale
- h. ☐ Augmentée
- i.mg/l
.....mg/l

10. LDH

- a. ☐ Normal
- b. ☐ Augmentée
- c.

23. ASAT ?

- g. ☐ Normale
- h. ☐ Augmentée
- i.mg/l
.....mg/l

11. ALAT ?

- a. ☐ Normal
- b. ☐ Augmentée
- c.

24. Cholestérol total

.....g/l

25. HDL Cholestérol

.....g/l

VIII. TRAITEMENT

26.ACFOL 19.

ORACILLINE

g. ☐ Oui a.

☐ Oui

h. ☐ Non b.

☐ Non

i. Si Oui, ☐ Continue ☐Intermittente

27.TANAKAN

20. VITAMINE E

g. ☐ Oui a.

☐ Oui

h. ☐ Non b.

☐ Non

i. Si Oui, ☐ Continue ☐Intermittente

28.ANTALGIQUE

21. HYDREA

g. ☐ Oui a. ☐

Dose ?.....

h. ☐ Non b. ☐

Date de début ?.....

i. Si Oui, ☐ Continue ☐Intermittente c. ☐

Durée ?.....

d. ☐

Nombre de boîtes.....

29.AINS

g. ☐ Oui

h. ☐ Non

i. Si Oui, ☐ Continue ☐Intermittente

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 particulièrement l'Afrique subsaharienne. 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 évalué l'apport de l'hydroxyurée dans la prise en charge des formes sévères de la drépanocytose de l'enfant.

Patients et méthodes : Notre étude a été une cohorte prospective durant une période de 6 mois (janvier à juin 2018), enrôlant 67 enfants dont 51 drépanocytaires homozygotes et 16 doubles hétérozygotes composites β^0 thalassémiques. La moyenne d'âge était de $9,89 \pm 3,45$ ans. La principale indication de l'hydroxyurée était la prévention des crises vaso-occlusives itératives 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 assisté à une amélioration rapide et durable de l'expression clinique de la maladie avec une baisse significative du nombre de jours d'hospitalisation par patient. 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 9,93% à M0 à 23,11% à M6 et celui des patients SFA₂ est passé de 11,27% à M0 à 25,67% à M6. Le taux moyen d'hémoglobine S est passé de 85,09% à 74,49%.

Le taux d'hémoglobine a également augmenté de façon significative de 7,3 g/dl à 8,9 g/dl ($p=0,0001$), de même que le volume globulaire moyen de 79,5fl à 97,4fl ($p=0,0001$).

Les patients avaient une hyperleucocytose avec une augmentation de toutes les sous-populations leucocytaires sauf des PNN à l'inclusion. Puis à partir de 3 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