

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

*EVALUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA  
VASCULOPATHIE DU SYNDROME  
DREPANOCYTAIRE MAJEUR EN AFRIQUE  
SUBSAHARIENNE*

Présentée et soutenue publiquement le 30 janvier 2013

Par Aymeric MENET

**JURY**

**Président :** Monsieur le Professeur ASSEMAN

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur JOUVEN  
Monsieur le Professeur GRAUX  
Monsieur le Professeur ROSE

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur RANQUE

# SOMMAIRE

<b>Introduction .....</b>	<b>12</b>
<b>Synthèse Bibliographique .....</b>	<b>13</b>
A. Rappels sur la drépanocytose.....	13
1. Génétique .....	13
2. Epidémiologie et répartition géographique .....	13
3. Espérance de vie.....	13
4. Physiopathologie de l'atteinte vasculaire dans les SDM.....	14
5. Hypothétique lien entre la physiopathologie de la vasculopathie et l'atteinte clinique .....	19
6. Complications aiguës.....	20
7. Complications chroniques .....	23
B. Vasculopathie centrale et périphérique .....	26
1. Vitesse de l'onde de pouls (VOP) .....	27
2. Analyse de l'onde de pouls : pression centrale et index d'augmentation .....	30
3. Pronostic et retentissement de la modification de rigidité artérielle dans d'autres pathologies .....	33
<b>Matériel et Méthodes.....</b>	<b>34</b>
A. Type d'étude, population, et mode de recrutement.....	34
1. Type d'étude .....	34
2. Population étudiée .....	34
3. Critères de sélection .....	35
4. Mode de recrutement.....	35
5. Organisation pratique de l'étude et répartition des tâches.....	36
6. Taille de l'échantillon .....	36
7. Durée d'étude .....	36
B. Variables recueillies .....	37
1. Données cliniques.....	37
2. Méthode des dosages biologiques .....	38

3. Méthode de détermination de la vasculopathie périphérique et données recueillies : vitesse de l'onde de pouls, pression artérielle centrale, index d'augmentation.....	38
4. Méthode de détermination de la vasculopathie rénale glomérulaire par dosage de la micro albuminurie .....	38
5. Saisie des données.....	39
C. Méthodes statistiques.....	39
D. Aspects éthiques.....	39
<b>Résultats .....</b>	<b>41</b>
A. Statistiques Descriptives .....	41
1. Population.....	41
2. Prevalence des complications.....	51
3. Analyse de la vitesse de l'onde de pouls .....	53
B. Corrélations bi-variées.....	56
1. VOP, index d'augmentation et pression artérielle centrale.....	56
2. Paramètres cardiaques.....	57
C. Comparaison de la VOP entre patients et témoins après ajustement sur les variables possiblement confondantes .....	58
D. Analyse des déterminants de la VOP dans le groupe drépanocytaires .....	59
E. Analyse des facteurs de risque des principales complications chroniques chez les drépanocytaires uniquement.....	60
<b>Discussion .....</b>	<b>61</b>
A. Aspects pratiques de la réalisation d'une étude en Afrique Subsaharienne .....	61
B. Aspects scientifiques.....	63
1. Discussion des résultats.....	63
2. Validité de l'étude .....	68
<b>Conclusion.....</b>	<b>71</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>72</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>73</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>77</b>

A mon Maître et Président de thèse,

**Monsieur le Professeur Philippe ASSEMAN**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
(Cardiologie)

*Vous savez accueillir les remarques du plus jeune des étudiants avec l'approche humble du scientifique passionné.*

*J'espère être inspiré de cette approche humaine et scientifique tout au long de ma carrière.*

*Merci d'avoir accepté de présider ce jury.*

Au Promoteur de cette étude,

**Monsieur le Professeur Xavier JOUVEN**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Directeur de l'Unité INSERM

(Cardiologie)

*Vous avez l'audace de l'originalité, et la fibre de l'investisseur.*

*Je suis très sensible au fait que vous m'ayez accordé toute votre confiance pour la  
réalisation de cette étude.*

*Merci pour tout ce que ce projet a pu nous apporter,  
et merci de me faire l'honneur de votre présence.*

A mon Juge,

**Monsieur le Professeur Christian ROSE**

Professeur des Universités

(Hématologie clinique)

*Vous enseignez l'hématologie avec beaucoup de simplicité et de bon sens.  
Vous avez été disponible lors de la préparation de ce projet pour souligner les points  
cliniques essentiels de la drépanocytose en Afrique subsaharienne.  
Je vous suis très reconnaissant d'accepter de juger ce travail.*

A mon Juge,

**Monsieur le Professeur Pierre GRAUX**

Professeur des Universités

(Cardiologie)

*Vous avez l'âme du Chef de service paternaliste.*

*J'apprécie la simplicité relationnelle que vous entretenez avec l'ensemble des membres de  
l'équipe.*

*Vous connaissez notre goût commun pour la voile, il ne reste plus qu'à démontrer qu'elle  
est un facteur protecteur de la survenue de troubles du rythme.*

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail.*

A ma Directrice de thèse,

**Madame le Docteur Brigitte RANQUE**

Maître de Conférence Universitaire - Praticien Hospitalier

(Médecine interne)

*Tu as eu pour moi la disponibilité d'une mère de famille.*

*Ton soutien scientifique et pratique alors que j'étais au Cameroun a été indispensable à  
l'aboutissement de ce projet.*

*Nous avons partagé une bonne partie des difficultés rencontrées sur le chemin de la  
recherche clinique en Afrique ; le travail en équipe donne du sens à l'investissement.*

*Merci de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce document.*



**A l'équipe Camerounaise,**

Au Pr Samuel KINGUE (Investigateur principal au Cameroun),

*pour le temps passé dans votre bureau du Ministère de la Santé à échanger sur  
l'organisation de l'étude.*

Aux Dr Monny LOBE, Dr Françoise NGO SACK, Dr Jean Claude CHETCHA (de l'Hôpital Central de Yaoundé), Dr David CHELO, Pr Paul KOKI, Dr Angèle PONDY (du Centre Mère Enfant de Yaoundé), Dr Guillaume WAMBA (de l'Hôpital de la CNPS de Yaoundé), Dr Suzanne BELINGA (du Centre Pasteur du Cameroun), Dr Odette GUIFO (de l'Hôpital Laquintinie de Douala), à Alfred ONDOA (Association le Globule Rouge), Joseph NGOME (Association Nationale pour la drépanocytose),

*pour l'investissement de chacun pour que l'accueil et le recrutement des patient  
s'effectuent dans les meilleures conditions.*

A Albert TOUPEN (qui a réalisé une bonne part des inclusions camerounaises),

*pour tes longues heures de travail et pour ton énorme investissement dans ce projet.*

A Samuel NJEM

*Pour ton amitié et ta disponibilité à réparer le Pulsepen.*

A tous les colocataires étudiants et chercheurs de l'IRD de la maison où nous vivions,

*pour les bons moments passés à danser, à palabrer, à manger le poisson braisé.*

A nos amis Camerounais, à Appolonie, Louis-Armand, Ghislaine, Aurélie, Christian, aux étudiants du ballet universitaire, à Mado,

*pour nous avoir accueillis comme votre famille tout au long de l'année.*

A Martine,

*Merci de nous avoir accueilli dans ton pays et de nous avoir fait découvrir ta région natale.*

A tous les internes de cardiologie, à Franck ZOUNA et Jérôme BOOMBHI,

*pour les heures passées à interpréter des ECG et les bons moments à Kribi.*

A Joseph FONDOP (Neurochirurgien, Président de l'Association Medjowe),

*pour toutes les discussions sur le développement du Cameroun et les moments agréables  
que nous avons pu partager.*

A nos amis de coopération de l'Association DCC,

*pour tous les week-end à parcourir ce fabuleux pays et les longues heures de discussion sur  
nos attentes et nos expériences.*

A Camille et Hugues.

