

EVALUATION DU TAUX DE RETICULOCYTES AU COURS DES CRISES VASO-OCCLUSIVES DREPANOCYTAIRES AU
CENTRE DE RECHERCHE ET DE LUTTE CONTRE LA DREPANOCYTOSE DE BAMAKO

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

THESE N°.....

TITRE

EVALUATION DU TAUX DE RETICULOCYTES AU COURS DES CRISES
VASO-OCCLUSIVES DREPANOCYTAIRES AU CENTRE DE RECHERCHE
ET DE LUTTE CONTRE LA DREPANOCYTOSE DE BAMAKO

Présentée et soutenue publiquement le 20/04/ 2021

Devant la faculté de Pharmacie

Par : **M. Ousmane DIAW**

Pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Sékou BAH

Membres : Dr Boubacari Ali TOURE

Dr Mohamed AG BARAIKA

Codirecteur : Dr Ibrahim KEITA

Directeur : Pr Aldiouma GUINDO

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Mahamadou	CISSE	Biologie
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
7	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
8	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
9	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
10	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
11	Alou A.	KEÏTA	Galénique
12	Mamadou	KONE	Physiologie
13	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
14	Brehima	KOUMARE	Bactériologie-Virologie
15	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
16	Saïbou	MAÏGA	Législation
17	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
18	Mahamadou	TRAORE	Génétique
19	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Abdoulaye	DABO	Biologie-Parasitologie
3	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
4	Alassane	DICKO	Santé publique
5	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé publique-Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Micologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldiouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique-Biostatistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
5	Issaka	SAGARA	Biostatistique
6	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Biostatistique
7	Ousmane	TOURE	Santé publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé publique-Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique-Santé environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoit Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique Chef de DER
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOOU	Chimie analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	Doumbia	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie organique
4	Massiriba	KONE	Biologie-Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I.	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAIGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP-SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie-Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

DEDICACE :

Je dédie humblement ce travail :

A ma très chère mère Hawa DAW :

Je ne saurais te remercier pour l'amour, la tendresse que tu portes à mon égard, ton soutien sans faille qui me motive le plus à avancer dans la vie.

Qu'Allah veille sur toi, te protège et t'accorde une longue vie pleine de santé bonheur à mes côtés.

A mon très cher Père Abou Diaw :

Aucun mot ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour toi, Tu as su m'inculquer le sens de responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui, ce que je serai demain, je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Je ne saurais te remercier, père.

Puisse Dieu te préserver, t'accorder longue vie, santé et bonheur.

A mes oncles :

Macky Diaw et Habib Diaw qui ont su me soutenir dans mon cursus scolaire, vous avez toute ma reconnaissance et ma gratitude ; qu'Allah vous accorde une longue vie pleine de succès, de santé et de bonheur.

A mes oncles feu Mamadou DIAW et feu Oumar Diop

Ma reconnaissance et ma gratitude pour votre soutien sans faille. Qu'Allah vous accueille dans son immense paradis.

A Papa Mamoudou Thiam (Papa Moulé) qui n'a cessé de me soutenir.

A ma cousine Binta M'Boh et à ces belles filles Fatimata samba Diop et Oumou Ly

Veillez accepter toute ma gratitude.

A mes frères Ousmane, Aliou, Habib, Thierno Hady, Papis et à mon tonton Hady :

Vous avez toujours répondu présent à ma rescousse ; votre accompagnement, soutien et conseils sont sans doute indiscutables. Qu'Allah vous accorde une vie pleine de santé et de prospérité.

A la mémoire de mes grands-parents :

A travers ce travail, je vous exprime tout mon amour et mon affection. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût. Qu'Allah vous accueille dans son immense paradis.

A Dr Ba Ibrahima et Dr Diallo Boubacar, des grands frères sans faille:

Vous m'avez pris sous vos ailes, soutenu, conseillé et encouragé durant tout mon cursus universitaire ainsi que dans les moments les plus difficiles.

Si je suis arrivé là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous. Vous avez toute ma gratitude, Je vous souhaite un avenir florissant et une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

A Oumar Diop, Abou Diop, Amadou Diop, Hady Diop, Baaba, Picos, Amadou Thiam, Abdoul Karim Diallo, Abass Thiam, Abdoul Aziz Bah, Karim Bah, Dr Sylvain, Dr. Lieutenant Koné Issa, Mohamed El Maouloud Cissé, Dr. Seydou Traoré, Lamine Diallo, Sidi Mohamed Koné, Ivonne

**Paré, Maxime, Aïcha Koné, Mamadou Traoré, Rafiatou, Seydou Dembelé,
Sogoré, Oumar Coulibaly**

Des cousins et amis qui m'ont apporté beaucoup de conseils. Merci pour votre soutien indéfectible.

A mes deux grand-mères.

A mes oncles et leurs épouses.

A mes tantes et leurs époux.

A mes cousins et cousines.

A toute la famille

Avec mes sentiments de respect et d'affection.

A tous mes amis

Que ce travail soit un gage d'amitié, en vous souhaitant le bonheur et la réussite.

A ma promotion

A tout le corps professoral de la Faculté de Pharmacie ;

A la faculté de médecine et d'odontostomatologie ;

A tous ceux qui me sont chers. Mes respects et ma gratitude.

REMERCIEMENTS :

La réalisation de cette thèse a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

A notre Maitre et Directeur de thèse : Pr Aldjouma GUINDO

Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en nous acceptant au sein de votre centre et en nous confiant ce travail.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

Mes sincères remerciement à l'égard de **Dr Mohamed AG BARAIKA** maitre-assistant de bactériologie-virologie de la faculté de pharmacie, à **Dr TESSOUGUE Oumar**, à **Dr GUINDO PIERRE**, qui n'ont ménagé aucun effort pour la réalisation de ce travail. Votre soutien nous a été très précieux.

A Docteur Ibrahim KEITA, Mr Moussa COULIBAY et Alassane DEMBELE :

Vous avez donné le meilleur de vous, votre participation et encouragement ont été sans défaut. Vous avez toute ma gratitude.

A tout le personnel du CRLD

A tout ceux qui ont contribués de près ou de loin à la réalisation de ce document.

**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY :

Pr Sékou BAH,

- **Titulaire d'un PhD en pharmacologie.**
- **Maitre de conférences de pharmacologie à la FAPH.**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale.**
- **Chef de DER des sciences du médicament à la FAPH.**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance.**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU point G.**
- **Vice doyen de la faculté de pharmacie.**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incite d'avantage à vouloir puiser de votre savoir.

Veillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Docteur Boubacar Ali TOURE,

- **Médecin hématologiste.**
- **Assistant en hématologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS).**
- **Responsable de l'unité consultation et hospitalisation du CRLD.**
- **Membre de la Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA).**
- **Membre de la société Française d'hématologie (SFH).**
- **Membre de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SO.MA.HO).**

C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir dans notre jury de thèse. Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Docteur Mohamed AG BARAIKA

- **Pharmacien microbiologiste**
- **Maître assistant en bactériologie-virologie à la faculté de pharmacie**
- **Enseignant-chercheur au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose.**

C'est un plaisir pour moi de vous voir siéger parmi les membres du jury.

Votre honnêteté, votre gentillesse et l'attention que vous portez à votre prochain font de vous un être aimé et admiré par les étudiants.

Veillez accepter notre gratitude cher maître.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Docteur Ibrahim KEITA,

- **Médecin généraliste.**
- **Epidemio-nutritionniste.**
- **Méthodologiste et Biostatisticien au CRLD.**

C'est un privilège et un grand honneur pour nous de vous avoir dans notre jury de thèse. Vos conseils, votre disponibilité et votre gentillesse ont été sans défaut. Vous avez notre profonde gratitude pour votre contribution à la réalisation de ce document.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Aldiouma GUINDO

- **Titulaire d'un PhD d'hématologie-Immunologie de l'université de Londres ;**
- **Chef de laboratoire du CRLD ;**
- **Directeur général adjoint du CRLD ;**
- **Chef de l'unité polymorphisme des globules rouges et paludisme ;**
- **Secrétaire général de la SO.MA.HO (Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie) ;**
- **Membre de la société Française d'hématologie (SFH) ;**
- **Professeur agrégé en Hématologie à la FAPH (Faculté de Pharmacie).**

Mes sincères remerciements viennent en premier lieu à vous cher maître, vous qui m'avez permis de réaliser à bien cette thèse. Vos conseils et votre gentillesse m'ont été considérablement précieux. Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste de tableaux

Tableau 1 : Répartition de la population selon les tranches d'âge des patients étudiés.	40
Tableau 2 : répartition des patients selon le phénotype hémoglobinique.....	41
Tableau 3 : répartition des patients selon l'antécédent d'hospitalisation	41
Tableau 4 : répartition des patients selon les antécédents de transfusion.....	42
Tableau 5 : répartition des patients selon les complications aiguës	42
Tableau 6 : répartition des patients selon les complications chroniques.....	43
Tableau 7 : répartition des patients selon la sérologie.....	43
Tableau 8 : paramètres hématologiques de notre population étudiée.....	44
Tableau 9 : la fréquence des crises vaso-occlusives selon l'âge.	45
Tableau 10 : la fréquence des crises vaso-occlusives selon le sexe.	45
Tableau 11 : comparaison des paramètres hématologiques des patients à l'état d'équilibre et des patients en crise vaso-occlusives (CVO).	46
Tableau 12 : fréquence des crises vaso-occlusives en fonction du phénotype regroupé.....	47
Tableau 13 : évaluer le taux de réticulocytes du drépanocytaire au cours des crises vaso-occlusives	47
Tableau 14 : déterminer la fréquence des hyper-réticulocytoses selon le phénotype drépanocytaire.	48
Tableau 15 : les complications aiguës en fonction des hyper-réticulocytoses. .	48
Tableau 16 : les complications chroniques en fonction des hyper- réticulocytoses.....	49

Liste de figures

Figure 1 : schéma de l'Erythropoïèse.....	20
Figure 2 : les stades de l'érythropoïèse	20
Figure 3 : micrographie électronique à balayage montrant des formes de réticulocytes normales ; la membrane lobulaire des réticulocytes est représentée par les flèches.....	27
Figure 4 : schéma des différents stades des réticulocytes	28
Figure 5 : analyse des réticulocytes par diffraction laser, combinée la détection de l'ARN par fluorescence ou par absorbance	33
Figure 6 : cytogramme fourni par l'automate Horiba où est représentée en abscisse le volume mesuré par impédance et en ordonnée la fluorescence (ARN).....	34
Figure 7 : Cytogramme fourni par l'automate Sysmex où est représentée en abscisse la fluorescence (side fluorescence : SFL) et en ordonnée la diffraction en fonction de la taille (forward scatter Channel : SFL).....	35
Figure 8 : cytogramme fourni par l'automate Beckman Coulter où est représentée en abscisse l'absorbance (ARN) et en ordonnée la diffraction en fonction de la taille.....	36
Figure 9 : répartition des patients selon le sexe.	41

Liste des abréviations

% : pour cent

°C : Degré Celsius

µm: Micromètre

ARN: Acide Ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébral

AZT: Azidothymidine

BFU-E: « Burst Forming Unit-Erythroid »

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CFU-E: « Colony Forming Unit Erythroid »

CFU-GEMM: « Colony Forming Unit Granulocyte-Erythroid-Megakaryocyte
Makrophage »

CRLD : Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose

CVO : Crise vaso-occlusive

dl : Décilitre

DTC : Doppler-Trans-Crânien

EA: Erythroblaste acidophile

EB: Erythroblaste basophile

EDTA : Ethylène-Diamine-Tétra-Acétique

ELISA: « Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay»

EP: Erythroblaste polychromatophile

EPO: Erythropoïétine

FS : « Forward Scatter »

g : Gramme

G/L : Giga par litre

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GB : Globules Blancs

G-CSF: « Granulocyte Colony Stimulating factor»

GMCSF: « Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor»

GR : Globule rouge

HAR : Réticulocytes de Haute Absorption

Hb : Hémoglobine

HbA : Hémoglobine normal A

HbF : Hémoglobine fœtale

HbS : Hémoglobine drépanocytaire

HBV : Hépatite Virale B

HCT : Hématocrite

HCV : Hépatite Virale C

HFR : Réticulocytes de Haute Fluorescence

HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IL: Interleukine

LAR : Réticulocytes de Basse Absorption

LDH : Lactate déshydrogénase

LFR : Réticulocytes de Basse fluorescence

MAR : Réticulocytes de Moyenne Absorption

MFR : Réticulocytes de Moyenne Fluorescence

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONA : Ostéonécrose aseptique

PCA : Analgésie contrôlée par le patient

PCR : Polymeration chain reaction

PE: Proérythroblaste

PLA : Plaquettes

Rétic : Réticulocytes

Rétic: Reticulocyte

SDM : Syndrome Drépanocytaire Majeur

STA : Syndrome thoracique aigu

STH: « Thyroïd-Stimulating-Hormone »

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

VGM : Volume Globulaire Moyen

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	1
2	OBJECTIFS	5
2.1	Objectif général	5
2.2	Objectifs spécifiques.....	5
3	GENERALITE	6
3.1	Rappel sur la drépanocytose.....	6
3.1.1	Historique.....	6
3.1.2	Génétique de la drépanocytose (1)	7
3.1.3	Physiopathologie (1)	8
3.1.4	Diagnostic	9
3.1.4.1	Diagnostic clinique.....	9
3.1.4.1.1	Drépanocytose hétérozygote.....	9
3.1.4.1.2	Maladie drépanocytaire	9
3.1.4.1.2.1	Circonstances de diagnostic (14)	9
3.1.4.1.2.2	Complications aiguës.....	10
3.1.4.1.2.3	Complications chroniques.....	16
3.1.4.2	Diagnostic biologique (30).....	16
3.2	Erythropoïèse.....	18
3.2.1	Définition.....	18
3.2.2	Siege	18
3.2.3	Morphologie, amplification, maturation et régulation.....	19
3.2.3.1	Morphologie	19
3.2.3.2	Régulation de l'érythropoïèse (32)	22
3.2.4	Les différentes cellules de la lignée érythrocytaire (34, 35, 36)	23
3.2.4.1	Le proérythroblaste.....	23
3.2.4.2	Les érythroblastes basophiles	24
3.2.4.3	Les érythroblastes polychromatophiles	24
3.2.4.4	L'érythroblaste acidophile.....	24
3.2.4.5	Le réticulocyte.....	24

3.2.4.6	L'érythrocyte ou le globule rouge	25
3.3	Les réticulocytes	25
3.3.1	Définition	25
3.3.2	La maturation du réticulocyte en érythrocyte :	25
3.3.3	Classification	27
3.3.4	La numération des réticulocytes (32)	29
3.3.4.1	La méthode manuelle	29
3.3.4.1.1	Principe	29
3.3.4.1.2	Préparation et conservation du colorant	29
3.3.4.1.3	Matériel consommable pour la détermination du taux des réticulocytes	29
3.3.4.1.4	Technique de coloration	30
3.3.4.1.5	Observation au microscope optique	30
3.3.4.1.6	Valeurs de références du taux des réticulocytes dans le sang (24)	30
3.3.4.1.7	Intérêt du dosage du taux des réticulocytes (32)	30
3.3.4.2	Le comptage des réticulocytes par l'automate	30
3.3.4.2.1	Les principes de l'analyse des réticulocytes	30
3.3.4.2.2	Analyse par impédance (36)	31
3.3.4.2.3	Analyse par conductivité ou courant haute fréquence (36)	31
3.3.4.2.4	Détection optique par cytométrie (36)	31
3.3.4.2.4.1	La diffusion lumineuse	31
3.3.4.2.4.2	La fluorescence (36)	32
3.3.4.2.4.3	L'absorption lumineuse (36)	33
4	METHODOLOGIE	37
4.1	Lieu d'étude	37
4.2	Type et période d'étude	38
4.3	Population d'étude	38
4.3.1	Critères d'inclusion	38
4.3.2	Critères de non inclusion	38
4.4	Les paramètres étudiés :	38
4.5	Collecte des données	39
4.6	Analyses statistiques	39
4.7	Les considérations éthiques :	39
5	RESULTATS	40

5.1	Données sociaux démographiques	40
5.1.1	Age des patients	40
5.1.2	Sexe	40
5.2	Le phénotype hémoglobinique des patients	41
5.3	Données clinico-biologiques	41
5.3.1	Hospitalisation	41
5.3.2	Antécédant transfusion sanguine	42
5.3.3	Complications aiguës.....	42
5.3.4	Complications chroniques.....	43
5.3.5	Sérologie	43
5.3.6	Paramètres hématologiques :	44
5.4	Crises vaso-occlusives et paramètres socio-démographiques	45
5.4.1	CVO et âge	45
5.4.2	CVO et sexe.....	45
5.5	CVO et les paramètres hématologiques	46
5.6	CVO et phénotypes regroupés	47
5.7	Crises Vaso-Occlusives et taux de réticulocytoses	47
5.8	Réticulocytes et phénotypes regroupés	48
5.9	Les complications et taux de réticulocytes	48
5.9.1	Taux de réticulocytes et complications aiguës	48
5.9.2	Taux de réticulocytes et complications chroniques	49
6	DISCUSSION	50
6.1	Les paramètres socio-démographiques	51
6.1.1	L'âge	51
6.1.2	Le sexe	51
6.2	Le phénotype	51
6.3	Association crise vaso-occlusive et les paramètres hématologiques	52
6.4	Association hyper réticulocytose et phénotypes	53
6.5	Association hyper-réticulocytose et complications	53
7	CONCLUSION	54
8	RECOMMANDATIONS	55
9	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56

10 ANNEXE..... 63

1 INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique autosomale récessive de l'hémoglobine. Elle est caractérisée par le remplacement de l'hémoglobine A normale par l'hémoglobine S anormale ; produit d'une mutation génétique sur le gène de la chaîne β globine substituant une adénine par une thymine au niveau du 6^{ème} codon aboutissant ainsi au remplacement de l'acide glutamique par la valine (1).