*En plus de tout le reste, vos paroles ont su me faire trouver l'énergie nécessaire à faire  
aboutir ce projet.*

A Christine et Xavier,

*pour les confitures, les fèves de cacao, les fêtes et nos fiançailles dans votre contrée reculée.*

### **A l'équipe du Sénégal,**

Au Pr Bara DIOP (Investigateur principal au Sénégal),

*pour votre accueil, votre efficacité et votre gentillesse.*

Aux Pr Saliou DIOP, Dr Blaise FAYE (Directeur du CNTS, le centre de recrutement), Pr Ibrahima DIAGNE (Service de pédiatrie de l'Hôpital de Fann), aux Cardiologues de l'Hôpital de Fann, à l'Association des drépanocytaires du Sénégal.

*Vous avez accueilli ce travail avec l'attrait du scientifique ; la mise en place de l'étude s'en est trouvée facilitée.*

A Gaëlle LEUGUEN.

*Merci pour les bons moments passés à traverser Dakar pour démêler les nœuds de l'organisation de CADRE au Sénégal.*

A mes hôtes et grands-parents Sénégalais.

*Je vous remercie de m'avoir offert la chance de découvrir Dakar en vivant dans l'ambiance d'une famille Sénégalaise.*

### **A l'équipe du Mali,**

Au Pr Dapa A. DIALLO (Directeur du Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose),

*pour les montagnes que vous déplacez pour faire évoluer la prise en charge des drépanocytaires.*

Aux Dr Aldiouma GUINDO (CRLD) , Pr Mamadou DIARRA (Centre de cardiologie à l'Hôpital gynéco-obstétrique), Pr DIALLO (Directeur des laboratoires Biomérieux),

*pour la rigueur scientifique que vous avez montrée à traiter ce projet.*

A Cheick Oumar DIAKITE et Youssouf TRAORE,

*pour les beaux paysages du Mali que vous m'avez fait découvrir et pour les heures passées à recruter les patients.*

A Eric ZOUNA.

*Une chambre d'hôtel ne remplacera jamais la chaleur d'un deux pièces au centre de la cité universitaire du point G de Bamako, ainsi que la vie étudiante qui l'entoure.*

*Merci de tout cœur de m'avoir accueilli chez toi.*

### **A l'équipe du Gabon,**

Aux Dr Jean-Paul GONZALEZ et Dr Luc SICA (Directeur du laboratoire dédié à la drépanocytose de Libreville).

*Merci d'avoir accepté d'accueillir l'étude CADRE.*

Aux Pr Simon ATEGBO et Dr Jean BIE,

*pour le local que vous avez mis à notre disposition afin de pouvoir inclure les patients.*

A Eli COCHISE et Sonya ZANG EDOU,

*pour le travail de recrutement que vous avez effectué.*

A Ambassadeur.

*Tu m'as accueilli dans la chambre d'étudiant que vous partagiez déjà.*

*Merci de m'avoir fait découvrir la vie étudiante et l'église nouvelle « Jésus Christ fait des miracles ».*

### **A l'équipe de Côte d'Ivoire,**

Au Pr Ibrahima SANOGO (Directeur du CHU de Treichville),

*pour l'accueil à bras ouverts que votre service d'hématologie m'a offert.*

Aux Pr Gustave KOFFI (Service d'hématologie du CHU de Yopougon), Dr Valérie GBONON (Laboratoire Biomédical), Pr Jean-Baptiste ANJOUAN, Pr KRAMOH, Dr Roland N'GUETTA (Institut de cardiologie d'Abidjan)

*pour l'intérêt que vous avez porté à ce projet et l'investissement nécessaire à sa mise en place.*

A Kouakou BOIDY et Ismaël KAMARA, à tous les externes et internes du service d'hématologie du CHU de Yopougon.

*Vous m'avez accueilli comme un frère, vous m'avez fait partager des moments familiaux qui resteront gravés ; j'espère de tout cœur avoir l'occasion de vous accueillir à mon tour.*

### **A l'équipe Parisienne,**

Au Pr Pierre BOUTOUYRIE (Hôpital Européen Georges Pompidou),

*pour votre disponibilité à toute épreuve quand il s'agit de vasculopathie et de vitesse de l'onde de pouls.*

*Je vous remercie de vos conseils qui m'ont été indispensables.*

Au Dr Pierre-Luis THARAUX,

*pour avoir relu et corrigé le projet de recherche.*

*Merci pour ton soutien, tes conseils et ton optimisme.*

Au Pr Gérald SIMONNEAU,

*pour m'avoir écouté et proposé de l'aide pour la réalisation de CADRE ; nos chemins ont divergé mais la porte est ouverte à la réalisation d'autres projets.*

A Hélène et à p'tit Didier,

*pour toutes les choses qu'il nous reste à découvrir.*

A mes parents,

*pour tout ce que vous nous avez transmis.*

A Guillaume, Charlotte, Delphine, Pedro et leur grande famille,

*pour votre disponibilité sans faille.*

A Françoise, Roger, Marguerite, Jean, mes grands-parents.

A la famille d'Hélène, ma belle-famille,

*aux heures d'avion dédiées à cette thèse.*

A Etienne et Marie-Thérèse, mes parents d'adoption.

A ma famille élargie.

A tous mes amis et nos anciens coloc',

*parce que vous apportez du sens à la vie.*

Au caillou dans la chaussure,

*parce que jouer sur les places de Prague me manque.*

A tous les nouveau-nés venus et à venir,

*pour conjurer les pleurs.*

A tous mes co-internes, à Nima, JB, Marc,

*on se sera quand même bien marré.*

Aux adeptes du Summertisme.

*je suis d'accord, cette étude colle à la définition.*

Aux Bois-Blancs, notre quartier d'adoption.

# INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique qui touche 25 à 30 millions d'individus dans le monde, dont la moitié en Afrique subsaharienne. Elle se définit par la présence à l'état homozygote d'une hémoglobine S anormale.