Les différentes formes d'expressions cliniques de la maladie sont entre autres : les syndromes drépanocytaires majeurs qui sont essentiellement représentés par les homozygotes SS et les doubles hétérozygotes regroupant les combinaisons S/C, S/bêta-thalassémies, S/D Punjab, S/O Arab. Les sujets hétérozygotes dits AS, ou porteurs du trait drépanocytaire, sont asymptomatiques (2).

Elle associe trois grandes catégories de manifestations cliniques, dont l'anémie hémolytique chronique, les crises vaso-occlusives, la grande susceptibilité à l'infection, avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints (3). Sous une faible pression d'oxygène, la polymérisation intra érythrocytaire de l'hémoglobine S entraîne une déformation des globules rouges (GR) en faucilles ; on parle de falciformation du GR. Ces GR falciformes sont moins facilement déformables et circulent difficilement dans les vaisseaux de petit calibre. Ces caractéristiques pathologiques des GR falciformes, ont pour conséquence une anémie hémolytique corpusculaire chronique associée à une hyper adhésivité de ceux-là à l'endothélium vasculaire, favorisant la thrombose. Cette dernière est responsable de crises douloureuses dites crises vaso-occlusives de sévérité variable, parfois dramatique, entraînant un risque vital ou fonctionnel selon leur intensité et leur localisation [syndrome thoracique aigu (STA), infarctus splénique, accident vasculaire cérébral (AVC)], mais aussi des troubles trophiques.

Le terrain drépanocytaire est caractérisé par une sensibilité accrue aux infections favorisée par une asplénie fonctionnelle secondaire aux infarctus spléniques à répétition parfois fatales (2).

Elle est la première maladie génétique au monde, présente sur tous les continents et touche en particulier les populations noires métis et indiens avec plus de 120 millions de sujets atteints en 2000 selon l’OMS. Elle constitue un problème majeur de santé publique particulièrement en Afrique noire de par sa fréquence, sa morbi-mortalité, son impact socio-économique et socio-familial. La fréquence du trait drépanocytaire augmente au fur et à mesure qu’on s’approche de l’équateur ; elle est de 30 à 40% en Afrique Centrale, 1,9% en Afrique du Nord et atteint 5 à 20% en Afrique de l’Ouest. Au Mali, cette fréquence varie entre 6 et 15% et on estime que 5000 à 6000 enfants naissent drépanocytaires majeurs tous les ans (2).

Les formes majeures évoluent en deux phases cliniques distinctes. La phase inter critique ou stationnaire marquée par une anémie hémolytique chronique et la phase critique caractérisée par des crises algiques et anémiques aiguës. L’anémie, symptôme commun aux 2 phases cliniques, est confirmée et évaluée par la numération formule sanguine ou hémogramme (4). Dans l’hémogramme est incluse le taux de réticulocytes, paramètre qui définit le mécanisme de l’anémie (régénérative ou arégénérative).

Une étude sur le syndrome drépanocytaire S/O arabe effectuée à Rabat a montré que pendant les crises il se produit une chute du taux d’hémoglobine pouvant atteindre 4 ou 5 g /dl contemporaine d’une réticulocytose basse précédant une phase d’hyper réticulocytose qui persiste jusqu’à ce que le taux habituel de l’hémoglobine soit atteint (5).

Une étude sur la caractérisation clinique et biologique des patients drépanocytaires de phénotype $S\beta^0$ comparé avec le phénotype SS en Afrique subsaharienne a montré chez les patients $S\beta^0$ une anémie hémolytique sévère avec un taux d'hémoglobine comprise entre 8,3 et 8,8g/dl et un taux de réticulocytes comprise entre 157 et 207G/L (6).

L'hémogramme de l'enfant drépanocytaire congolais au cours des phases stationnaires a montré un taux élevé de réticulocytes à 8,8 %, chez le sujet drépanocytaire SS soit environ 6 fois la valeur normale (7).

Au cours des crises vaso-occlusives, on observe une majoration de l'anémie, parfois contemporaine d'une réticulocytose basse et des modifications des profils de densités érythrocytaires dont l'augmentation se traduit par un décalage de l'histogramme vers la droite pendant les premiers jours de la crise et une augmentation de pourcentage de drépanocytes sur le frottis périphérique (7, 8). Une étude descriptive comparative sur les aspects nutritionnels et hématologiques de drépanocytaires homozygotes SS lushois âgés de 6 à 59 mois en phase stationnaire de la maladie à Lubumbashi, République Démocratique du Congo montre une anémie chronique normocytaire régénérative avec un taux de réticulocytes égal à $4,23 \pm 4,26\%$ (9). Une étude de l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote à propos de 87 patients dans la province de Kenitra a montré que 81,6% présentait une réticulocytose qui varie autour d'une moyenne de $363 \pm 195,5$ G/L (10, 11).

Vue l'insuffisance des données sur l'implication d'une hyper-réticulocytose dans la survenue des crises vaso-occlusives drépanocytaire dans la littérature dans un pays comme le Mali où la prévalence de la maladie ne fait qu'accroître, nous avons jugé nécessaire de réaliser une étude visant à évaluer le taux de réticulocytes du drépanocytaire au cours des crises vaso-occlusives au Centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose de Bamako pour améliorer la prise en charge du drépanocytaire.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général

- Déterminer le taux de réticulocytes du drépanocytaire au cours des crises vaso-occlusives.

2.2 Objectifs spécifiques

- Etablir l'implication d'une hyper-réticulocytose dans la survenue des crises drépanocytaires.
- Déterminer la fréquence des hyper-réticulocytoses selon le phénotype drépanocytaire.
- Identifier les complications fréquemment associées à une hyper-réticulocytose.

3 GENERALITE

3.1 Rappel sur la drépanocytose

3.1.1 Historique

Quelques dates rappellent les principales étapes dans la compréhension de la maladie, dans sa description clinique et dans sa physiopathologie :

En 1910, HERRICK montre l'anomalie morphologique érythrocytaire de la drépanocytose chez un étudiant noir jamaïcain anémique ; il décrit l'aspect en faucille (sickle en anglais) des hématies et leur hyper hémolyse (12, 13). En 1915, EMMEL découvre et étudie le phénomène de la falciformation provoquée et évoque en 1917 le caractère familial de la maladie. DIGGS, en 1933 introduit la notion de deux états cliniques totalement différents ; celui des malades graves anémiques, et celui des malades chez qui aucun trouble spontané n'existe, et dont les anomalies cellulaires n'apparaissent que si on les provoque in vitro ; ce sera la notion du trait drépanocytaire (12). Il faudra attendre NEEL, en 1947 et 1949, puis BEET en 1949 pour interpréter ces observations comme les formes homozygote et hétérozygote d'une anomalie transmise selon les lois mendéliennes. Parallèlement, la déformation cellulaire n'apparaissant qu'à basse tension d'oxygène et réversible est découverte par HAHN et GILLEPSIE en 1927 (12).

Le fait majeur unifiant l'ensemble des observations précédentes est, en 1949, la mise en évidence par PAULING, ITANO, SINGER et WELLS d'une différence électrophorétique entre l'hémoglobine drépanocytaire S et l'Hb A de l'adulte normale. Ce sera le premier exemple démontré d'une maladie moléculaire (12).

INGRAM en 1956-1959 précise que l'Hb S est due à la substitution d'un acide glutamique par la valine en position 6 sur la chaîne bêta. C'est en 1960 qu'il a été

démontré que cette substitution est due à la mutation d'une base du triplet codant GAG en GTG (12, 13).

Enfin à partir de 1972 le diagnostic prénatal de la maladie est envisagé par KAN et VALENTI (13).

En Afrique, la maladie a été décrite pour la première fois au Cameroun par LINHARD et LEROY (13). Depuis lors elle suscite un grand intérêt dans les milieux scientifiques africains.

Ces dernières années, on a surtout exploré l'hétérogénéité clinique et biologique, le polymorphisme génétique et la thérapeutique avec la possibilité d'un diagnostic anténatal et les perspectives d'un traitement par action directe au niveau du génome (12, 13).

3.1.2 Génétique de la drépanocytose (1)

La drépanocytose est une maladie génétique autosomale récessive dans laquelle l'hémoglobine A normale ($\alpha_2\beta_2$) est remplacée par l'hémoglobine S ($\alpha_2\beta_2S$), produit d'une mutation génique sur le gène de la globine β substituant au niveau du 6ème codon une adénine par une thymidine, aboutissant au remplacement d'un acide glutamique en valine.

Dans sa forme homozygote SS, les deux parents sont généralement tous deux porteurs AS, asymptomatiques et ont un risque de 25% d'engendrer un enfant SS à chaque conception. Les patients homozygotes ne fabriquent pas d'HbA1 et seulement de l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$) en quantité variable et de l'HbA2. L'union d'un Parent AS avec un parent porteur d'une β^0 -thalassémie mineure (hétérozygote) risque également d'engendrer dans 25% des cas un enfant atteint de thalasso-drépanocytose (S/ β^0 thalassémie), ne fabriquant pas non plus d'HbA1 remplacée par de l'HbS et dont la symptomatologie est équivalente à celle d'une forme SS.

On classe également dans les syndromes drépanocytaires majeurs les formes SC provenant de l'union d'un parent AS et d'un autre AC (risque de 25% d'enfant SC) et les formes S/ β +thalassémie provenant de l'union d'un parent AS avec un porteur de β +thalassémie mineure.

Il se trouve que les porteurs AS ont une résistance accrue aux formes de neuropaludisme ce qui a contribué au maintien et même à l'avantage sélectif de cette mutation dans les pays impaludés.

Ainsi, 300000 nouveaux cas de drépanocytose SS naissent chaque année dans le monde, en particulier dans les populations africaines, dans certaines régions méditerranéennes, au Moyen-Orient et en Asie (Inde) ainsi qu'aux Antilles et Amériques.

3.1.3 Physiopathologie (1)

L'hémoglobine S a comme caractéristique majeure de polymériser en situation désoxygénée conduisant à la formation de fibres rigides déformant (en faucille : falciformation), rigidifiant et lésant le globule rouge drépanocytaire, diminuant ainsi sa durée de vie. En dehors de l'hypoxie, les autres facteurs favorisant la polymérisation de l'HbS sont la déshydratation et l'acidose. Dans un premier temps, la situation est réversible et l'HbS peut être resolubilisée par apport d'oxygène, hydratation et alcalinisation qui seront largement utilisés sur le plan thérapeutique. La symptomatologie sera liée à l'association : hémolyse-anémie (ictère, asthénie, hypotrophie, souffrance tissulaire par hypoxie chronique...) et aux épisodes aigus de vaso-occlusion générateurs de crises douloureuses. Les drépanocytes générés par les conditions d'hypoxie, adhèrent anormalement à l'endothélium, en particulier dans les veinules, les granulocytes et les

macrophages y sont activés ce qui engendre une obstruction aiguë de la microcirculation avec réaction inflammatoire.

Les phénomènes vaso-occlusifs peuvent toucher tous les organes (infarctus osseux, pulmonaires, priapisme, rétinopathie, AVC...) mais ils surviennent tout particulièrement au niveau splénique et sont responsables de l'asplénie fonctionnelle observée dès les premiers mois de vie dans les formes SS. Cette asplénie fonctionnelle est à l'origine du risque infectieux majeur dans cette pathologie : risque de septicémies foudroyantes en particulier à pneumocoques mais aussi à Salmonelles, Haemophilus, et plus rarement à bacilles gram négatifs et risque accru d'infections à Mycoplasmes.

Les complications infectieuses peuvent être associées aux infarctus et leur diagnostic est souvent difficile du fait de la réaction inflammatoire présente au cours de toute crise. Seuls les prélèvements bactériologiques permettront d'apporter la preuve de la surinfection.

3.1.4 Diagnostic

3.1.4.1 Diagnostic clinique

3.1.4.1.1 Drépanocytose hétérozygote

Chez les porteurs du trait, il n'y a pas de signe clinique visible, mise à part tout au plus une faible anémie. Les crises drépanocytaires ne surviennent qu'en cas d'hypoxémie sévère ou d'une coexistence avec une autre anomalie de l'hémoglobine, il en résulte un hétérozygote composite. Parmi ces formes, on peut citer : HbS / béta thalassémie, HbS / D-Punjab, HbS / C, HbS/O-Arab (14).

3.1.4.1.2 Maladie drépanocytaire

3.1.4.1.2.1 Circonstances de diagnostic (14)

L'état basal est caractérisé par la triade : pâleur, ictère, splénomégalie modérée avant l'âge de 5ans. Puis l'atrophie progressive de la rate par des micro-infarctus

répétés fait disparaître la splénomégalie. On observe aussi un œdème des mains et des pieds avec dactylite.

Normalement les drépanocytaires ont :

- Une croissance staturo-pondérale normale. Mais les sujets drépanocytaires sont volontiers maigres. Dans la zone tropicale, les états carenciels associés sont responsables du retard du développement staturo-pondéral ;
- Une puberté qui se fait de façon satisfaisante, avec un retard modéré par rapport à la population générale du même âge.

Les manifestations cliniques sont très polymorphes parfois trompeuses, variables d'un sujet à l'autre. Elles évoluent par des crises paroxystiques à l'occasion des circonstances favorisantes. Elles sont dominées par des complications aiguës et des complications chroniques.

3.1.4.1.2.2 Complications aiguës

❖ Crises vaso-occlusives ou crises algiques

Le terme de crise vaso-occlusive est tiré de la conception physiopathologique de la crise douloureuse drépanocytaire. La douleur, qui est le malheureux sort du malade drépanocytaire, est d'origine ischémique. La falciformation brutale, déclenchée par la diminution de la pression artérielle en oxygène, entraîne dans un territoire donné un arrêt microcirculatoire qui n'est pas à proprement parler une thrombose. Grâce à la meilleure connaissance des molécules d'adhésion, il est maintenant admis que la circulation des territoires distaux, en particulier des os et du péritoine, peut être brusquement ralentie ou arrêtée du fait de l'adhésion anormale des hématies falciformées à l'endothélium vasculaire (15, 16). Les CVO peuvent prendre différentes formes selon l'organe atteint.

Elles affectent essentiellement les os et l'abdomen. Les crises osseuses concernant les petits os des mains, du carpe, des pieds, du tarse, constituent le syndrome pieds-mains et ne s'observent que chez le nourrisson (15, 16).

Chez l'enfant et chez l'adulte, les crises concernent tous les os longs, les vertèbres et le thorax (côtes, sternum) ; leur durée est de 4 à 5 jours. Les crises abdominales s'accompagnent toujours d'un iléus réflexe, cause d'un arrêt transitoire du transit et elles durent de 2 à 3 jours (15 ; 16). Les CVO peuvent évoluer vers une défaillance multiviscérale et sont la première cause de décès chez l'adulte. Les formes ostéoarticulaires sont les plus fréquentes chez l'adulte, et sont le principal motif de recours aux soins et la première cause d'hospitalisation (environ un épisode par an et par patient homozygote) (17). Le tableau clinique est peu spécifique, dominé par une douleur osseuse ou articulaire intense, fréquemment associée à une fébricule. Outre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, présente même en dehors de toute complication infectieuse, et une augmentation des LDH dont l'importance paraît corrélée à la sévérité de la crise.

La recherche d'un point d'appel infectieux et de facteurs favorisants doit être systématique. Les crises touchant le tronc ou l'extrémité céphalique sont autant de pièges diagnostiques devant faire éliminer par exemple infarctus du myocarde, pyélonéphrite, cholécystite ou méningite. Notamment, une CVO peut être à l'origine de douleurs abdominales pseudo-chirurgicales par ischémie mésentérique, mais cette complication grave est très rare chez l'adulte. Différencier une urgence chirurgicale et une CVO à expression digestive n'est pas toujours aisé. Ainsi, toute douleur abdominale chez un adulte doit être considérée comme chirurgicale, jusqu'à preuve du contraire (18). La plupart de ces épisodes sont pris en charge dans le service des urgences et lors d'une courte

hospitalisation, mais ils peuvent évoluer vers des tableaux de défaillances viscérales imposant une prise en charge en réanimation (18).

La clef de voûte de la prise en charge des CVO repose sur l'analgésie. Elle nécessite des morphiniques titrés par voie intraveineuse, possiblement relayés en administration par PCA (17). Il ne faut pas négliger la prise en charge des effets adverses des morphiniques, notamment la prévention de la constipation, celle-ci pouvant être à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire favorisant la survenue d'un syndrome thoracique aigu par effet mécanique direct lié à la douleur. La coanalgésie par paracétamol est de règle ; l'efficacité des anti-inflammatoires non-stéroïdiens est limitée et impose d'écarter une complication infectieuse, une hypovolémie, une grossesse ou une atteinte néphrologique (19). Les autres mesures symptomatiques reposent sur l'hydratation intraveineuse, ne devant toutefois pas excéder deux litres par jour en raison du risque de surcharge pulmonaire, notamment chez les adultes atteints d'une cardiopathie drépanocytaire. Il faudra cependant compenser les pertes urinaires si le patient est à jeun. La diurèse des patients drépanocytaires est en effet importante en raison d'anomalies de concentration des urines. L'apport de folate et l'obtention d'une normothermie sont également deux mesures systématiques.

Une oxygénothérapie est toujours adjointe, et la kinésithérapie respiratoire avec spirométrie incitative est une mesure préventive en cas de crise et curative pour les syndromes thoraciques aigus (20).

Il n'y a aucune indication à un échange transfusionnel ou une transfusion lors d'une CVO non compliquée. Un taux d'hémoglobine proche du niveau de base (valeur moyenne : 8,5+/-1 g/dl), avec une anémie bien tolérée, et une amélioration rapide de la CVO sous traitement symptomatique font surseoir à la transfusion. A l'inverse, l'admission en réanimation sous-tend que la gravité de la CVO justifie un support transfusionnel.

Les anémies profondes (Hb < 6 g/dl) mal tolérées sont les seules indications de la transfusion simple, en veillant particulièrement au risque d'œdème pulmonaire, mais un échange transfusionnel peut être proposé dans toute CVO grave, malgré un traitement symptomatique bien conduit après plusieurs jours ou en cas d'apparition d'effets secondaires graves d'opioïdes empêchant une prise en charge correcte. L'objectif de la transfusion ou de l'échange transfusionnel est de diminuer le taux d'hémoglobine S pathologique, rompant ainsi le cercle vicieux de la falciformation. Un contrôle de l'électrophorèse de l'hémoglobine dans les 24 heures après la transfusion permet de mesurer le taux d'hémoglobine S résiduel. L'objectif est d'abaisser ce taux à moins de 50%, voire moins de 30% au cours des CVO les plus graves, notamment un priapisme prolongé, un accident vasculaire cérébral ou un syndrome thoracique aigu grave (17). L'échange transfusionnel consiste à effectuer une saignée associée à une transfusion de concentrés érythrocytaires, volume pour volume, pour éviter une augmentation de la viscosité sanguine. Pour avoir une bonne efficacité, il faut réaliser la saignée avant la transfusion. Le traitement de fond par hydroxycarbamide, qui améliore la rhéologie des hématies et stimule la production d'hémoglobine fœtale, inhibant ainsi la polymérisation de l'hémoglobine S, n'a pour l'instant pas sa place à la phase aiguë d'une CVO.

Les corticoïdes systémiques permettent de réduire la durée de la crise, mais majorent le risque de récurrence et de survenue d'un syndrome thoracique aigu, raison de leur contre-indication (18).

Il y a trois types des crises vaso-occlusives

- Grande crise drépanocytaire C'est une crise douloureuse généralisée intense à type de broiement, d'écrasement, de déchirement de tout le corps. Elle s'associe volontiers à une agitation, une prostration et même à un état de choc ou une sensation de mort imminente (14, 21).

- Crises ostéoarticulaires Elles sont plus fréquentes chez les malgaches. Elles simulent tantôt une crise de rhumatisme articulaire aigu, tantôt une crise d'ostéomyélite avec des signes inflammatoires souvent évidents. Elles siègent surtout aux grosses articulations et aux extrémités, mais elles peuvent atteindre la diaphyse. Elles sont évocatrices si les signes inflammatoires se localisent à un niveau sus jacent au point douloureux initial (14, 22). Chez les nourrissons, la localisation aux extrémités réalise un syndrome « pieds mains » très caractéristique avec dactylite. Chez l'enfant et l'adulte, des douleurs osseuses à localisation multiples sont plus fréquentes et récidivantes. Il s'agit de douleurs intolérables, souvent très diffuses, violentes (21, 22).
- Crises abdominales Elles sont liées à une thrombose viscérale et revêtent volontiers un aspect pseudo chirurgical (pseudo-appendiculaire, pseudo-péritonéal, pseudo-grossesse extra utérine). Elles sont difficiles à reconnaître lorsqu'elles sont isolées. Leur diagnostic étiologique est facile si elles sont accompagnées de crises articulaires (14, 23).
- Autres accidents vaso-occlusifs. Certains accidents vaso-occlusifs sont particulièrement graves et imposent une hospitalisation d'urgence :
 - Les crises de séquestration splénique ne surviennent que chez le petit enfant avant l'installation de l'asplénie fonctionnelle due à l'infarctus splénique. Elles sont caractérisées par une majoration aiguë de l'anémie liée à une augmentation brutale de la rate, gorgée de sang (14).
 - Les accidents vasculaires cérébraux, liés à des thromboses complètes ou partielles des vaisseaux cérébraux. Ils sont plus fréquents chez l'enfant et responsables d'une hémiplégie, aphasie, atteinte du nerf crânien, amaurose et épistaxis (14, 24).
 - Les syndromes thoraciques aigus, liés à des infarctus pulmonaires menaçant rapidement le pronostic vital. Ils peuvent contribuer au

développement d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'une infection respiratoire chronique (14, 25).

- Le priapisme, peut survenir dès la fin de la première décennie. Il est lié à une congestion douloureuse des corps caverneux. Il se manifeste par une érection douloureuse prolongée pouvant se solder par une impuissance ultérieure (14).

❖ Infections bactériennes

En Afrique, les infections constituent souvent le premier signe de la maladie. Elles sont responsables d'une morbidité importante et de mortalité précoce dans l'enfance. L'asplénie fonctionnelle précoce, succédant à des infarctus spléniques répétés, joue un rôle favorisant. Les pneumopathies, les méningites et septicémies à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* sont les plus fréquentes et les plus graves. Les ostéomyélites, volontiers plurifocales et extensives sont dues à des salmonelles mineurs ou aux staphylocoques dorés. On note également les infections urinaires, dont les germes en cause sont : *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* (14, 26).

❖ Aggravation de l'anémie

Elle peut être due à une :

- Accentuation de l'hémolyse par toute infection intercurrente et toute crise vaso-occlusive ou par déficit en G6PD associé. Ces crises hémolytiques sont rarement isolées. Elles accompagnent souvent une crise douloureuse. Elles sont alors l'apanage des formes précoces et graves. Il s'agit en général d'un ictère hémolytique franc, généralisé, accompagné d'une anémie aiguë nécessitant une transfusion sanguine d'urgence. La splénomégalie est beaucoup plus nette chez l'enfant que chez l'adolescent et l'adulte (27).

- Crise de séquestration splénique chez le petit enfant,
- Erythroblastopénie aiguë transitoire, liée à l'infection à parvovirus B19.

3.1.4.1.2.3 Complications chroniques

Elles se voient le plus souvent chez l'adulte. Les séquelles définitives et diverses altérations dues aux accidents ischémiques sont observables :

- Cardio-pulmonaires : hypertension artérielle pulmonaire, cardiomyopathie ischémique, cardiomégalie liée à l'anémie chronique (14).
- Hépatobiliaires : lithiases pigmentaires et ses complications, cirrhose, hépatites virales chroniques post-transfusionnelles, insuffisance hépatique (14).
- Rénales : atteinte tubulaire distale, glomérulosclérose, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique due aux infections urinaires à répétition, hématuries macroscopiques en rapport avec une nécrose papillaire (14).
- Endocriniennes et nutritionnelles : hypothyroïdie, retard de croissance et pubertaire (14, 28).
- Neurologiques et sensorielles : rétinopathies prolifératives, voire cécité, surdité, déficits moteurs, comitialité (29).
- Ostéoarticulaires : ulcères de la jambe, ostéonécrose des têtes fémorales et humérales, arthrites aseptiques (genoux), foyers d'ostéomyélite chronique, destruction de cartilage de croissance, troubles statiques et risque de complications vaso-occlusives aiguës (os longs, os plats) (14).

3.1.4.2 Diagnostic biologique (30)

Le diagnostic biologique de la drépanocytose repose sur :

- Un hémogramme qui montre une anémie constante avec un taux d'hémoglobine de base qui varie d'un patient à un autre. Il est en

moyenne de 7 à 8 g/dl. L'anémie est typiquement normochrome, normocytaire, régénérative, associée à une hyperleucocytose et une thrombocytose.

- Le frottis sanguin qui met en évidence les drépanocytes et des corps de Jolly, témoins de l'hyposplénie.

➤ **Les tests de dépistage de l'hémoglobine S :**

- Le test d'Emmel (test de falciformation) : ce test permet de mettre en évidence in vitro la falciformation des hématies en situation d'hypoxie, témoins de la présence de l'hémoglobine S. Il utilise le métabisulfite de sodium à 2% pour provoquer l'hypoxie.
- Le test d'Itano (test de solubilité) : est fondé sur l'hypo-solubilité de l'hémoglobine S désoxygénée en tampon phosphate, qui précipite en présence de dithionite.
- Le test de diagnostic rapide de la drépanocytose (ex : Sickle Scan) est basé sur une méthode immunologique permettant d'identifier la présence d'hémoglobine A, S, et C.

➤ **Les tests de confirmation :**

- L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de confirmer le diagnostic. Elle se fait soit par la méthode classique, réalisée sur acétate de cellulose à pH alcalin ou acide ; soit par Iso-électrofocalisation ou focalisation isoélectrique qui est une méthode électrophorétique en gradient de pH permettant une meilleure séparation des hémoglobines. C'est une technique de choix avec un excellent niveau de sensibilité et de spécificité pour détecter les hémoglobines anormales pendant la période néonatale.

- Dans la forme homozygote SS seules sont présentes : L'hémoglobine S majoritaire (75 – 95%) ; l'hémoglobine A₂ sensiblement normale (2 – 4%) ; l'hémoglobine fœtale ou hémoglobine F de taux variable (0 – 20%).
- Dans la double hétérozygotie composite SC, on a approximativement 50% d'hémoglobine C et 50% d'hémoglobine S.
- En cas de double hétérozygotie composite S β thalassémie on a deux formes :
 - La S β^0 thalassémie : présence d'hémoglobines S, F et A₂ ;
 - La S β^+ thalassémie : présence d'hémoglobines S, F, A₁ et A₂ ;
- **La biologie moléculaire** : Elle permet de mettre en évidence le gène muté par PCR. Elle est utilisée en particulier pour déterminer l'haplotype et dans le diagnostic anténatal à partir de la 8^{ème} semaine d'aménorrhée.

3.2 Erythropoïèse

3.2.1 Définition

L'érythropoïèse est le processus permettant la production de globules rouges matures ou érythrocytes. Ces cellules, anucléées, de forme biconcave et dont le composant principal est l'hémoglobine, permettent le transport de l'oxygène dans tous les tissus de l'organisme. L'érythropoïèse est caractérisée par l'engagement d'une cellule souche hématopoïétique multipotente à l'origine de tous les éléments du sang vers un progéniteur érythroïde qui, en se différenciant, va diminuer ses capacités de prolifération et aboutir à la formation d'érythrocytes (31).

3.2.2 Siege

Chez l'embryon dès le 19^{ème} jour de la conception elle a lieu dans le sac vitellin. Chez le fœtus, l'érythropoïèse est essentiellement hépatosplénique à partir du 3^{ème} mois.

Après la naissance, elle est exclusivement médullaire, essentiellement lieu dans les cavités médullaires des os plats, des os courts et les épiphyses des os longs.

3.2.3 Morphologie, amplification, maturation et régulation

3.2.3.1 Morphologie

Les précurseurs érythroïdes, morphologiquement reconnaissables se nomment proérythroblastes et érythroblastes. Ils s'étudient sur frottis de moelle osseuse colorés au May Grünwald Giemsa (32).

L'érythropoïèse est caractérisée par l'engagement de la cellule souche hématopoïétique multipotente à l'origine de tous les éléments du sang vers un progéniteur érythroïde qui, en se différenciant, va diminuer ses capacités de prolifération et aboutir à la formation d'érythrocytes. La lignée érythrocytaire provient d'une cellule souche myéloïde, le CFU-GEMM, qui est ensuite déterminée en BFU-E et en CFU-E qui se reconnaît sous microscope optique (figure 1) (33). Ce précurseur se différencie à son tour en proérythroblaste.

A partir de là, les autres précurseurs érythroïde (Figure 2) (32) qu'on reconnaît morphologiquement sur frottis de moelle coloré au MGG vont se succéder. Ce sont :

- Le proérythroblaste (PE)
- L'érythroblaste basophile (EB)
- L'érythroblaste polychromatophile (EP)
- L'érythroblaste acidophile (EA)
- Le réticulocyte (R)
- L'érythrocyte ou globule rouge

Au fur et à mesure que s'effectue la maturation vers l'érythrocyte, la taille cellulaire diminue, les nucléoles disparaissent, la basophilie s'atténue, le rapport

nucléo-cytoplasmique diminue, la chromatine se condense et il apparaît une acidophilie cytoplasmique. Dans l'érythroblaste acidophile, le noyau possède une chromatine pycnotique inactive. Ce noyau est expulsé et la nouvelle cellule anucléée se nomme réticulocyte. Ce réticulocyte n'est pas distinguable d'une hématie au May Grünwald Giemsa (32).