D'autres types de drépanocytoses se définissent par la présence d'autres mutations de la sous unité  $\beta$  de l'hémoglobine, entraînant la formation d'hémoglobine SC ou S $\beta$ thalassémie.

Les complications chroniques grèvent la mortalité des patients à l'âge adulte. La physiopathologie de cette atteinte multi viscérale chronique est comprise comme étant un l'association de micro-occlusions capillaires itératives et d'une vasculopathie secondaire à une dysfonction endothéliale.

Cependant, il existe une réelle carence dans l'évaluation de l'épidémiologie clinique de l'atteinte cardiovasculaire en Afrique subsaharienne.

Devant cet enjeu majeur de santé publique, la connaissance de cette population est un premier pas indispensable à l'élaboration d'une politique de santé adaptée.

C'est de ce constat qu'est née l'étude épidémiologique CADRE « Cœur Artère et DRépanocytose », qui a pour objectif la description par des investigations simples et reproductibles de l'atteinte cardiaque, vasculaire périphérique et rénale. Sa réalisation passe par la mise en lien des principaux centres de suivi de patients drépanocytaires d'Afrique subsaharienne francophone.

La vasculopathie a été étudiée par le biais de la vitesse de l'onde de pouls, celle de la vasculopathie rénale par la microalbuminurie et l'atteinte cardiaque par l'échographie cardiaque.

# SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

## A. RAPPELS SUR LA DREPANOCYTOSE

### 1. GENETIQUE

La drépanocytose est caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale S à l'état homozygote. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive. La substitution GAG>GTG du 6<sup>ème</sup> codon du gène de la sous unité  $\beta$  de la globine aboutie à la formation d'hémoglobine S (HbS). Ce gène est situé sur le bras court du chromosome 11.

Cette hémoglobine anormale polymérise dans des conditions d'hypoxie entraînant des phénomènes vaso-occlusifs et une anémie hémolytique.

D'autres types de drépanocytoses se définissent par la présence d'une mutation S associée à une autre mutation de la sous unité  $\beta$  globine (entraînant la formation d'une hémoglobine anormale C) ou à une  $S\beta$ thalassémie (absence totale ou partielle de la sous unité  $\beta$  et donc de l'hémoglobine A0).

### 2. EPIDEMIOLOGIE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Cette maladie, découverte il y a tout juste un siècle, touche 3/1000 naissances (soit 300 000 naissances) par an dans le monde, et plus de 1% des naissances en Afrique selon les dernières données de l'OMS de 2003. La grande majorité des patients affectés en Afrique se trouvent en Afrique subsaharienne (Cf. Annexe 1).<sup>1</sup>

162 pays sont concernés par les dysglobulinémies, et ces 162 pays concernent 89% des naissances dans le monde. 7% des femmes enceintes dans le monde sont porteuses d'une anomalie de l'hémoglobine à l'état hétérozygote.<sup>1</sup>

Les dysglobulinémies au sens large (drépanocytose et thalassémie) sont responsables de 3,4% des décès avant l'âge de 5 ans.<sup>1</sup>

### 3. ESPERANCE DE VIE

#### a) Dans les pays occidentaux

En 1994, l'espérance de vie dans les pays industrialisés était de 42 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes chez les patients homozygotes SS, et de 60 ans pour les hommes et 68 ans pour les femmes chez les patients SC.<sup>2</sup>

Les facteurs prédictifs de mortalité précoce chez les drépanocytaires de plus de 20 ans étaient la présence d'une hémoglobine fœtale inférieure à 8,6%, la survenue d'un syndrome thoracique aigu, l'insuffisance rénale, un nombre de globules blancs supérieur à 15000, la survenue de crises vaso occlusives, d'une anémie aiguë (>30%) et de douleurs de plus de 2 heures.<sup>2</sup>

Les décès survenaient dans 18% des cas dans un contexte de défaillance viscérale (surtout rénale), tandis que 33% n'avaient pas présenté de défaillance d'organe mais sont décédés dans un contexte de crise (78% avaient une douleur ou syndrome douloureux thoracique, 22% avaient un AVC).<sup>2</sup>

#### b) En Afrique subsaharienne

Les données concernant l'espérance de vie sont maigres, notamment à cause du manque de dépistage de cette pathologie à la naissance. Certains pédiatres camerounais estimaient que la médiane de survie des patients drépanocytaires homozygotes au Cameroun était de 5 ans.

Une étude montre que la mortalité au Sénégal chez 108 patients de plus de 20 ans (27 ans en moyenne) était de 4,6% sur un suivi de 5 ans dans un centre permettant un suivi rapproché.<sup>3</sup>

#### 4. *PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE VASCULAIRE DANS LES SDM*

Ce paragraphe est destiné à tenter de détailler les différents mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine des complications.

Le *primummovens* de la drépanocytose est une polymérisation de l'hémoglobine S en condition d'hypoxie entraînant la falciformation des globules rouges. Ce phénomène est responsable :

- d'une vaso-occlusion ;
- d'une hémolyse avec diminution de la durée de vie des globules rouges,
- d'une dysfonction endothéliale, conséquence de ces deux premiers.

#### a) La vaso-occlusion

L'obstruction de la microcirculation est instinctivement comprise comme étant un blocage mécanique des drépanocytes au niveau le plus étroit de la circulation sanguine : les capillaires.

Cette obstruction pré capillaire joue probablement un rôle dans l'occlusion de la microcirculation<sup>4</sup>. Cependant, il existe également un phénomène d'adhésion des globules rouges et des leucocytes à l'endothélium, principalement au niveau des veinules de la microcirculation.

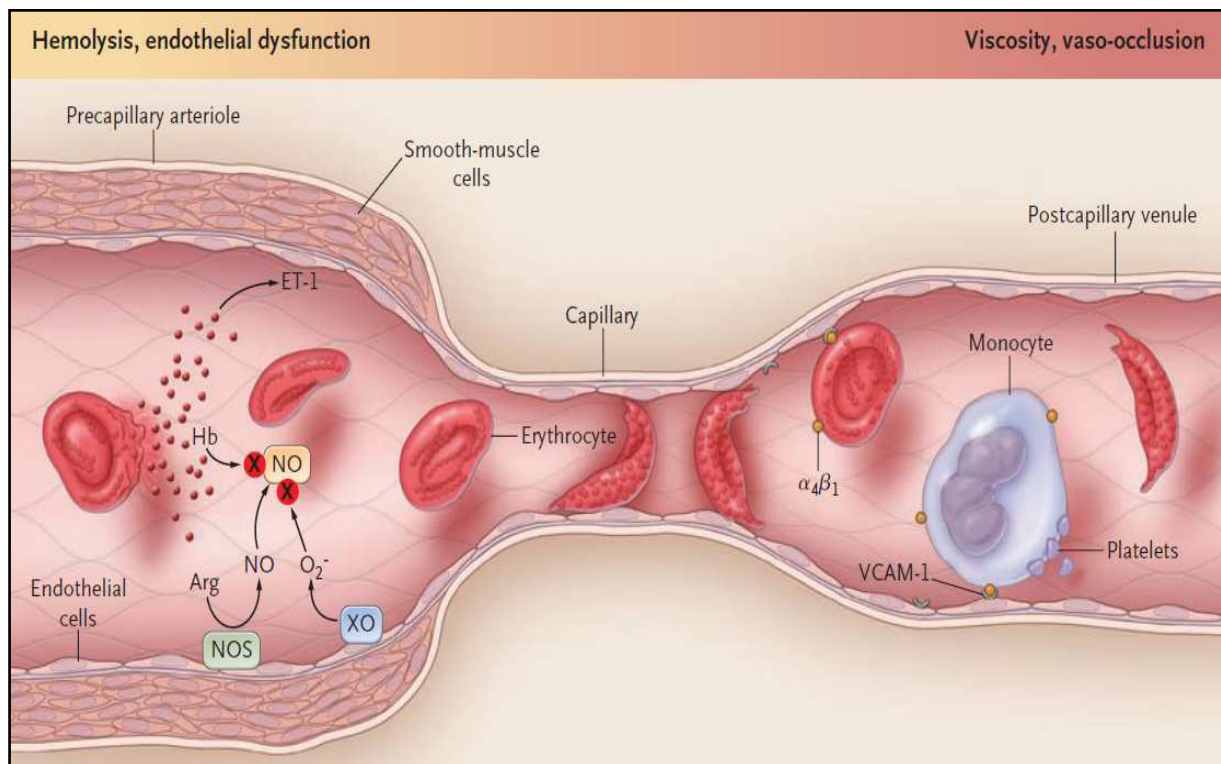
En effet, il a été mis en évidence sur un modèle de souris transgéniques drépanocytaires que l'hypoxémie et les agents inflammatoires (tels que le « tumor necrosis factor  $\alpha$  » ou les lipopolysaccharides) augmentent l'adhésion des globules rouges et des leucocytes à l'endothélium dans les veinules.<sup>5-8</sup> Ce modèle montre que les cycles d'ischémie/reperfusion, associés à l'hémolyse intra vasculaire, sont responsables d'un stress oxydatif qui active les oxydases vasculaires,<sup>9-11</sup> et crée un stress inflammatoire qui se caractérise par l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, la production de cytokines et une hyperleucocytose.<sup>7,12-15</sup>

L'adhésion des globules rouges à l'endothélium a été également démontrée chez les patients drépanocytaires. Plusieurs molécules ont été incriminées dans ce phénomène : VCAM-1,  $\alpha_4\beta_1$ , Lu/BCAM, ICAM-4.<sup>16</sup>

La succession de périodes d'hypoxie et de reperfusion aboutit pendant les phases de reperfusion à la production de substances oxydantes (notamment  $O_2^-$  et  $H_2O_2$ ).

L'endothélium vasculaire est la principale cible du traumatisme de reperfusion avec une activation et un dysfonctionnement induit de l'endothélium.

S'y ajoute une altération de la réponse inflammatoire (veinules post-capillaires).



**Figure 1. Hémolyse, dysfonction endothéliale et vaso-occlusion dans la drépanocytose.**  
*Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease, NEJM, 2008*



## b) L'hémolyse

Les globules rouges malades ont une durée de vie diminuée et relarguent l'hémoglobine libre dans le plasma.

Il existe un mécanisme complexe biochimique et cellulaire qui nettoie et désintoxique cette hémoglobine libre par l'intermédiaire d'une liaison à l'haptoglobine.<sup>17</sup> Dans la drépanocytose, ce mécanisme est dépassé, même en situation stable, par saturation de l'haptoglobine.<sup>18,19</sup>

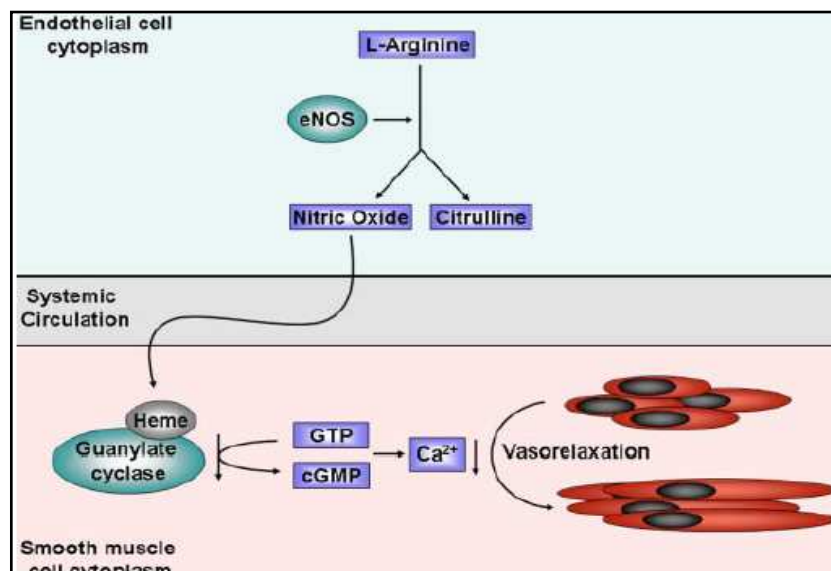
Il existe 4 conséquences à la présence d'hémoglobine libre dans le plasma :

- baisse de la biodisponibilité plasmatique du NO, qui est la conséquence la plus importante ;
- stress oxydant lié au fer libre, la surcharge en fer et l'hème ;
- augmentation de l'activation plaquettaire par l'hémoglobine libre ;
- augmentation de la production d'endothéline 1 qui est un facteur vasoconstricteur.

### (1) Baisse de biodisponibilité du NO

Le monoxyde d'azote est produit pas les cellules endothéliales et a une puissante action vasodilatatrice.

Dans la drépanocytose, l'hémolyse libère de l'hémoglobine libre, qui est un puissant capteur de NO. Cette captation génère une inhibition de l'activité du NO entraînant une dysfonction endothéliale et une résistance au NO.<sup>19,26</sup>



**Figure 2. Fabrication du NO à partir de l'arginine et de la NO synthase et l'effet du NO sur le muscle lisse.**

La L-Arginine est convertie en NO et en citrulline par l'action de la NO synthase. Le NO diffuse alors au muscle lisse et se lie avec l'hème et la guanylatecyclase, permettant de transformer le cGMP en GMP. La concentration intracellulaire de calcium diminue et le muscle lisse se relâche.

L' autre mécanisme qui aboutit à une diminution de la biodisponibilité du NO est la diminution de l'arginine plasmatique, qui est le substrat nécessaire à la synthèse de NO.<sup>27</sup> En effet, l'hémolyse crée également un relargage d'arginase, enzyme qui métabolise l'arginine plasmatique en ornithine.