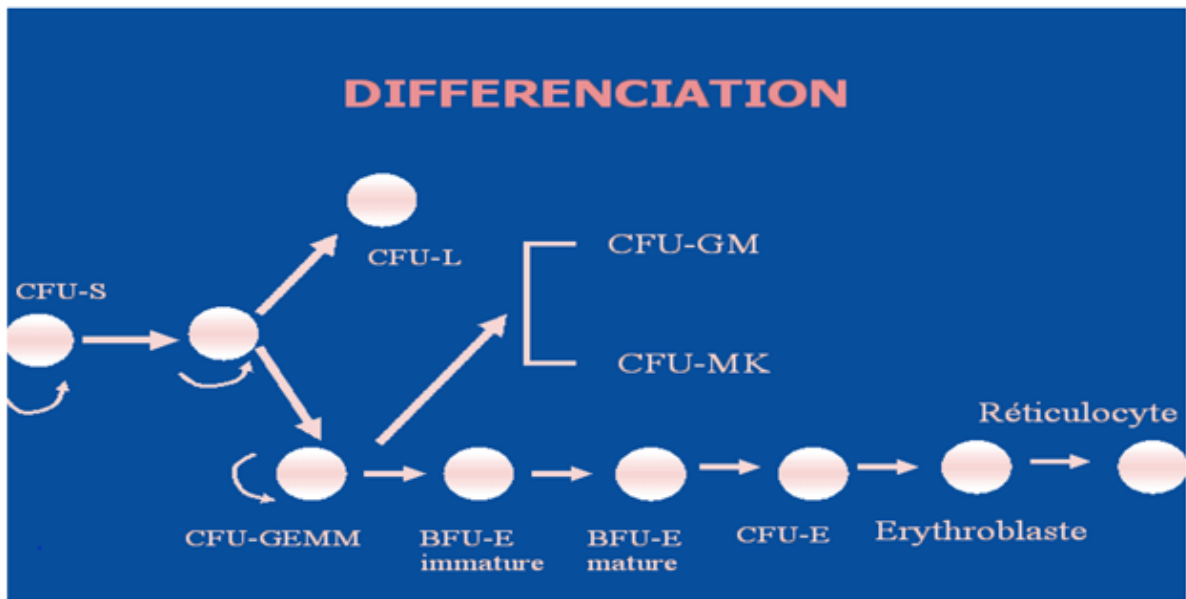


Figure 1 : Schéma de l'Erythropoïèse (33)

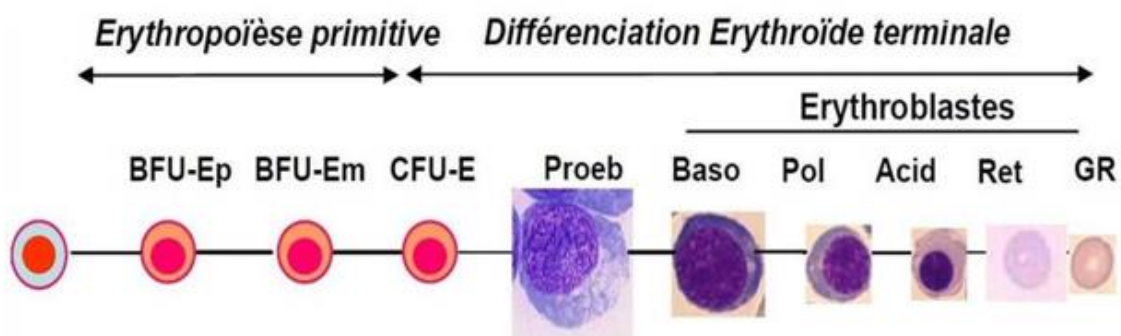


Figure 2 : Les stades de l'érythropoïèse (32)

Amplification et maturation

L'érythropoïèse est divisée en deux étapes :

- **L'érythropoïèse précoce**

La phase pendant laquelle une cellule souche hématopoïétique médullaire restreint sa multipotence et s'engage définitivement dans la voie de la lignée érythroblastique (32).

- **L'érythropoïèse tardive**

Correspond à la phase de maturation terminale de ces progéniteurs sous la dépendance de l'érythropoïétine (EPO). Cette phase est marquée à la fois par l'acquisition des caractéristiques cytologiques et phénotypiques spécifiques de la lignée et par une expansion massive et finement régulée du compartiment érythroïde jusqu'au stade réticulocytaire (31).

Cette maturation a pour principale caractéristique, la production et l'accumulation de l'hémoglobine, mais s'accompagne également d'un certain nombre de divisions cellulaires permettant une amplification de la production des cellules (34). A partir du proérythroblaste, il y a quatre divisions cellulaires, qui aboutissent donc à la production de seize cellules adultes. Il y a deux mitoses entre le stade de proérythroblaste à érythroblaste basophile, puis les mitoses se succèdent jusqu'au stade de l'érythroblaste acidophile (33).

A ce stade-là, il n'y a plus de division cellulaire. Même si l'érythroblaste acidophile ne se divise plus, la maturation se poursuit, le noyau est expulsé donnant naissance au réticulocyte (33). Celui-ci reste 24 à 36 heures dans la moelle osseuse, puis passe dans le sang, où il lui faut environ 24 heures pour se transformer en globule rouge (35).

3.2.3.2 Régulation de l'érythropoïèse (32)

Parmi les facteurs de croissance qui régulent l'érythropoïèse, l'érythropoïétine (EPO) joue un rôle prédominant. Elle est synthétisée par le rein et par le foie fœtal. C'est une hormone de nature glycoprotéique fortement glycosylée (40%). L'érythropoïétine circulante comporte 165 acides aminés. Son poids moléculaire est de 30400 daltons. In vivo, l'EPO perd son activité biologique par désialylation qui révèle des sites reconnus par des récepteurs hépatocytaires jouant un rôle dans son élimination. Sa synthèse est codée par un gène unique localisé sur le bras long du chromosome 7. L'érythropoïétine est élaborée par les cellules endothéliales des capillaires juxtatumulaires du rein. La synthèse est régulée par le niveau de l'oxygénation rénale. Chez l'animal, un stimulus hypoxique entraîne l'apparition d'ARN messagers spécifiques de l'EPO en une heure.

La demi-vie de l'érythropoïétine est de 5 heures. Les taux plasmatiques moyens sont de 5 à 30 UI/l quel que soit l'âge, et le sexe. Les dosages d'érythropoïétine sérique sont réalisés à l'aide d'anticorps monoclonaux, par des techniques radio-immunologiques ou par des techniques d'Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA). L'érythropoïétine agit, en se fixant sur des récepteurs spécifiques. Lors de cette fixation, l'érythropoïétine est consommée. Le récepteur de l'EPO possède une structure multimérique, il est apparenté avec les récepteurs aux facteurs de croissance hématopoïétiques : Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), les interleukines (IL3, IL4, IL5, IL6, IL7). Depuis 1988, l'EPO recombinante humaine est commercialisée pour le traitement de l'anémie des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés.

De nombreuses applications sont actuellement à l'étude : insuffisance rénale terminale, anémies inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde, anémies des sujets

avec HIV (Human Immunodeficiency Virus) traités par l'azidothymidine (AZT), anémies réfractaires, autotransfusion. Une sécrétion anormale et/ou ectopique d'EPO peut survenir lors de tumeurs rénales malignes, kystes du rein, hépatomes, hémangioblastomes du cervelet, fibromes utérins, entraînant une production exagérée d'hématies. Dans la maladie de Vaquez, il existe une polyglobulie non liée à une hypersécrétion d'EPO mais à une anomalie des précurseurs érythroïde. Dans cette pathologie les taux sériques d'EPO sont effondrés, l'EPO étant consommée au fur et à mesure de sa synthèse. A côté de l'érythropoïétine et des facteurs de croissance hématopoïétique, de nombreux facteurs non spécifiques interviennent dans l'érythropoïèse. Il s'agit de facteurs hormonaux (androgènes - hormones thyroïdiennes - STH), de facteurs vitaminiques (cobalamines - folates - pyridoxine) et d'éléments indispensables à l'érythropoïèse comme le fer.

3.2.4 Les différentes cellules de la lignée érythrocytaire (34, 35, 36)

L'évolution des cellules de la lignée érythroblastique se traduit donc par une modification morpho-cytologique de la cellule originelle : la taille de son noyau va se réduire pendant que le cytoplasme va passer d'une coloration basophile à une coloration acidophile, conséquence de l'augmentation de la quantité d'hémoglobine cytoplasmique concomitante à la perte des ribosomes Figure 3 (35).

3.2.4.1 Le proérythroblaste

C'est la cellule la plus jeune de la lignée érythrocytaire représentant environ 0,5 % des cellules médullaires. C'est une cellule de grande taille (25 à 28 μm de diamètre), arrondie ou légèrement ovale, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé (autour de 0,8). La chromatine est fine avec un ou deux nucléoles peu nets.

Le cytoplasme est réduit à une mince couronne péri nucléaire dont la basophilie intense « bleu de Prusse » est caractéristique. Les contours du cytoplasme peuvent montrer des expansions.

3.2.4.2 Les érythroblastes basophiles

Ils constituent environ 5% des cellules nucléées de la moelle. Ce stade est caractérisé par la perte progressive de l'hyperbasophilie du cytoplasme. La taille du noyau est de 15 à 18 μm .

Dans le noyau la chromatine se dispose en mottes sans nucléole. Le cytoplasme présente une teinte bleu uniforme.

3.2.4.3 Les érythroblastes polychromatophiles

La taille se réduit encore (10 à 12 μm). Leur noyau ne représente plus que le quart de la cellule. Le cytoplasme, dans lequel la concentration d'hémoglobine augmente petit à petit, prend une série de nuance allant progressivement du bleu au rose.

3.2.4.4 L'érythroblaste acidophile

De forme arrondie, cette cellule a une taille de 10 μm avec un rapport noyau/cellule $<0,5$. Le noyau est rond avec une chromatine très dense dite « pycnotique » sans nucléole. Le cytoplasme est acidophile (rose orangé). Le noyau sera expulsé de la cellule pour donner naissance au réticulocyte.

3.2.4.5 Le réticulocyte

C'est une cellule anucléée, d'environ 8 μm de diamètre, qui possède encore quelques organites cellulaires, en particuliers les mitochondries et les ribosomes qui sont des complexes ribonucléoprotéiques faits de composés de protéines et d'ARN. Les ribosomes sont responsables d'une basophilie discrète et précipitent en présence de colorants dits basiques comme le bleu de Crésyl brillant.

A ce stade, le réticulocyte quitte la moelle osseuse en traversant la paroi d'un capillaire pour gagner la circulation générale.

3.2.4.6 L'érythrocyte ou le globule rouge

C'est une cellule anucléée de 7-10 μm , discoïde, biconcave avec une zone centrale claire, dépourvue de noyau et d'organites.

Cette cellule contient une importante quantité d'hémoglobine. Elle a un volume de 83 μm^3 , une surface de 145 μm^2 et une épaisseur de 2.4 μm .

3.3 Les réticulocytes

3.3.1 Définition

C'est la cellule qui succède à l'érythroblaste acidophile après expulsion du noyau dont le cytoplasme est chargé en ARN ribosomal (36).

3.3.2 La maturation du réticulocyte en érythrocyte :

C'est donc une cellule anucléée, d'environ 8 μm de diamètre, qui possède encore quelques organites cellulaires, en particuliers mitochondries et ribosomes. Le réticulocyte est le dernier stade avant l'hématie. C'est un globule rouge immature.

On lui donne ce nom dès le moment où le noyau est expulsé jusqu'à ce qu'il devienne un érythrocyte, c'est à dire jusqu'à ce que la cellule prenne la forme biconcave et ne contienne plus aucune organelle (35, 36).

C'est une cellule très particulière de l'organisme, puisqu'elle séjourne successivement au sein de la moelle osseuse, puis dans la circulation sanguine (36). Effectivement, après la perte du noyau ; le réticulocyte commence sa maturation dans la moelle et y séjourne entre 2 à 3 jours. Puis, il traverse la paroi endothéliale d'un capillaire d'un sinus de la moelle osseuse et passe dans la circulation sanguine. De là, il achève sa maturation, la cellule se débarrasse de

tous ses compartiments intracellulaires pour prendre l'aspect caractéristique du globule rouge (36).

Sur une période de quelques jours, ils perdent progressivement les organites résiduels, remodelent leur membrane et changent de forme. La perte des organelles et autres composants de la cellule s'effectue par deux processus, par fusion des vésicules avec la membrane plasmique et externalisation de leur contenu, ainsi que par exocytose du contenu des vacuoles. Une dégradation rapide des ribosomes et des ARN est observée, accompagnée par un déclin de la synthèse de l'hème. Plus tardivement, les mitochondries sont éliminées par autophagie (36, 37, 38).

Au cours de sa maturation, le réticulocyte subit des remaniements importants de son cytosquelette avec une perte des récepteurs à la transferrine et la synthèse des protéines formant des complexes ternaires avec la Spectrine et l'Actine. Le réticulocyte perd sa forme irrégulière et rigide due à la forme tubulaire de sa membrane pour devenir une cellule discoïde biconcave de plus petite taille (Figure3) (36, 39). Le squelette membranaire de l'érythrocyte est organisé en un réseau constitué de courts filaments d'Actine, associés à des molécules longues et flexibles de Spectrine. Cette organisation confère à la membrane sa force et sa souplesse nécessaires au maintien de son intégrité dans la circulation sanguine et les micro-vaisseaux (36, 40).

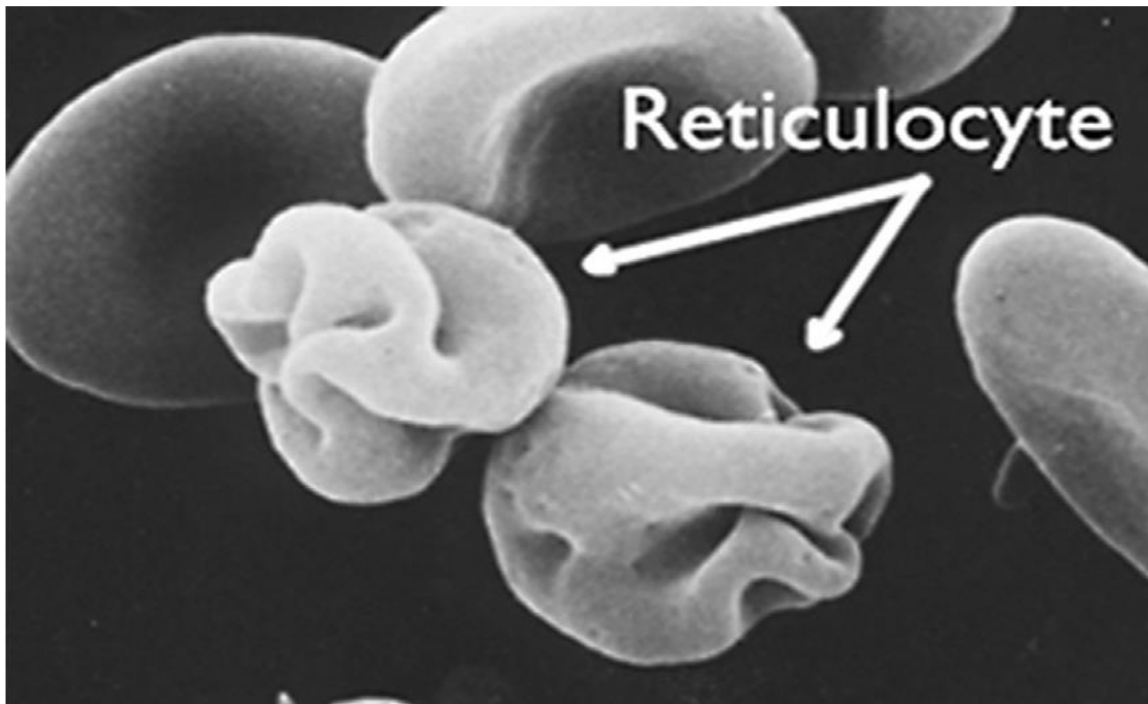


Figure 3 : Micrographie électronique à balayage montrant des formes de réticulocytes normales ; la membrane lobulaire des réticulocytes est représentée par les flèches (36, 39)

3.3.3 Classification

Il est possible de classer les réticulocytes en 4 stades (Figure 4) (30, 41) :

- Stade I : la substance granulo-filamenteuse forme un amas dense.
- Stade II : la substance granulo-filamenteuse forme une couronne.
- Stade III : la substance granulo-filamenteuse en forme de couronne se dissout.
- Stade IV : quelques granulations sont colorées (36).

Ces différents stades peuvent être observés au microscope optique ainsi que sur les graphiques et les valeurs rendues par l'automate de cytométrie de flux. Le comptage des réticulocytes comprend donc les quatre stades de maturation (36).