Les 4 rôles du NO sont en conséquence altérés :

- vasodilatation : la régulation du tonus vasculaire est le rôle principal du NO. Il agit sur les cellules musculaires lisses comme puissant vasodilatateur. Il est synthétisé à partir d'un acide aminé (la L-Arginine) par une réaction d'oxydation. L'enzyme eNOS sert à catalyser cette réaction en présence de plusieurs cofacteurs tels que l'hème et la tétrahydrobioptérine. Le NO diffuse à travers les membranes cellulaires et se lie à l'hème et la guanylate cyclase. Ceci aboutit à la production de cGMP, qui diminue la contraction des cellules musculaires lisses en réduisant la concentration intracellulaire de calcium libre ;
- inhibition des plaquettes et de l'activation de la coagulation plasmatique : puisque le NO est un puissant inhibiteur de l'activation plaquettaire, la diminution du NO et de l'arginine (cofacteur de sa synthèse) chez le drépanocytaire facilite l'activation plaquettaire ;<sup>28</sup>
- inhibition des molécules d'adhésion entre les cellules et l'endothélium et entre les cellules entre elles et les sélectines ;
- effet antioxydant : diminution des ions super oxydes par l'intermédiaire du captage radical-radical.<sup>29-33</sup>

A ce jour, la vasculopathie du drépanocytaire a été principalement reliée à la baisse de la biodisponibilité du NO.<sup>34</sup>

### (2) *Stress oxydant*

L'hème, le fer et l'oxygène, composants de l'hémoglobine libre, ont des effets inflammatoires et oxydatifs.<sup>35</sup> L'hémoglobine libre génère également des produits réactifs à l'oxygène telles que les radicaux hydroxylés et superoxydes.<sup>36,37</sup>

Dans la drépanocytose, le stress oxydatif et l'hémolyse sont 2 facteurs majeurs contribuant à la consommation et à l'inactivation du NO.

### (3) *Coagulation plasmatique*

En plus de l'effet pro coagulant lié à la diminution de la biodisponibilité du NO et de l'arginine, l'hémolyse est en elle-même responsable de la formation de microvésicules de globules rouges qui contiennent de la phosphatidylserine, un activateur du facteur tissulaire.<sup>38,39</sup> Il existe une corrélation entre le taux d'hémolyse et le niveau de facteurs pro coagulants dans le sang.<sup>39-41</sup>

Les microparticules et l'hémoglobine plasmatique augmentent particulièrement chez les drépanocytaires aspléniques (asplénie fonctionnelle ou splénectomie chirurgicale). L'état d'hypercoagulabilité est donc potentiellement majoré par l'asplénie.<sup>39</sup>

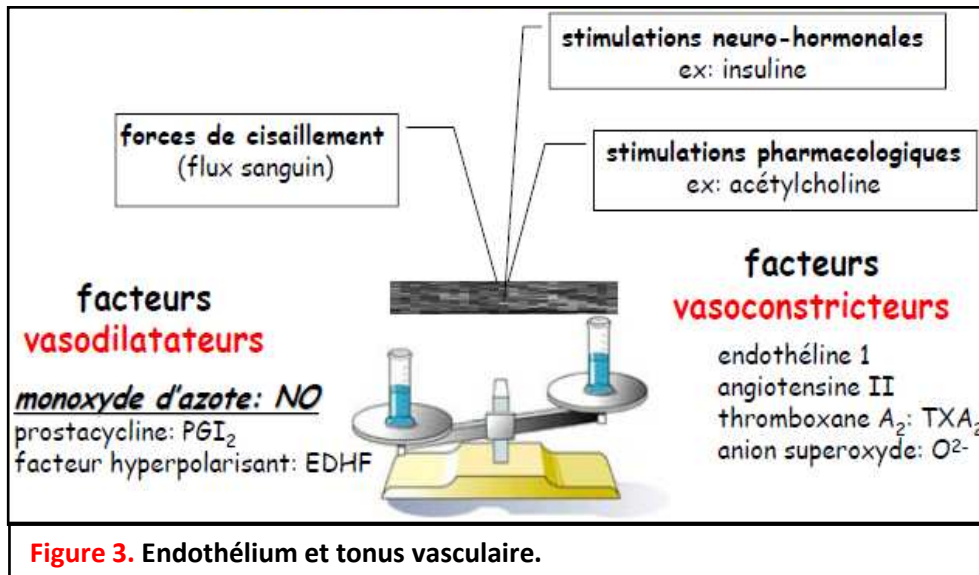
### c) La dysfonction endothéliale

Les mécanismes qui aboutissent à une dysfonction endothéliale dans la drépanocytose sont d'une part la baisse de la biodisponibilité du NO et d'autre part le stress oxydant secondaire à l'hémolyse et aux phénomènes d'ischémie reperfusion. Ces phénomènes créant eux-mêmes des lésions endothéliales mécaniques.

L'endothélium vasculaire tapisse la face interne des vaisseaux. Il est constitué d'une couche monocellulaire dont la surface pourrait recouvrir 2 terrains de football (100x75m) et dont la masse serait d'environ 1,5kg.

Véritable organe, il présente 4 fonctions principales qui participent à l'homéostasie circulatoire :

- le tonus vasculaire. L'endothélium libère des facteurs vasodilatateurs ou vasoconstricteurs sous l'influence des forces de cisaillement liées au flux sanguin (shear stress) et des stimulations neuro-hormonales. La balance de ces facteurs pour un endothélium sain est en faveur de la vasodilatation.<sup>33</sup>