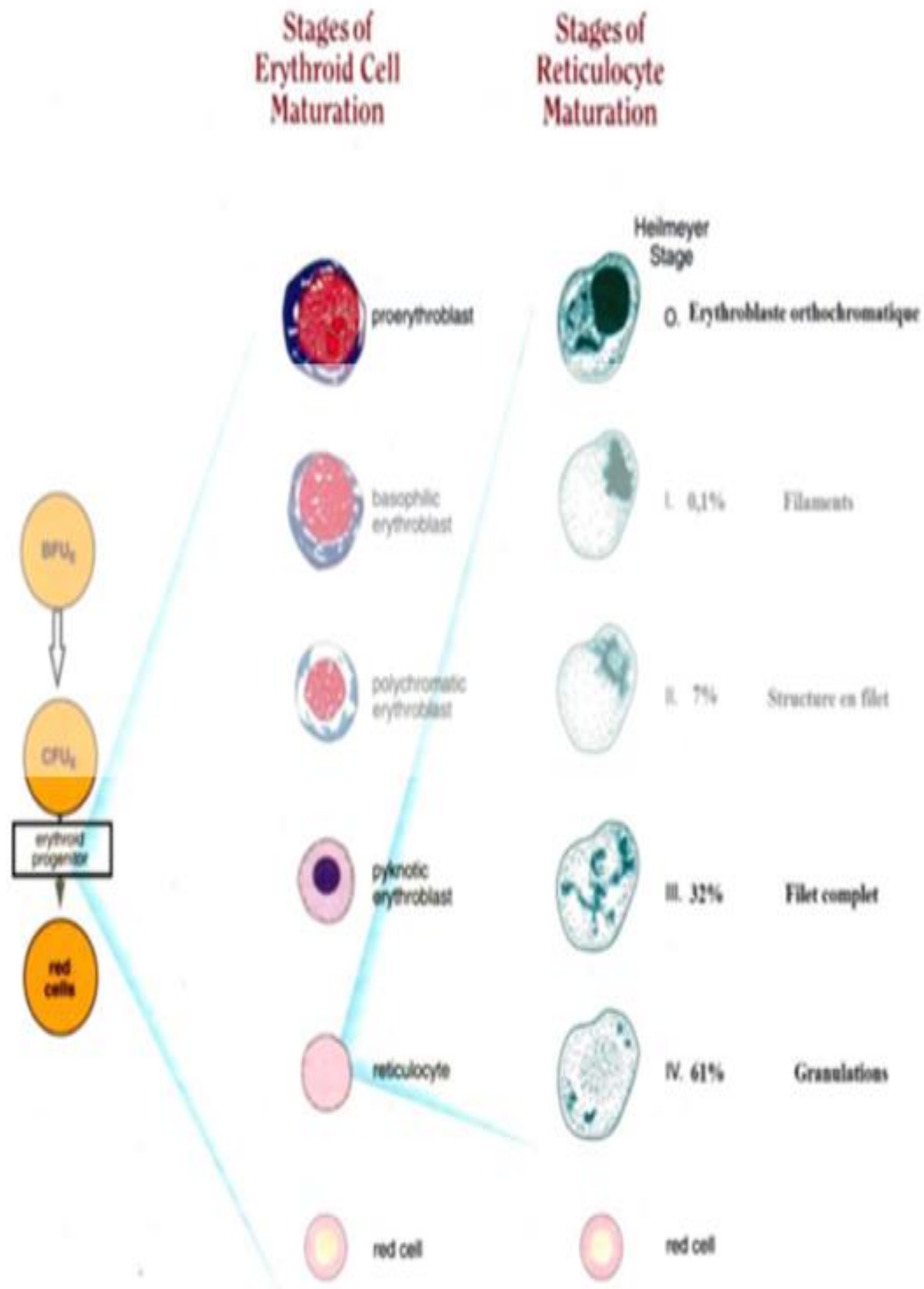


Figure 4 : Schéma des différents stades des réticulocytes

3.3.4 La numération des réticulocytes (32)

3.3.4.1 La méthode manuelle

La numération des réticulocytes permet de classer les anémies

- En anémie régénérative de mécanisme périphérique ;
- En anémie arégénérative qui s'explique par un déficit de production d'érythrocyte par la moelle osseuse hématopoïétique.

3.3.4.1.1 Principe

Les réticulocytes sont des jeunes globules rouges, contenant encore quelques mitochondries et ribosomes sous forme de grains. La coloration au bleu de crésyl, fait apparaître ces éléments sous forme d'une substance réticulo-filamenteuse colorée en bleu foncé.

3.3.4.1.2 Préparation et conservation du colorant

- Dissoudre 1gramme de bleu de crésyl brillant dans 100 ml de sérum salé isotonique.
- Agiter et filtrer.

La solution se conserve longtemps, il suffit juste de la filtrer si un dépôt se forme, placer la solution à l'abri de la lumière.

3.3.4.1.3 Matériel consommable pour la détermination du taux des réticulocytes

- **Matériels Pour le prélèvement :** Des gants, de l'alcool, du coton, d'aiguilles, de tubes EDTA, garrot, portoir pour les tubes.
- **Matériels Pour la détermination du taux des réticulocytes :** L'échantillon prélevé, un tube hémolysant, du Bleu de crésyl brillant, un bain marie réglable à 37°C ou une température ambiante, de l'huile d'immersion, un microscope optique, une lame, un compteur de cellules, un portoir pour les tubes, des embouts, une pipette de précision de 100 µl.

3.3.4.1.4 Technique de coloration

Après avoir effectué le prélèvement dans un tube EDTA :

- Mélanger à quantités égales du sang total et du bleu de crésyl brillant dans un tube hémolysant.
- Laisser le mélange à la température de laboratoire 20 à 26 °Celsius pendant 10 à 20 minutes.
- Faire des frottis très minces et laisser sécher à l'air libre.

3.3.4.1.5 Observation au microscope optique

La lecture est effectuée à l'objectif 100 à l'immersion au niveau des zones du frottis mince, où les érythrocytes sont bien étalés et ne se chevauchent pas. On détermine le nombre des réticulocytes sur un compte de 1000 globules rouges. Le résultat ainsi obtenu est divisé par 10 pour avoir le nombre des réticulocytes en pourcentage (%).

3.3.4.1.6 Valeurs de références du taux des réticulocytes dans le sang (24)

Les réticulocytes représentent environ $1 \pm 0,5\%$ des globules rouges (G.R) circulants soit 25 à $100 \times 10^9/l$ en valeur absolue.

3.3.4.1.7 Intérêt du dosage du taux des réticulocytes (32)

Son dosage permet d'apprécier le degré de production médullaire des érythrocytes.

3.3.4.2 Le comptage des réticulocytes par l'automate

3.3.4.2.1 Les principes de l'analyse des réticulocytes

La numération des réticulocytes est proposée sur certains automates d'hématologie. Le décompte est effectué sur sang total anti coagulé par EDTA (acide éthylène diamine tétra acétique) après action d'un réactif mettant en évidence l'ARN de réticulocytes tel le bleu de méthylène (36).

3.3.4.2.2 Analyse par impédance (36)

Elle utilise le principe Coulter qui nécessite au préalable une sphérisation isovolumétrique des réticulocytes.

Les cellules mises en suspension dans un liquide conducteur et guidées à travers un petit orifice cylindrique vont déclencher, lors de leur passage entre deux électrodes immergées dans ce liquide, une augmentation de la résistance électrique (variation d'impédance) qui génère une impulsion électrique.

Le nombre d'impulsions correspond au nombre de cellules ayant franchi l'orifice. L'amplitude de l'impulsion est proportionnelle au volume de la cellule.

3.3.4.2.3 Analyse par conductivité ou courant haute fréquence (36)

Un courant de haute fréquence est appliqué simultanément au courant continu sur deux électrodes. Le passage d'une cellule crée une différence de potentiel qui est fonction du degré de conductivité cellulaire donnant ainsi des indications sur le contenu réticulocytaire.

3.3.4.2.4 Détection optique par cytométrie (36)

3.3.4.2.4.1 La diffusion lumineuse

Les cellules en suspension sont acheminées dans une gaine liquide et hydro-focalisées afin de les aligner. Chaque cellule passe ainsi individuellement devant un faisceau laser dont elle diffracte la lumière. Les signaux sont recueillis par une optique collectrice, séparés en fonction de leur longueur d'onde par un système de filtres optiques et parviennent à différents capteurs. La lumière diffractée peut alors être analysée sous différents angles :

- **Aux petits angles, diffusion dans l'axe ou forward scatter (FS)**

Lorsqu'une cellule traverse le faisceau lumineux, elle diffuse une partie de la lumière reçue sur la surface membranaire. Cette lumière de même longueur d'onde que le faisceau excitateur, est recueillie dans l'axe du faisceau sur une

photodiode. Elle est essentiellement due à la diffraction de la lumière et mesure surtout le volume cellulaire (*figure 5*).

- **La diffusion aux grands angles ou side scatter**

Une partie de la lumière du faisceau exciteur, traversant la paroi cellulaire, est à son tour diffusée par le contenu intracellulaire dans toutes les directions de l'espace et recueillie sur un photomultiplicateur. Cette diffusion est essentiellement due à des phénomènes de réfraction et de réflexion lumineuse.

La mesure de cette lumière renseigne sur l'hétérogénéité cellulaire. Pour les réticulocytes la quantification de la lumière diffractée aux grands angles renseigne sur le contenu de réticulocytes en Hb (*figure 5*).

3.3.4.2.4.2 La fluorescence (36)

L'ARN réticulocytaire marqué par un ou plusieurs fluorochromes émet dans toutes les directions de l'espace une ou des fluorescences de longueur d'onde supérieure à celle du faisceau exciteur (*Figure 5*).

L'intensité de fluorescence émise est proportionnelle à sa quantité d'ARN marqué. La mesure de l'intensité de fluorescence permet de classer les réticulocytes en 3 populations de maturation : réticulocytes de haute, moyenne et basse fluorescence (HFR, MFR, LFR).

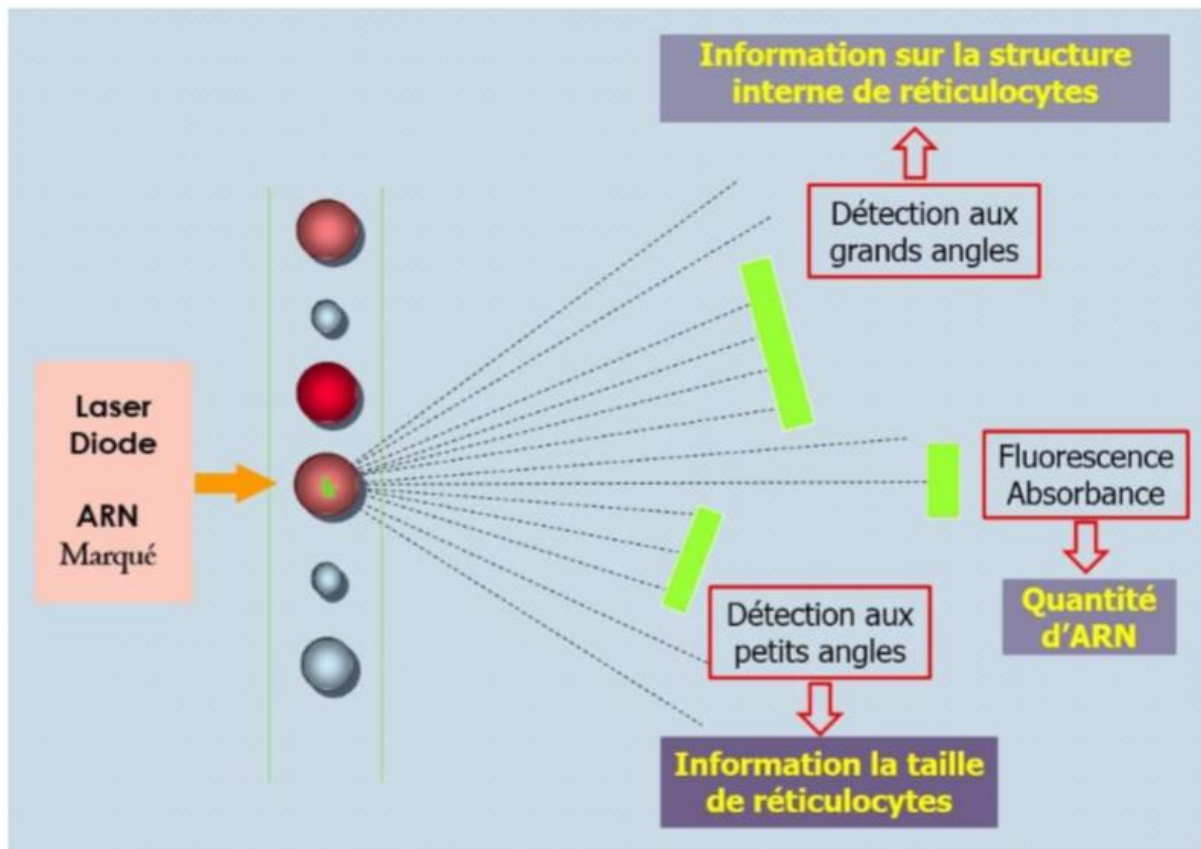


Figure 5 : Analyse des réticulocytes par diffraction laser, combinée la détection de l'ARN par fluorescence ou par absorbance. (36)

3.3.4.2.4.3 L'absorption lumineuse (36)

En marquant l'ARN par un colorant spécifique occasionnant une absorption de la lumière par les réticulocytes qui le fixent (*Figure 8*). L'ombre portée d'un réticulocyte sphérique, détectée par une photodiode est proportionnelle à son volume, et la mesure de l'intensité d'absorption permet de classer les réticulocytes en 3 populations de maturation : réticulocytes de haute, moyenne et basse absorption (HAR, MAR, LAR).

Les principaux graphiques obtenus

Les données produites par les automates sont le plus souvent multidimensionnelles et doivent être affichées de façon efficace et conviviale. Elles le sont en général sous forme d'histogrammes de distribution mono ou

bidimensionnels. Par abus de langage on appelle simplement histogrammes les histogrammes mono-paramétriques et cytogrammes ou scattergrammes les histogrammes bi-paramétriques.

Les automates qui combinent l'impédance et la fluorescence pour l'analyse des réticulocytes génèrent des cytogrammes présentant l'intensité de la fluorescence (ARN) sur l'axe des ordonnées et le volume sur l'axe des abscisses (*Figure 6*).

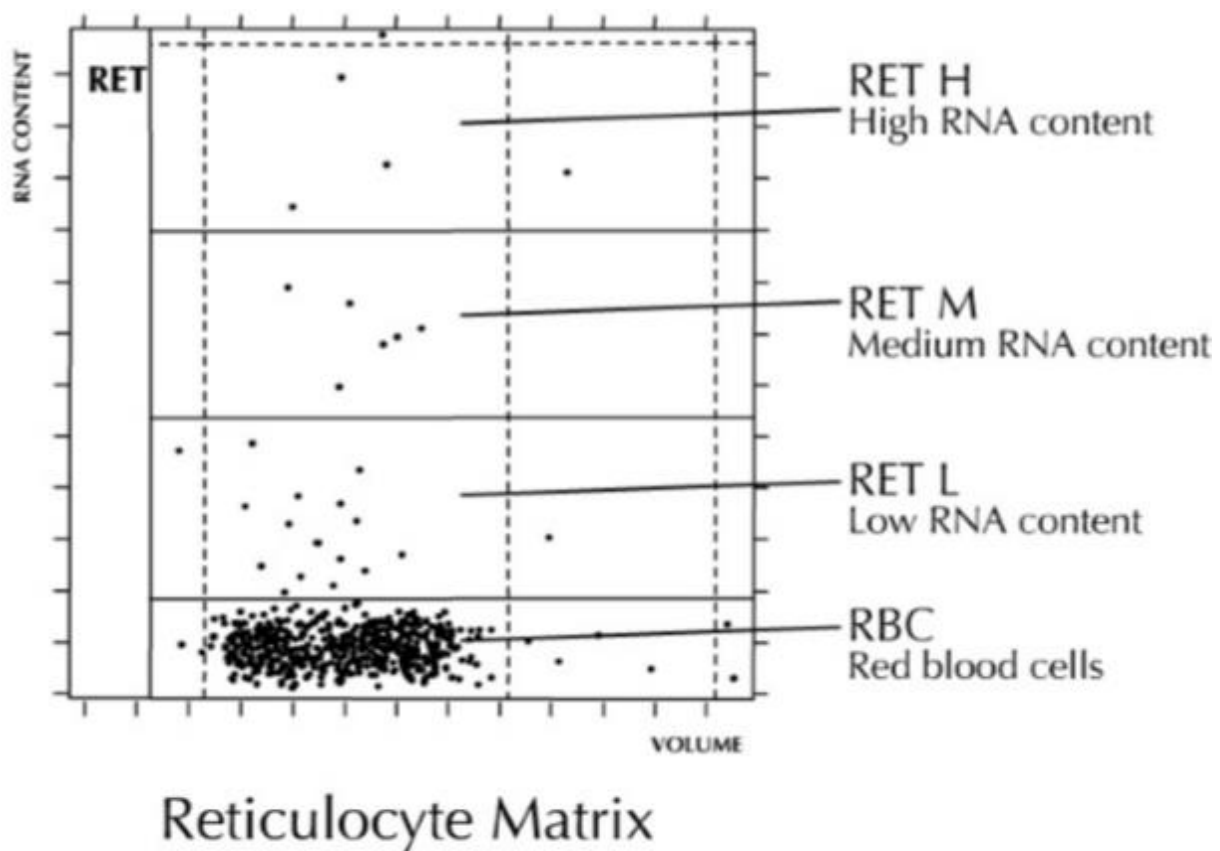


Figure 6 : Cytogramme fourni par l'automate Horiba où est représentée en abscisse le volume mesuré par impédance et en ordonnée la fluorescence (ARN). (36)

Les automates qui utilisent pour le dénombrement de réticulocytes des techniques de fluorescence et de diffraction laser génèrent des cytogrammes présentant le volume sur l'axe des ordonnées et l'intensité de la fluorescence sur l'axe des abscisses (*Figure 7*).

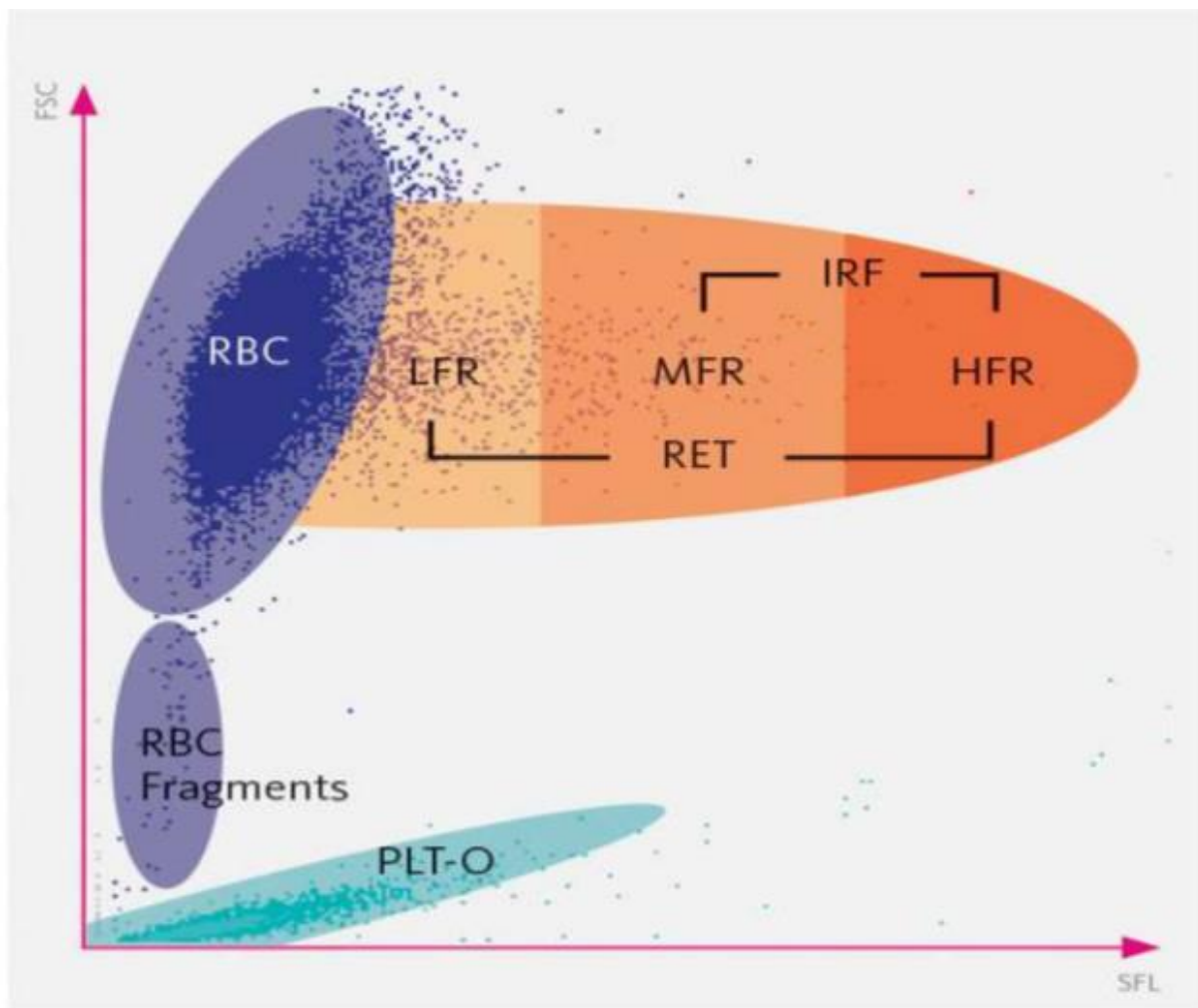


Figure 7 : Cytogramme fourni par l'automate Sysmex où est représentée en abscisse la fluorescence (side fluorescence : SFL) et en ordonnée la diffraction en fonction de la taille (forward scatter Channel : SFL). (36)

Les automates qui utilisent pour le dénombrement de réticulocytes des techniques d'absorbance et de diffraction laser génèrent des cytogrammes présentant la taille de la cellule sur l'axe des ordonnées et l'intensité de l'absorption sur l'axe des abscisses (*Figure 8*).

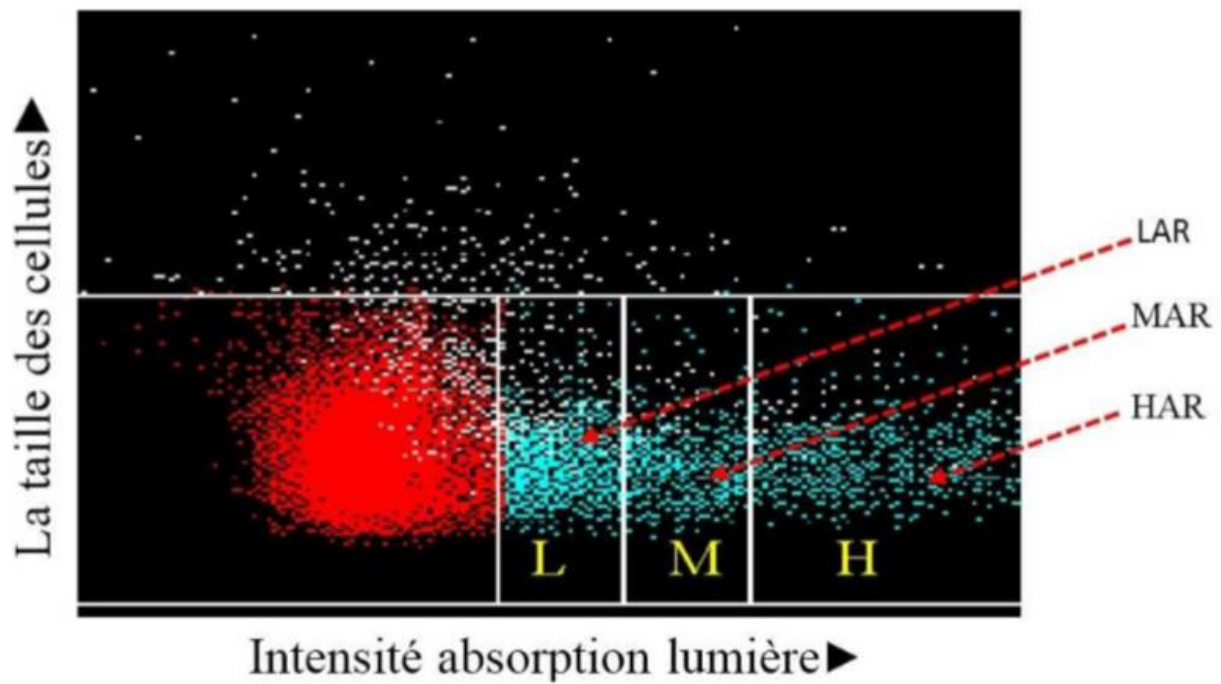


Figure 8 : Cytogramme fourni par l'automate Beckman Coulter où est représentée en abscisse l'absorbance (ARN) et en ordonnée la diffraction en fonction de la taille. (36)

4 METHODOLOGIE

4.1 Lieu d'étude

L'étude a été réalisée au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) de Bamako, situé sur la colline du point G commune III inauguré en 2010. Cet établissement public à caractère scientifique et technologique est le premier centre de référence pour la recherche et le traitement de la drépanocytose en Afrique au Sud du Sahara. Ce centre est placé sous la tutelle du ministère de la santé et du développement social. Les activités ont démarré à partir du 15 mars 2010.

Le centre est composé de quatre (4) départements :

- Un département administratif ;
- Un département de recherche et de formation ;
- Un département médical qui comprend cinq (5) unités :
 - Une unité de consultations, d'explorations fonctionnelles et de Kinésithérapie ;
 - Une unité d'hospitalisation ;
 - Une unité de laboratoire ;
 - Une unité de pharmacie hospitalière.
 - Une unité Data
- Un département de communication.

L'unité de consultations est composée de cinq (5) box qui sont sous la responsabilité d'un médecin hématologiste :

Un box d'infirmier pour la prise des constantes anthropo-cliniques ; quatre (4) box de consultation. A ces box j'ajoute une expansion composée d'une salle d'échographie, de bureau et d'une unité de transfusion.

L'unité d'hospitalisation compte deux ailes, sous la responsabilité d'un médecin hématologiste : Une aile adulte ; une aile pédiatrique.

L'unité de laboratoire est sous la responsabilité d'un Professeur agrégé d'hématologie. Cette unité comprend les spécialités suivantes : Hématologie-Immunologie, biochimie, biologie moléculaire, biologie cellulaire.

4.2 Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale rétrospective portant sur les drépanocytaires inscrits et suivis au CRLD durant la période du 15 mars au 31 décembre 2010.

4.3 Population d'étude

Tous les drépanocytaires inscrits et suivi au CRLD du 15 mars au 31 décembre 2010.

4.3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les SDM (SS, SC, S β^+ , S β^0), inscrits et suivi durant la période du 15 mars au 31 décembre 2010 et dont les paramètres étudiés sont au complets.

4.3.2 Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans l'étude les drépanocytaires majeurs dont les paramètres étudiés étaient incomplets ; les drépanocytaires n'ayant pas été suivi durant la période d'étude (du 15 mars au 31 décembre 2010).

4.4 Les paramètres étudiés :

Nous nous sommes intéressés aux paramètres suivants.

- ✓ **Les paramètres sociodémographiques** : l'âge, le sexe.
- ✓ **Les paramètres cliniques** : Les complications aiguës, les complications chroniques.

✓ **Les paramètres biologiques**

- Le phénotype hémoglobinique du patient.
- **L'hémogramme** : le taux d'hémoglobine (Hb), le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), l'hématocrite (HCT), les globules blancs (GB), les globules rouges (GR), les plaquettes (PLA) et le taux de réticulocytes (Rétic)
- Le statut sérologique (Ag HBs, Ac-anti HCV, Ac-anti HIV).

4.5 Collecte des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers des patients ; ces données sont recueillies sur une fiche d'enquête puis saisi dans le logiciel REDCap version 8.6.0.

4.6 Analyses statistiques

L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel R studio version 3.5. Le test de chi-2 a été utilisé pour la comparaison des pourcentages et le t-test de student pour la comparaison des moyennes. La régression logistique a été utilisée pour l'analyse multivariée. Le seuil de significativité pour les tests statistiques a été fixé à $p < 0,05$.

4.7 Les considérations éthiques :

L'anonymat des patients étudiés a été respecté conformément aux règles d'éthique médicale et à la législation sur la recherche biomédicale.

5 RESULTATS

Parmi les 956 drépanocytaires inscrits au CRLD durant l'année 2010, nous avons pu inclure 271 patients dont 130 présentaient des CVO et 141 étaient à l'état d'équilibre (phase intercritique). Les autres drépanocytaires n'ont pas pu être inclus car ses données étaient inexploitable.

5.1 Données sociaux démographiques

5.1.1 Age des patients

Tableau 1 : répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.

Age (en année)	Effectifs	Pourcentage
[10-15[37	13.65
[15-30[130	47.97
[30-45[85	31.37
[45-71]	19	7.01
Total	271	100

L'âge des patients étudiés est compris entre **10** et **71** ans avec une moyenne de **28,31±11,24 ans**. La tranche d'âge de **46** à **71** ans était la moins représentée.

5.1.2 Sexe

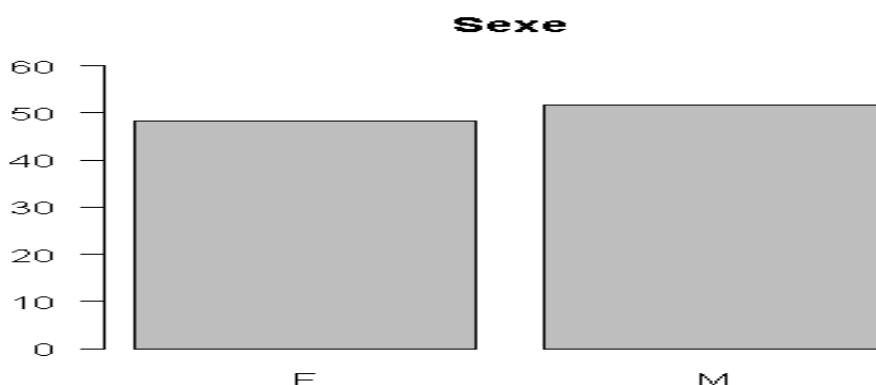


Figure 10 : répartition des patients selon le sexe

Dans la série étudiée, les patients de sexe masculin sont plus représentés avec une fréquence de 51,66% contre 48,34% de sexe féminin. Le sexe ratio (H/F) est de 1.07.

5.2 Le phénotype hémoglobinique des patients

Tableau 2 : répartition des patients selon le phénotype hémoglobinique.

Phénotypes hémoglobaniques	Effectifs	Pourcentage
SS	163	60.15
SC	87	32.1
Sβ ⁺	14	5.17
Sβ [°]	7	2.58
Total	271	100

Le phénotype hémoglobinique homozygote SS était le plus représenté avec 60,15% suivi du phénotype hétérozygote SC avec 32,1%.

5.3 Données clinico-biologiques

5.3.1 Hospitalisation

Tableau 3 : répartition des patients selon l'antécédent d'hospitalisation

Hospitalisation	Effectifs	Pourcentage
Oui	109	40.22
Non	162	59.78
Total	271	100

Dans notre étude, 40.22% des patients avait un antécédant d'hospitalisation.

5.3.2 Antécédant transfusion sanguine

Tableau 4 : répartition des patients selon les antécédents de transfusion

Transfusion sanguine	Effectifs	Pourcentage
Oui	10	3.69
Non	261	96.31
Total	271	100

Un antécédant de transfusion sanguine a été retrouvé chez 3.69% des patients.

5.3.3 Complications aiguës

Tableau 5 : répartition des patients selon les complications aiguës

Complications aiguës	Effectifs	Pourcentage
CVO	130	47.97
Episodes infectieux	21	7.75
STA	12	4.43
Anémie aiguë	11	4.06

La complication aigue la plus fréquente était les CVO avec 49.45% et la moins fréquente était l'anémie aigue avec 4,06%.

5.3.4 Complications chroniques

Tableau 6 : répartition des patients selon les complications chroniques.

Complications chroniques	Effectifs	Pourcentages
ONA	11	4.06
Rétinopathie	5	1.85
HTAP	3	1.11
Ulcère des jambes	3	1.11
Lithiases biliaires	2	0.74
Complications cardiovasculaires	2	0.74
Néphropathie	1	0.37
Vasculopathie cérébrale	1	0.37

Les complications chroniques prédominantes étaient L'ONA (11 cas) suivi de la rétinopathie (5 cas).

5.3.5 Sérologie

Tableau 7 : répartition des patients selon la sérologie.

Sérologie	Effectifs	Pourcentage
Ag HBs	10	3.69
Ac-Anti HCV	2	0.74
Ac-Anti HIV	2	0.74

Dans notre population étudiée 3.69% soit 10 patients portaient l'Ag HBs.

5.3.6 Paramètres hématologiques :

Tableau 8 : paramètres hématologiques de notre population étudiée.