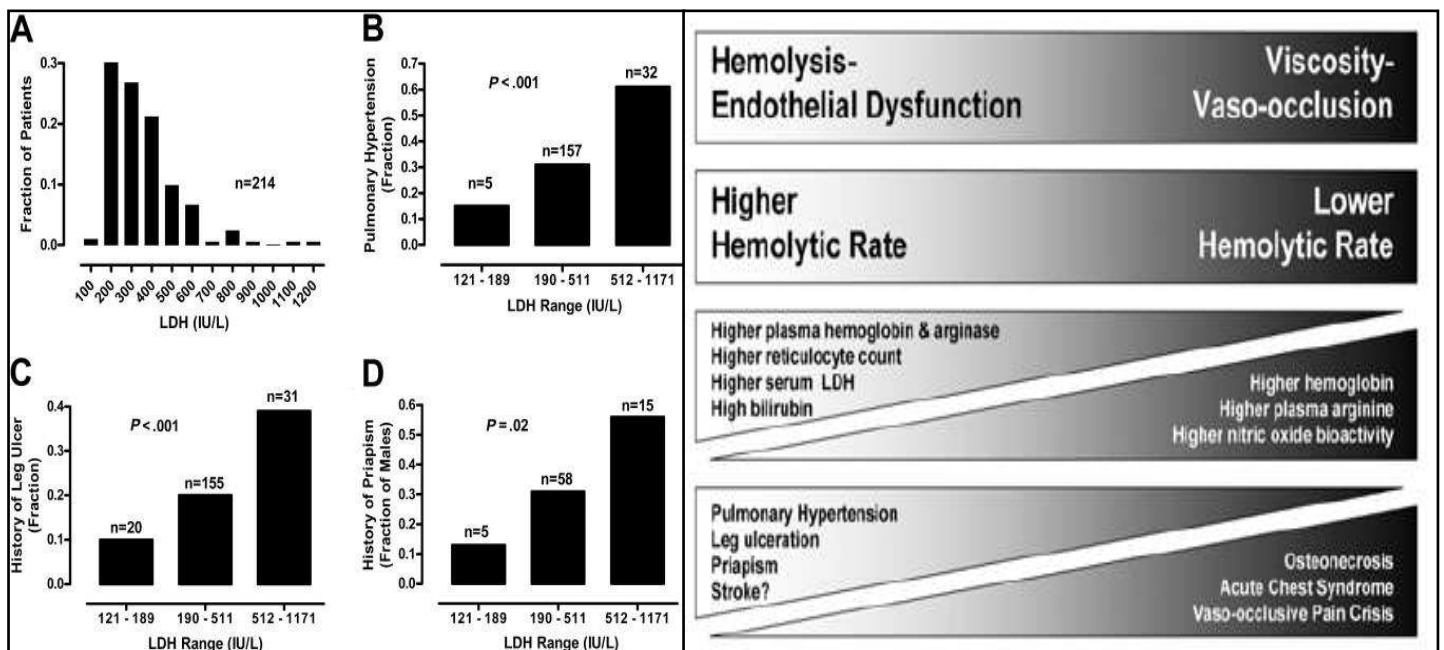


- l'hémostase en libérant des facteurs thrombolytiques (tPA ...)
- l'inflammation en libérant des promoteurs tels que l'O<sub>2</sub>, le TNF $\alpha$  ou des inhibiteurs tels que le NO ;
- la croissance et la prolifération cellulaire en libérant des promoteurs tels que l'O<sub>2</sub>, l'angiotensine 2, ou des inhibiteurs tels que le NO.

En maladie cardiovasculaire, la dysfonction endothéliale coronaire (par défaut de vasodilatation) est un facteur prédictif d'évènement cardiovasculaire à long terme.<sup>42</sup>

En 1995, Anderson met en évidence une corrélation entre atteinte coronarienne et humérale permettant d'envisager l'exploration humérale comme un reflet de l'atteinte coronarienne et plus globalement systémique.<sup>43,44</sup>

L'exploration de la dysfonction endothéliale peut être expérimentale (ex : anneau d'aorte) ou clinique (ex : artère humérale). C'est la pierre angulaire de la maladie athéromateuse.



**Figure 4. Mécanisme hypothétique des sous-phénotypes cliniques de la drépanocytose.**

Il a été montré par Kato et al. sur 213 patients Drépanocytaires qu'il existe un lien fort entre le taux d'hémolyse et certaines complications (ulcères de jambe, Priapisme, hypertension pulmonaire); la fréquence des complications est représenté par la hauteur des barres verticales, les 3 barres représentent les groupes par taux d'hémolyse croissant.

L'hypothèse a alors été émise que les complications peuvent être divisées en deux groupes de mécanismes distincts mais toujours interdépendants: Les Ulcères, le priapisme, l'hypertension pulmonaire, la mort subite, les AVC avec un taux bas d'hémoglobine et un taux élevé d'hémolyse avec une dysfonction endothéliale forte. Les crises vaso-occlusives, le syndrome thoracique aigu, l'ostéonécrose ou la rétinopathie vasculaire sont associés avec un plus haut niveau de globules blancs et d'hémoglobine. Ils seraient plus facilement le résultat d'une vaso-occlusion des capillaires ou des veinules post-capillaires par des drépanocytes ou des leucocytes, le

*Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical.*

##### 5. HYPOTHETIQUE LIEN ENTRE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA VASCULOPATHIE ET L'ATTEINTE CLINIQUE

Certains auteurs tentent de relier la physiopathologie de la vasculopathie avec les complications cliniques et différencient deux phénotypes vasculaires de drépanocytaires<sup>34,45</sup> :

- le profil « visqueux vaso-occlusif » ;
- le profil hémolytique associé à une dysfonction endothéliale marquée.

###### a) Phénotype visqueux vaso-occlusif

Ce sous-type représente les manifestations les plus classiques de la drépanocytose : la crise vaso-occlusive et le syndrome thoracique aigu.

Ces complications sont associées à un taux de base élevé de cellules sanguines, un taux élevé d'hémoglobine et un taux bas d'hémoglobine fœtale.

Les complications sont, pour la plupart, la conséquence d'une obstruction de la microcirculation par les drépanocytes caractérisée par des lésions d'ischémie reperfusion, d'adhésion cellulaire, d'infarcissement et de lésions inflammatoires.

#### b) Phénotype hémolyse-dysfonction endothéliale

C'est le phénotype qui partage le plus de points communs avec d'autres anémies hémolytiques et qui se complique d'hypertension pulmonaire et systémique, de priapisme, d'ulcères cutanés, de morts subites et possiblement d'accidents vasculaires cérébraux.

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme intracellulaire relarguée lors d'une hémolyse, au même titre que l'hémoglobine et l'arginase. Elle représente un bon marqueur de l'hémolyse intravasculaire et de la biodisponibilité du NO, facteur associé à la mortalité et utile pour différencier les deux phénotypes de vasculopathie.<sup>46</sup>

L'élévation de la vitesse de l'insuffisance tricuspide à plus de 3m/s qui objective une pression systolique pulmonaire supérieure à 40mmHg a été très bien reliée au taux d'hémolyse et aux autres anémies hémolytiques.

Les patients présentant une d'hémolyse moindre, tels que les phénotypes SC et SBéta+, ou présentant un taux élevé d'hémoglobine F, sont à moindre risque de priapisme. Les AVC et l'hypertension pulmonaire ont plusieurs facteurs de risque communs : antécédent d'AVC, hypertension systémique, saturation en oxygène basse et anémie sévère. Les deux ont des lésions histologiques artérielles : lésions endothéliales, fibrose et thrombose in situ.

L'association entre les ulcères cutanés, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'hémolyse est retrouvée de manière très significative par l'étude récente de Simonneau et coll..<sup>47</sup>

Cependant il n'est pas mis en évidence dans cette étude de lien entre hypertension pulmonaire et priapisme.

## 6. *COMPLICATIONS AIGUES*

L'évolution de la maladie est émaillée par des complications aiguës qui surviennent tout au long de la maladie et des complications chroniques survenant surtout après l'âge de 10 ans.

### a) La Crise Vaso-Occlusive (CVO)

Il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente et la première cause d'hospitalisation. Elle se manifeste par l'apparition soudaine de douleurs articulaires ou osseuses très intenses, dépassant les possibilités thérapeutiques de ville. L'os est la cible privilégiée des CVO. Durant les crises, tous les os et/ou articulations de l'organisme peuvent être atteints. Chez l'adulte, les os longs, les vertèbres, les côtes et le sternum sont les plus souvent touchés. Si la crise atteint les épiphyses, on peut observer des douleurs et un épanchement articulaire réactionnel le plus souvent mécanique.

Elle peut évoluer vers le syndrome thoracique aigu et être révélatrice d'une pathologie sous-jacente, et nécessite donc une prise en charge diagnostique et symptomatique rapide.

La physiopathologie s'explique par l'apparition d'une situation favorable à la falciformation qui réalise une ischémie très douloureuse localisée à un territoire. Il s'agit d'une composante vaso-occlusive prédominante. En ce qui concerne les douleurs osseuses, l'ischémie/reperfusion se situe au niveau de la moelle osseuse et du périoste et entraîne des lésions cellulaires, un infarctissement, de la nécrose tissulaire, un œdème et une inflammation. Les manifestations cliniques de ces atteintes de la microcirculation sont des douleurs explosives avec un syndrome inflammatoire souvent associé à de la fièvre. Parfois s'y associent des nécroses de moelle, des embolies pulmonaires graisseuses (moelle nécrotique) et des embolies d'éléments cellulaires.<sup>2,48,49</sup>

### b) Le syndrome thoracique aigu

Il est défini par l'association d'un infiltrat pulmonaire radiologique nouveau, apparu 24 à 48h après un ou plusieurs symptômes suivants : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique ou anomalie auscultatoire.<sup>50</sup>

Les mécanismes physiopathologiques du syndrome thoracique aigu sont complexes et intriqués : vaso-occlusion et infarctus pulmonaire, hypoventilation alvéolaire, thrombose in situ, infection, embolie graisseuse.<sup>45</sup>

### c) L'anémie mal tolérée

Chez les patients drépanocytaires, l'hémoglobine de base est comprise entre 7 et 9g/dL avec une bonne tolérance au repos. Elle est plus élevée chez les patients SC et Sβ+.

L'aggravation aiguë de l'anémie est définie par une baisse supérieure à 2g/dL par rapport aux valeurs de base (les taux de base pouvant varier de +/-1g/dL).

Les mécanismes de cette aggravation sont multiples :

- si la réticulocytose reste élevée : il faut penser à une accentuation de l'hémolyse (accident transfusionnel, accès palustre, anémie hémolytique auto-immune, crise vaso-occlusive), à un syndrome hémorragique ou à une séquestration splénique ou hépatique ;

- si la réticulocytose est basse : il faut penser en premier lieu à un syndrome inflammatoire, à une insuffisance rénale glomérulaire (protéinurie) ou tubulaire (acidose), à un syndrome carenciel (folates, fer), à une infection à parvovirus B19, à une toxicité médicamenteuse (hydroxycarbamine) ou à une nécrose médullaire.<sup>50</sup>

#### d) Les AVC

Ils surviennent principalement dans l'enfance et concernent 10 à 15% des patients homozygotes.

Les AVC sont ischémiques dans 75% des cas et hémorragiques dans les autres cas. Ils surviennent surtout entre 5 et 10 ans (37%), mais 20% surviennent avant 5 ans, 29% de 10 à 15 ans et 14% de 15 à 19 ans.

Les symptômes cliniques les plus fréquents sont l'hémiplégie, l'aphasie ou la dysphasie, avec ou sans convulsions. Dans 25% des cas, l'AVC est associé à une crise vaso-occlusive ou à de la fièvre. La plupart (62,5%) récupèrent complètement sur le plan moteur, mais les séquelles cognitives sont pratiquement constantes et s'accroissent avec le temps du fait des difficultés d'acquisition.

En l'absence de traitement, l'AVC récidive dans 67% des cas dans les 12 à 24 mois suivant le premier épisode. Les transfusions au long cours réduisent ce risque à 10%.<sup>51</sup>

La physiopathologie de la vasculopathie cérébrale est principalement caractérisée par une atteinte macro vasculaire sous forme de dépôts, réalisant une sténose progressive des artères de la base du crâne touchant surtout le système de carotidien. Ces sténoses peuvent être objectivées par une augmentation de la vitesse du flux en doppler trans crânien. Elles sont accompagnées par le développement d'un réseau de collatérales, notamment au niveau des vaisseaux lenticulo-striés, réalisant l'aspect de moyamoya décrit en artériographie, qui expose secondairement au risque d'hémorragie.

L'infarctus peut être lié à une interruption du flux sanguin, mais aussi à une chute importante du débit sanguin cérébral local responsable d'une hypoxie tissulaire, et parfois à la mobilisation d'embolies.

Dans 30% des cas environ, il n'existe pas de lésion des gros troncs artériels et on invoque un mécanisme touchant les petits vaisseaux avec troubles hémodynamiques. La fonction d'autorégulation du flux cérébral est perturbée et une aggravation brutale de l'anémie, une chute tensionnelle ou une hypoxie peuvent provoquer une hypo perfusion diffuse ou focale, aggravée par des phénomènes de ralentissement du flux et d'obstruction de la lumière des petits vaisseaux par effet sludge.<sup>52</sup>

Classiquement, les AVC cliniques sont liés à la vasculopathie des gros troncs artériels, tandis que les AVC silencieux sont secondaires à l'atteinte des artères pénétrantes. L'hémolyse, la dysfonction endothéliale, l'adhérence des drépanocytes à l'endothélium sont autant de mécanismes physiopathologiques supposés de l'AVC.<sup>53</sup>

#### e) Les complications infectieuses

Il existe une asplénie fonctionnelle (surtout chez l'enfant jeune), responsable d'une sensibilité aux infections bactériennes à germes encapsulés (pneumocoque, haemophilus) ou aux salmonelles.

Les cholécystites en angiocholites sont également fréquentes du fait de l'augmentation des lithiases dans l'hémolyse chronique.

Même si les sujets hétérozygotes AS et AC sont connus pour avoir une mortalité réduite en cas de paludisme à *P.Falciparum* avant l'âge de 5 ans, chez les patients présentant un syndrome drépanocytaire majeur, le paludisme est une des premières causes de mortalité par anémie aiguë et défaillance multi viscérale.<sup>50</sup>

### 7. COMPLICATIONS CHRONIQUES

#### a) Les atteintes ostéo-articulaires

L'ostéo-nécrose aseptique épiphysaire touche principalement la tête fémorale, mais aussi la tête humérale ou autres articulations. Elle touche 15 à 40% des adultes. Elle nécessite le plus souvent un remplacement prothétique à 5 ans.

La physiopathologie relève principalement d'un mécanisme vaso-occlusif.