Paramètres hématologiques	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Valeur min	Valeur max
Hb (g/dl)	9.37	2.07	9.2	4.20	16.1
VGM (fl)	87.56	9.80	88	54.0	120
CCMH (%)	32.07	1.56	32	26.4	36.82
TCMH (pg)	28.16	3.94	28.3	15.50	41.7
HCT (%)	29.34	6.95	28.7	12.7	52.3
GB (/mm ³)	12890.44	7830.88	11300	3900	91000
GR (/mm ³)	3412287.82	977611.19	3250000	1290000	6120000
PLA (/mm ³)	416546.13	184588.68	417000	83000	1171000
Rétic (/mm ³)	285676.92	207160.85	229710	9420	1381800

Le taux d'Hb de base était compris entre 4,2 et 16,1g/dl avec une moyenne de **9,37 ± 2,07 g/dl**. La moyenne du **VGM** était de **87.56 ± 9.80fl**, avec des extrêmes allant de **54 à 120 fl**. La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) étaient respectivement de **32.07 ± 1.56 %** et de **28.16 ± 3.94 pg**.

Pour les GB, la moyenne était de **12890.44 ± 7830.88/mm³** avec des extrêmes allant de 3900 à 91000/mm³. La valeur moyenne des PLA était de **416546.13 ± 184588.68/mm³** avec des extrêmes allant de 83000 à 1171000/mm³. La moyenne des GR était de **3412287.82 ± 977611.19/mm³** avec des extrêmes allant de **1290000 à 6120000/mm³**. La moyenne des Rétic était de **285676.92 ± 207160.85/mm³** avec des extrêmes allant de **9420 à 1381800.0/mm³**.

5.4 Crises vaso-occlusives et paramètres socio-démographiques

5.4.1 CVO et âge

Tableau 9 : la fréquence des crises vaso-occlusives selon l'âge.

CVO/ Âge (en année)	Oui	Non	OR univarié	OR multivarié
[10-16]	22	15		
			0.36	0.15
]16-30]	45	85	[0.17-0.76] p=0.008	[0.02-0.98] p=0.052
			1.07	0.38
]30-45]	52	33	[0.48-2.35] p=0.858	[0.02-9.47] p=0.552
			0.94	1.52
]45-71]	11	8	[0.31-2.94] p=0.910	[0.01-330.25] p=0.878
Total	130	141		

La survenue des crises vaso-occlusives étaient statistiquement significatives chez les patients âgés de]16-30] ans ($p < 0,05$) avec l'analyse bivariée. En ce qui concerne l'analyse multivariée cette significativité était à la limite.

5.4.2 CVO et sexe

Tableau 10 : la fréquence des crises vaso-occlusives selon le sexe.

CVO	Oui	Non	P
Masculin	71 (54.6)	69 (48.9)	0.416
Féminin	59 (45.4)	72 (51.1)	
Total	130	141	

Nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence statistiquement significative entre la survenue des CVO et le sexe ($p > 0,05$).

5.5 CVO et les paramètres hématologiques

Tableau 11 : Comparaison des paramètres hématologiques des patients à l'état d'équilibre et des patients en crise vaso-occlusives (CVO).

Paramètres	CVO	Etat d'équilibre	p
Hématologiques	Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)	
Hb (g/dl)	9.0 (2.1)	9.7 (2.0)	0.001
VGM (fl)	88.6 (9.7)	86.6 (9.8)	0.090
CCMH (%)	32.0 (1.5)	32.1 (1.6)	0.658
TCMH (pg)	28.5 (3.9)	27.9 (4.0)	0.231
HCT (%)	28.0 (6.8)	30.5 (6.9)	0.003
GB (/mm ³)	14955.7 (6879.6)	10986.3 (8187.9)	<0.001
GR (/mm ³)	3211230.8 (911769.7)	3597659.6 (1002512.3)	0.001
PLA (/mm ³)	425115.4 (188545.6)	408645.4 (181176.3)	0.464
Rétic (/mm ³)	356978.9 (246034.8)	219937.5 (133848.9)	<0.001

Les valeurs moyennes d'hémoglobine (Hb), d'hématocrite (HCT) et des globules rouges (GR) au cours des crises vaso-occlusives étaient significativement inférieures à celles retrouvées à l'état d'équilibre (p -value < 0,05).

Les valeurs moyennes des globules blancs (GB) et des réticulocytes (Rétic) lors des crises étaient significativement plus élevées que les valeurs à l'état d'équilibre ($p < 0,05$).

Le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

(TCMH) et les plaquettes (PLA) ne présentaient pas une différence statistiquement significative ($p > 0,05$).

5.6 CVO et phénotypes regroupés

Tableau 12 : fréquence des crises vaso-occlusives en fonction du phénotype regroupé.

CVO/ Phénotypes reg	Oui	Non	OR univarié	OR multivarié
SS/ Sβ ^o	92 (71)	78 (55)	1.96	1.25
SC/ Sβ ⁺	38 (29)	63 (45)	[1.19-3.25]	[0.24-6.28]
Total	130 (100)	141 (100)	P=0.009	P=0.786

Il y a une association statistiquement significative entre les crises vaso-occlusives et les phénotypes. Le phénotype SS/Sβ^o fait plus de crises que le SC/Sβ⁺ ($p < 0,05$). Cependant cette association est non significative lorsqu'on ajuste sur les autres paramètres ($p\text{-value} > 0,05$).

5.7 Crises Vaso-Occlusives et taux de réticulocytoses

Tableau 13 : taux de réticulocytes et crises vaso-occlusives.

CVO / Rétic	Oui	Non	OR univarié	OR multivarié
Rétic <120.000	17 (13)	37 (26,2)	2.36	0.37
Rétic >120.000	113 (87)	104 (73,8)	[1.27-4.55]	[0.09-1.49]
Total	130 (100)	141 (100)	P=0.008	p=0.164

Les crises vaso-occlusives étaient statistiquement significative chez les patients ayant un taux de réticulocytes élevés ($p < 0,05$). Ce pendant cette association est non significative après ajustement.

5.8 Réticulocytes et phénotypes regroupés

Tableau 14 : déterminer la fréquence des hyper-réticulocytoses selon le phénotype drépanocytaire.

Rétic/ Phénotypes reg	Rétic < 120.000	Rétic > 120.000	OR univarié	OR multivarié
SS/ S β°	13 (24)	157 (72)	8.25	18.39
SC/ S β^{+}	41 (78)	60 (28)	[4.24-17.03]	[5.58-69.40]
Total	54 (100)	217 (100)	$p < 0.001$	$p < 0.001$

L'hyper-réticulocytose était plus marquée chez les patients de phénotypes SS/S β° . Le seuil d'association p-value est $< 0,05$ avec l'association brute tout comme l'association ajustée.

5.9 Les complications et taux de réticulocytes

5.9.1 Taux de réticulocytes et complications aiguës

Tableau 15 : répartition en fonction du taux de réticulocytes et du type de complications aiguës.

Complications aiguës	Rétic >120.000	Rétic <120.000	OR univarié	OR multivarié
CVO			2.36	0.37
Non	104 (73.8)	37(26.2)	[1.27-4.44]	[0.09-1.49]
Oui	113 (87)	17 (13)	$p = 0.008$	0.164

STA				2.822226	
Non	206 (80)	53 (20)	[0.3-124.02]	-	
Oui	11 (92)	1 (8)	0.47		
Anémie aigue				2.553769	
Non	207 (80)	53 (20)	[0.3-113.1]	-	
Oui	10 (91)	1 (9)	0.6988		

Dans notre étude, 113 patients présentant des CVO avaient une hyper-réticulocytose avec un seuil significatif ($p=0.020$). Par contre en tenant compte des autres facteurs (analyse multivariée) cette association était statistiquement non significative.

On n'a pas pu mettre en évidence une association statistiquement significative entre l'hyper- réticulocytose et les autres complications aiguës ($p > 0,05$).

5.9.2 Taux de réticulocytes et complications chroniques

Tableau 16 : répartition en fonction du taux de Réticulocytes et des complications chroniques observées.

Complications chroniques	Rétic >120.000	Rétic <120.000	OR Bivarié
ONA			0.280424
Non	211 (80)	49 (20)	[0.068-1.2]
Oui	6 (55)	5 (45)	$p = 0.0461$

Rétinopathie			0.366205
Non	214 (80)	52 (20)	[0.04-4.48]
Oui	3 (60)	2 (40)	p = 0.2604

Nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative de la survenue de l'ONA selon que le patient ait ou non hyper-réticulocytose avec $p= 0,0461$

Cependant la relation entre l'hyper-réticulocytose et les autres complications chroniques sont statistiquement non significatives.

6 DISCUSSION

La drépanocytose est caractérisée par une anémie hémolytique chronique, donc régénérative. Cette régénération s'explique par un taux élevé de réticulocytes.

Dans cette étude nous avons déterminé le taux de réticulocytes ainsi que les autres paramètres hématologiques des patients drépanocytaires au cours des crises vaso-occlusives et à l'état d'équilibre en vue d'élucider une éventuelle association.

6.1 Les paramètres socio-démographiques

6.1.1 L'âge

La population étudiée avait un âge moyen de 28,31ans. Ce travail est en parfait accord avec les études de Dominique et al. Au Sénégal (42), Dahmani et al. au Maroc (11) ainsi que Nacoulma et al. au Burkina Fasso (43).

6.1.2 Le sexe

Dans la présente étude réalisée, nous avons retrouvé une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.07. Une observation similaire a été faite par DAHMANI et al (11), Diagne et al. au Sénégal (44), Candéla au Maroc (45) avec respectivement des sex-ratios H/F de 1,75 ; 1,02. Cependant l'étude de la drépanocytose homozygote chez l'enfant à l'hôpital provinciale de Tanger révèle un sexe ratio H/F de 0.7 avec une prédominance féminine (46).

Ces différences seraient en rapport avec les données démographiques de chaque pays car la transmission de l'anomalie génétique se fait indépendamment du sexe (47).

6.2 Le phénotype

Quatre phénotypes ont été retrouvés dans notre étude dont nous avons regroupé en phénotype hémolytique ($SS/S\beta^{\circ}$) et non hémolytique ($SC/S\beta^{+}$). Les phénotypes $SS/S\beta^{\circ}$ étaient majoritairement représentés par rapport aux phénotypes $SC/S\beta^{+}$. Dubert et al (48) ont retrouvé des résultats similaires au nôtres.

Les études de Mounkaila et al. au Niger ont rapporté que le profil électrophorétique est constitué de 75,65% de sujets SS et 24,35% de sujets SC (49).

6.3 Association crise vaso-occlusive et les paramètres hématologiques

Les taux moyens d'hémoglobine (Hb), d'hématocrite (HCT) et des globules rouges au cours des CVO étaient significativement inférieurs aux valeurs à l'état d'équilibre, ce qui rejoint les études de Sawadogo et al. en Côte d'Ivoire (50).

La moyenne des réticulocytes des individus étaient supérieures à $120\ 000/\text{mm}^3$. La majorité des patients inclus dans l'étude présentaient donc une anémie régénérative. Les travaux de Rosa Patrick effectués au Madagascar (14) vont dans ce sens. Dahmani et al. (11) ont trouvé que la valeur moyenne des réticulocytes était de $363\ 000 \pm 195\ 500/\text{mm}^3$. Ceci confirme les données de la littérature, une anémie hémolytique régénérative témoignant de l'origine périphérique de l'hémolyse est caractéristique de la drépanocytose (49).

Les taux de réticulocytes et des leucocytes au cours des CVO sont significativement plus élevés qu'aux taux à l'état d'équilibre. L'étude de Fouad et al. au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (France) (51) est en accord avec la nôtre. Ces résultats sont aussi cohérents avec ceux de Sawadogo et al (50) qui rapportent que les CVO ont entraînés une augmentation statistiquement significative des valeurs relatives et absolues des réticulocytes. Ils ont constaté que la CVO ou la phase stationnaire n'influçait pas la valeur relative des réticulocytes CD 49d +. Cependant nos données ne nous ont pas permis de discuter de cet aspect car ces valeurs (réticulocytes CD 49d et CD 36) n'existaient pas dans les dossiers de nos patients pour être collectées.

Par ailleurs nous constatons que les valeurs de nos paramètres hématologiques notamment l'Hb, les GR, l'HCT et le taux de Rétic sont supérieures à ceux rapportés par Sawadogo et al (50).

Nous n'avons noté aucune association entre la survenue des CVO et l'hyperplaquettose. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Usman et al. à Maiduguri (Nigeria) (52).

6.4 Association hyper réticulocytose et phénotypes

L'hyper-réticulocytose était plus marquée chez les patients de phénotypes SS/Sβ° que chez les patients SC/Sβ+ avec un seuil d'association significatif ($p < 0.05$) dans l'analyse bivariée et multivariée. Mounkaila et al ont aussi constaté que l'hyper-réticulocytose était significativement plus marquée chez les sujets SS que chez les sujets SC (49). Rosa Patrick dans ses travaux de recherche a trouvé que la valeur moyenne des réticulocytes des individus homozygotes (SS) était deux fois supérieure par rapport aux individus hétérozygotes (AS) (14). Cette hyper-réticulocytose compensatrice des sujets SS témoigne ainsi de leur degré d'hémolyse (49).

6.5 Association hyper-réticulocytose et complications

Dans notre étude, les CVO étaient les complications aiguës fréquemment associées à une hyper réticulocytose avec un seuil significatif ($p < 0.05$) et l'ONA était la complication chronique associée à l'hyper-réticulocytose ($p < 0.05$). À notre connaissance peu n'études ont été menés sur la question.

Julie Sommet et al. dans leur réalisée à l'hôpital universitaire Robert Debre, dans le nord-est de Paris, France ont démontré que le taux élevé de réticulocytes est indépendamment associé à un risque de vasculopathie cérébrale (53).

Par ailleurs Pablo Bartolucci et al. réalisées en France, ont mis en évidence l'association entre le syndrome thoracique aigu et l'hyper-réticulocytose (54).

7 CONCLUSION

L'évaluation du taux de réticulocytes au cours de ces crises nous a permis de mettre en évidence une association entre les crises vaso-occlusives et l'hyper-réticulocytose. Par ailleurs dans notre étude nous avons noté que les phénotypes SS/Sβ⁰ sont celles qui sont fréquemment associés à cette hyper-réticulocytose.

Les CVO et l'ONA étaient les complications fréquemment associées à cette hyper-réticulocytose.

8 RECOMMANDATIONS

a) Aux autorités :

- Améliorer les capacités du centre pour une meilleure prise en charge de la maladie ;
- Procéder à l'extension du CRLD dans les autres régions du pays.

b) Au CRLD :

- Organiser des campagnes de sensibilisations sur la drépanocytose, maladie encore mal connue par la population ;
- Mettre des mesures en places pour une bonne classification et protection de données des patients ;
- Instaurer le dosage systématique du taux de réticulocytes du drépanocytaire pour une meilleure prise en charge ;
- Assurer une formation continue du personnel de santé.

c) Aux patients :

- Connaitre les bonnes habitudes à emprunter pour prévenir les crises ;
- Faire recours à un professionnel de santé devant tout cas de crises drépanocytaires ;
- Respecter les conseils et prescriptions du médecin.

9 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bernaudin F. Clinique et Génétique de la Drépanocytose. :10.
2. Traoré YA. Statut martial du drépanocytaire en phase intercritique au Centre de recherche et de Lutte contre la Drépanocytose au Mali. 2014 [cité 31 août 2019]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/611>

3. M. SEKOU KENE. Profils hématologique et biochimique du drépanocytaire au cours de l'infection palustre au Mali. [Bamako]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2014.
4. Kocko I1, Ngolet LO1, Atipo Galiba FO1, Ocko LT2, Malanda F2, Elira Dokekias A1. Valeurs de l'Hémogramme du Drépanocytaire Adulte Congolais en Période Intercritique. déc 2016;17:4.
5. Mr. Youssef Lamzaf. Syndrome drépanocytaire S/O arabe a propos d'un cas avec revue de la littérature [Internet]. [RABAT]: Université Mohamed V-Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie -Rabat -; 2016. Disponible Sur: M 184 2016
6. Savenkoff B, Benzerara Y, Stankovic K, Avellino V, Mattioni S, Girot R, et al. Hyperphosphatémie chez les patients drépanocytaires homozygotes : une hyperréabsorption primitive du tube contourné proximal et un marqueur de risque cardiovasculaire. La Revue de Médecine Interne. 1 déc 2014;35:A32-3.
7. Tshilolo L1, Wembonyama S2, SummaV3, Avvisati G3. L'hémogramme de l'enfant drépanocytaire congolais au cours des phases stationnaires. 2010. 70:5.
8. Micheline Maier-Redelsperger, Robert Girot. Les aspects cellulaires de la distribution et de la production de l'hémoglobine fœtale. Hématologie. 1996;2(5):437-42.
9. Mick Ya Pongombo Shongo1, Olivier Mukuku1, Augustin Mulangu Mutombo1, Toni Kasole Lubala1, Paul Makinko Ilunga1, Winnie, Umumbu Sombodil, et al. Profil hématologique et nutritionnel du drépanocytaire homozygote SS âgé de 6 à 59 mois à Lubumbashi, République Démocratique du Congo. Pan African Medical Journal. 5 avr 2016;22(1):6.
10. DAHMANI F. Profil des hémoglobines dans une population à risque d'hémoglobinopathies - Etude autour du cas index-. [RABAT]: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat; 2017.
11. Fatima Dahmani1, Souad Benkirane1, Jaafar Kouzih, Aziz Woumki, Hassan Mamad, Azlarab Masrar1. Etude de l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote : à propos de 87 patients. 1équipe de recherche en hématologie, laboratoire d'hématologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie,

Université Mohammed V, Rabat, Maroc, laboratoire central d'hématologie, Centre Hospitalier Ibn Sina, Rabat, Maroc. 20 déc 2016 ;25 :240 :10.

12. KPOWBIE Essodina Désiré. Etude des hémoglobinopathies SS et SC : Etats des paramètres biologiques témoins chez les patients en phase stationnaire reçu au Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraog de Ouagadougou. [Unité de Formation et de Recherche des Sciences de la Santé (UFR/SDN)]: Université de Ouagadougou; 2001.

13. Mr.Yacouba Ladji Traore. Profil hémoglobinique chez les donneurs de sang au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako. Université de Bamako Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie ; 2018.

14. Patrick RR. Evolution du taux des réticulocytes des drépanocytaires à l'unité paraclinique de formation et de recherche en hématologie / Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo / Hopital Joseph Ravoahangy Andrianavalona. [9069]: Université d'Antananarivo Faculté de Médecine; 2018.

15. P. Bégué & B. Castello-Herbretreau. La drépanocytose : de l'enfant à l'adolescent. Prise en charge en 2001. 2001. 94(2):5.

16. P0782012.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/1829/1/P0782012.pdf>

17. Lionnet F, Arlet J-B, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil J-A, Stankovic K. Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. La Revue de Médecine Interne. 1 sept 2009;30:S162-223.

18. Mongardon N, Habibi A, Vodovar D, Cherait C, Haouache H, Galacteros F. Crise aiguë drépanocytaire. 2015. :16.

19. Bartolucci P, El Murr T, Roudot-Thoraval F, Habibi A, Santin A, Renaud B, et al. A randomized, controlled clinical trial of ketoprofen for sickle-cell disease vaso-occlusive crises in adults. Blood. 29 oct 2009;114(18):3742-7.

20. Bellet, PS, Kalinyak, KA, Shukla, R., Gelfand, MJ et Rucknagel, DL (1995). Spirométrie incitative pour prévenir les complications pulmonaires aiguës de la drépanocytose. *New England Journal of Medicine* , 333 (11), 699-703.

21. Djamaa Ines. Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic des bêta thalassémies et drépanocytose. Université de Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers ; 2013.

22. Andriamasy Jeanne Christine. La drépanocytose infantile en milieu hospitalier au Chdii de Manakara. Université d'Antananarivo Faculté de Médecine ; 2004.
23. Thomas C, Lemerle S, Bernaudin F, Feingold J, Guillou-Bataille M, Reinert P, et al. Drépanocytose: étude de la mortalité pédiatrique en Ile de France de 1985 à 1992. Archives de Pédiatrie. 1 mai 1996;3(5):445-51.
24. Beauvais P, Verlhac S, Bernaudin F. Complications neurologiques et vasculopathies cérébrales aux cous de la drépanocytose. In: Griot R, Begun P, Galactose F, es. La drepanocytes. Paris: John Libby Euronext; 2003:145-60.
25. Habibi A, Bachir D, Schaeffer A, Godeau B. Drépanocytose vue à l'âge adulte et réanimation. Réanimation. 2002 Avril;11:317-25
26. Bégué P. Infection et drépanocytose. Path Biol. 1999;47:19-25.
27. Habibi A, Bachir D, Godeau B. Les complications aiguës de la drépanocytose. Rev Prat. 2004;54:1548-56.
28. Berkane N, Nizard J, Dreux B, Uzan S, Girot R. Sickle cell anemia and pregnancy. Complications and management. Pathol Biol. 1999;47(1):46-54.
29. Y L-S, E J, F V, J S, Jb D, B C, et al. [Sickle cell anemia and pregnancy: review of 68 cases in Guadeloupe]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1 févr 2000;29(1):86-93.
30. Guide-La-Drepanocytose-en-Afrique-senegal-.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <http://ceasamef.sn/wp-content/uploads/2019/09/Guide-La-Drepanocytose-en-Afrique-senegal-.pdf>
31. Jean-Antoine Ribeil. Hsp70 est un nouveau régulateur majeur de l'érythropoïèse empêchant le clivage du facteur de transcription GATA-1 par la caspase-3 au cours de la différenciation. Université Paris. Diderot (Paris 7); 2010.
32. Abdoul Madjid Traoré. Intérêt de l'index de production réticulocytaire en zone urbaine et rurale du Mali. [Bamako]: Université de Bamako Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie; 2003.

33. L'Italien R, Lord Dubé H. Hématologie / [Internet]. Le Griffon d'argile ; Centre collégial de développement de matériel didactique.; 1998 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://educ.info/xmlui/handle/11515/24913>
34. Aime-Genty N, Dausset J, Alcalay D, Assal A, Al et. Le sang. Dictionnaire encyclopédique. Paris: Librairie Vuibert; 1999. 223 p.
35. Bessis M. Blood Smears Reinterpreted. Springer Science & Business Media; 2012. 285 p.
36. Mr. Younes El Youssoufi. Les paramètres réticulocyte : Significations et applications. [Rabat]: Université Mohammed V – Rabat Faculté De Médecine et de Pharmacie - Rabat; 2016.
37. Chen M, Sandoval H, Wang J. Selective mitochondrial autophagy during erythroid maturation. *Autophagy*. 1 oct 2008;4(7):926-8.
38. Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, Schumacher A, Prchal JT, Chen M, et al. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature*. juill 2008;454(7201):232-5.
39. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clinics in Laboratory Medicine*. 1 mars 2015;35(1):133-63.
40. Kalfa TA, Pushkaran S, Mohandas N, Hartwig JH, Fowler VM, Johnson JF, et al. Rac GTPases regulate the morphology and deformability of the erythrocyte cytoskeleton. *Blood*. 1 déc 2006 ;108(12):3637-45.
41. <https://goo.gl/MieXQO> (La page consultée le 18/04/2016).
42. Dominique DOUPA1, Moustapha DJITE, Pape Madieye GUEYE, Moussa SECK, Blaise Felix FAYE, Sidy Mohamed SECK, Fatou DIALLO, Arame NDIAYE, Abdourahmane SAMBA, Fatou CISSE, Alassane DIATTA, Ibrahima DIAGNE et Saliou DIOP. Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar. *Aout 2017*. 11(4):1706-15.
43. Nacoulma EWC, Sakande J, Kafando E, Kpowbié ED, Guissou IP. Profil hématologique et biochimique des drépanocytaires SS et SC en phase stationnaire au Centre Hospitalier National Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou. 2006;4.

44. Diagne I, Ndiaye O, Moreira C, Signate-Sy H, Camara B, Diouf S, et al. Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar (Sénégal). *Archives de Pédiatrie*. 1 janv 2000;7(1):16-24.
45. Mlle. Candéla Falone Moussodji. L'hémoglobine S : Épidémiologie et exploration biologique. Expérience du laboratoire de biochimie de l'HMIMV [Thèse]. [RABAT]: Université Mohammed V; 2015.
46. Mlle OUKASSE Samira. Drépanocytose homozygote chez l'enfant à l'hôpital provincial de Tanger à propos de 10 cas. [Rabat]: Université Mohammed V; 2015.
47. Jr M-B, Sa N-K, Ps G-Z, S N, P S. Effects of age on causes of hospitalization in children suffering from sickle cell disease. *Bull Soc Pathol Exot*. 1 déc 2005;98(5):392-3.
48. M. Dubert, A. Menet, A. Tolo, D. Diallo, S. Diop, S. Belinga, moi. Sanogo, O. Guifo, G. Wamba, X. Jouven, B. Ranque. Association entre l'hyperhémolyse chronique et les complications vasculaires de la drépanocytose en Afrique subsaharienne. *revmed*. déc 2015;36:A95.
49. Mounkaila B, Oumarou Hamido K, Garba M, Abdoulaye Maiga R, AKpona SA, Sanogo I. Hémolyse chronique des sujets drépanocytaires SS et SC en phase stationnaire : étude comparative au centre national de référence de la drépanocytose à Niamey. *Blood*. 1 nov 2005;106(9):3264-7.
50. Sawadogo D, Tolo-Dilkébié A, Sangaré M, Aguéhoundé N, Kassi H, Latte T. Influence of the clinical status on stress reticulocytes, CD 36 and CD 49d of SSFA homozygous sickle cell patients followed in Abidjan. *Advances in hematology*. 2014; 2014:1-6.
51. Madhi F, Kamdem A, Jung C, Carlier-Gonod A, Biscardi S, Busca J et al. Identification of clinical and laboratory parameters associated with the development of acute chest syndrome during Vaso-occlusive episodes in children with sickle cell disease: A preliminary step before assessing specific and early treatment strategies. *Journal of clinical Medicine*. nov 2019;8(11):1839.
52. Usman A Abjah, Jessy T Medugu, Haruna Ayuba Bulama, Idris Abdullahi Nasir, John Kankop Wakbe. Comparative hematological evaluation of sickle cell anemic patients in steady state and during vaso-occlusive crisis at Maiduguri, Nigeria. August 29, 2017. 4(5):51-55.

53. Sommet J, Alberti C, Couque N, Verlhac S, Haouari Z, Mohamed D, et al. Clinical and haematological risk factors for cerebral macrovasculopathy in a sickle cell disease newborn cohort: a prospective study. *British Journal of Haematology*. 2016;172(6):966-77.
54. Bartolucci P, Habibi A, Khellaf M, Roudot-Thoraval F, Melica G, Lascaux A-S, et al. Score predicting acute chest syndrome during vaso-occlusive crises in adult sickle-cell disease patients. *EBioMedicine*. 1 août 2016; 10:305-11.

10 ANNEXE

FICHE D'ENQUETE

Numéro identifiant :

Numéro CRLD :

Sexe : Masculin

Féminin

Age :

Profil phénotypique SS SC sβ⁺ sβ[°]

CVO : OUI NON

Hospitalisation OUI NON

Transfusion lors de la crise : OUI NON

Complications aiguës associées :

Douleurs abdominales Anémie aiguë

STA priapisme aigu

Episodes Infectieux Cholécystite aiguë

Ostéomyélite aiguë AVC

Séquestration splénique aiguë Priapisme intermittent

Douleurs ostéoarticulaires

Complications chroniques associées :

Rétinopathie HTAP

Complications cardiovasculaires Ulcère des jambes

Autres complications associées :

HIV

HBV

HCV

Résultats des paramètres hématologiques :

HGB :g/dl

VGM :fl

CCMH :g/dl

TCMH :Pg

HCT :%

GB :/mm³

GR :/mm³

PLA :/mm³

Réticulocytes en pourcentage :%

Réticulocytes en valeur absolue :/mm³

Rétic <120G/L

Rétic >120G/L

Fiche signalétique

Nom : DIAW

Prénom : Ousmane

Tél : (00223) 79 84 36 48

Email : ousmanediaw557@gmail.com

Titre : Evaluation du taux de réticulocytes au cours des crises vaso-occlusives drépanocytaires au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose.

Année universitaire : 2019-2020

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Pharmacie

RESUME

Introduction et objectifs : La drépanocytose est la première maladie génétique au monde. C'est une maladie génétique autosomale récessive caractérisée par une mutation sur le chromosome 11 du gène de la β -globine conduisant au remplacement de l'acide glutamique par la valine. Les crises vaso-occlusives sont la première cause d'hospitalisation des sujets drépanocytaires. Par ce travail nous avons voulu déceler une possible association entre l'hyper-réticulocytose et la survenue des crises vaso-occlusives.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et transversale analytique portant sur les drépanocytaires suivis au CRLD durant la période du 15 mars au 31 décembre 2010. Les paramètres étudiés sont entre autres : Les données socio-démographiques (âge et sexe) et clinico-biologiques (les complications aiguës et chroniques, L'hémogramme avec les réticulocytes en valeur absolue, le profile électrophorétique de l'Hb).

Résultats : Sur 956 patients inscrits 271 ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de **28,31 ans \pm 11,24** avec une sex-ratio (H/F) de 1,07. Les phénotype SS était les plus représentés avec 60,15% suivi des SC avec

32,1%. La complication aigue la plus fréquente était les douleurs ostéoarticulaires avec 43,91%, les complications chroniques les plus fréquentes étaient l'ONA avec 4,06% suivi de la rétinopathie avec 1,85. Les crises étaient plus élevées chez les formes SS/Sβ° avec un seuil d'association significatif ($p < 0,05$). Les valeurs moyennes d'Hb, d'HCT, et des GR au cours des CVO qui sont **9.0± 2.1g/dl**, **28.0±6.8%**, **3211230.8±911769.7/mm³**, étaient significativement inférieurs aux valeurs à l'état d'équilibre **9.7±2.0**, **30.5±6.9**, **3597659.6±1002512.3** respectivement. Les moyennes de GB et des Rétic lors des CVO respectivement **14955.7±6879.6**, **356978.9±246034.8**, étaient significativement plus élevées aux valeurs à l'état d'équilibre **10986.3±8187.9**, **219937.5±133848.9** respectivement. Parmi les complications aigues, les douleurs ostéoarticulaires étaient les complications fréquemment associées à une hyper-réticulocytose. Parmi les complications chroniques l'ostéonécrose aseptique (ONA) était celle qui est associée à une hyper-réticulose ($p = 0,040$).

Conclusion : Au terme de cette étude nous avons mis en évidence une association statistiquement significatif entre l'hyper-réticulocytose et la survenue des crises vaso-occlusives.

Mots clés : Réticulocytes – Crises vaso-occlusives – Drépanocytose.

Abstract

Introduction and objectives: Sickle cell disease is the first genetic disease in the world. It is an autosomal recessive genetic disorder characterized by a mutation on chromosome 11 of the β -globin gene leading to the replacement of glutamic acid by valine. Vaso-occlusive crises are the leading cause of hospitalization in patients with sickle cell disease. Through this work we wanted to detect a possible association between hyper-reticulocytosis and the onset of vaso-occlusive crises.

Methods: This is a retrospective, descriptive and cross-sectional analytical study on sickle cell disease patients monitored at the CRLD during the period from March 15 to December 31, 2010. The parameters studied are among others: Socio-demographic data (age and sex) and clinico-biological (acute and chronic complications, complete blood count with reticulocytes in absolute value, electrophoretic profile of Hb).

Results: Of 956 patients enrolled, 271 were included in the study. The mean age of the patients was 28.31 years \pm 11.24 with a sex ratio (M / F) of 1.07. The SS phenotypes were the most represented with 60.15% followed by the SCs with 32.1%. The most frequent acute complication was osteoarticular pain with 43.91%, the most frequent chronic complications were ONA with 4.06% followed by retinopathy with 1.85. The crisis was higher in the SS / S β ^o forms with a significant association threshold ($p < 0.05$). The mean values of Hb, HCT, and RBCs during VOC which are respectively 9.0 \pm 2.1g / dl, 28.0 \pm 6.8%, 3211230.8 \pm 911769.7 / mm³, were significantly lower than the values at steady state 9.7 \pm 2.0, 30.5 \pm 6.9, 3597659.6 \pm 1002512.3 respectively. The means of GB and Retic during VOC respectively 14955.7 \pm 6879.6, 356978.9 \pm 246034.8, were significantly higher at the steady-state values 10986.3 \pm 8187.9, 219937.5 \pm 133848.9 respectively ($p < 0.05$). Among the acute complications, osteoarticular pain were the complications frequently associated with hyper-

reticulocytosis. Among the chronic complications aseptic osteonecrosis was that associated with hyper-reticulosis ($p = 0.040$).

Conclusion: At the end of this study, we demonstrated a statistically significant association between hyper-reticulocytosis and the occurrence of vaso-occlusive crises.

Keywords: Reticulocytes - Vaso-occlusive crises - Sickle cell disease.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et Méprisé de mes confrères si j'y Manque.