L'os drépanocytaire est le siège de micro nécroses qui peuvent favoriser la greffe bactérienne. Le staphylococcus aureus et les salmonelles sont les germes les plus souvent en cause.<sup>50</sup>

#### b) Les ulcères cutanés

Il s'agit d'une complication très invalidante et fréquente. Ils sont plus communs chez les formes homozygotes SS. Ils sont le plus souvent péri-malléolaire. Le taux de récurrence est élevé. Il en existe de deux types :

- les ulcères de taille réduite, cicatrisant en quelques semaines ;
- les ulcères « malins » de grande taille, pouvant persister plusieurs années.

Les transfusions sanguines peuvent favoriser la guérison.<sup>54</sup>

L'hydroxycarbamine peut favoriser les ulcères.<sup>50</sup>

La physiopathologie de la formation d'un ulcère est décrite comme multifactorielle, même si certains lui donnent un profil hémolyse-dysfonction endothéliale prédominant ; vaso-occlusion par thrombose et blocage de la microcirculation entraînant une ischémie avec des phénomènes d'ischémie reperfusion. Les dommages de la paroi vasculaire entraînent une fuite vasculaire de fluide, de macromolécules, de cellules inflammatoires et de fibrine, formant une manchette autour des petits vaisseaux. Toutes ces anomalies aboutissent à une aggravation de l'ischémie et aux ulcères cutanés.<sup>54</sup>



### c) Le priapisme

Complication fréquente de la drépanocytose (6% des enfants et 42% des adultes)<sup>50</sup>, le priapisme se manifeste selon deux modes :

- priapisme intermittent, spontanément résolutif en moins d'une heure ;
- priapisme aigu, se prolongeant plus d'une heure.

Sa prise en charge est urgente et doit être protocolée, puisque le priapisme peut conduire à une impuissance irréversible par ischémie puis sclérose des corps caverneux.

La physiopathologie est traditionnellement décrite comme étant l'association d'une congestion veineuse et d'une augmentation de la viscosité sanguine secondaire à la formation d'hématies falciformes qui viennent obstruer les vaisseaux péniens.

Cependant, les données récentes suggèrent que d'autres facteurs tels que l'inflammation, l'adhésion cellulaire, le métabolisme du NO, la vasomotricité et la coagulation jouent un rôle dans la physiopathologie du priapisme.<sup>55-57</sup> Il existe un défaut de contrôle de l'érection au niveau moléculaire, notamment en ce qui concerne le signal aberrant du NO et le signal de transduction PDE 5, l'adénosine, le RhoA/Rho-kinase.<sup>58</sup> Ces données concordent avec le profil hémolytique des patients atteints de priapisme. L'érection en elle-même favorise l'hypoxie et la falciformation. Ce mécanisme altère les corps caverneux et l'endothélium vasculaire, créant une réaction inflammatoire responsable à long terme d'une fibrose.

### d) L'atteinte rénale

Chez l'enfant drépanocytaire, il existe une hyper filtration glomérulaire dès l'enfance, avec une augmentation de la clairance de la créatinine.<sup>59</sup>

La survenue d'une néphropathie chez les patients drépanocytaires homozygotes est fréquente : 40% des patients âgés de 40 ans présentent une protéinurie, et 5 à 18% sont au stade de l'insuffisance rénale qui peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale. La fréquence augmente avec l'âge.<sup>50</sup>

Dans une population comprenant des adultes et des adolescents, la fréquence de la protéinurie de plus d'une croix à la bandelette urinaire a été évaluée à 26%.<sup>60</sup>

La réalisation d'une bandelette urinaire est recommandée en France tous les ans à partir de l'âge adulte. L'administration d'IEC diminue de la protéinurie.<sup>60</sup> Elle est plus fréquente chez les sujets SS que dans les autres phénotypes.

L'étude histologique des lésions rénales retrouve une hypertrophie glomérulaire et une glomérulosclérose segmentaire et focale. Il n'existe pas d'atteinte auto immune. Il peut exister une atteinte tubulaire. La physiopathologie reste mal connue.

Sur les modèles animaux, on retrouve une hypertension intra glomérulaire aboutissant à une destruction des néphrons. Cette hypertension est atténuée par des agents diminuant la vasoconstriction de l'artère glomérulaire efférente.

L'efficacité des IEC suggère donc que l'hypertension capillaire glomérulaire est un facteur de la néphropathie drépanocytaire.<sup>61</sup>

e) Les complications pulmonaires chroniques

Ils comprennent les troubles ventilatoires essentiellement restrictifs, les anomalies de transfert alvéolo-capillaire et l'hypertension pulmonaire.

f) L'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)

La définition internationale de l'HTAP est une Pression Artérielle Pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 26mmHg en conditions hémodynamiques de repos. Si elle est primitive (ni le poumon, ni le cœur gauche ne sont en cause), elle est associée dans la population générale à une morbi-mortalité élevée.

Il a été démontré à plusieurs reprises que 30% de la population drépanocytaire a une vitesse de régurgitation au niveau de la fuite tricuspide supérieure à 2,5m/s, soit une Pression Artérielle Pulmonaire systolique (PAPs) entre 25 et 45mmHg.<sup>47,62</sup>

En 2004, une étude montre qu'une vitesse de régurgitation supérieure à 2,5m/s est fortement corrélée à la mortalité, avec un taux de mortalité à 30 mois de plus de 15%.<sup>62</sup>

En 2011, une étude montre, en effectuant un cathétérisme cardiaque droit à chacun des patients ayant une vitesse de régurgitation supérieure à 2,5m/s, que seuls 6% des patients ont une réelle hypertension pulmonaire, et que cette hypertension pulmonaire est pré capillaire dans 42% des cas. Elle est liée à un hyper débit dans 12% des cas et est post capillaire (secondaire à une insuffisance cardiaque gauche) dans 46% des cas.

La physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire pré capillaire est décrite comme étant multifactorielle. Ces processus incluent probablement l'hémolyse (causant le dysfonctionnement endothélial et un stress oxydatif), l'hypoxémie chronique, le thrombo-embolisme chronique, la maladie chronique du foie, et l'asplénie.

Pour certains, les patients atteints d'hypertension pulmonaire présentent un phénotype hémolyse-dysfonction endothéliale prédominant.<sup>63</sup>

g) Les atteintes cardiaques

La tension artérielle est plus basse que dans la population générale, surtout pour la population homozygote.<sup>64</sup>

La morphologie cardiaque est celle d'un cœur anémique : toutes les cavités sont dilatées mais la fonction systolique est préservée. Il existe fréquemment une dysfonction diastolique (15-20% des patients) , mais la dysfonction systolique est très rare.<sup>65,66</sup>

Les patients drépanocytaires peuvent présenter une ischémie myocardique qui est principalement liée à une atteinte de la microcirculation, et mise en évidence par une scintigraphie cardiaque ou une IRM.<sup>67-69</sup> A la différence de l'atteinte du système artériel carotide, les lésions coronaires macroscopiques sont rares.

Il existe une fibrose myocardique responsable de phénomènes rythmiques mal connus.

#### h) Les atteintes ophtalmologiques

L'atteinte ophtalmologique touche particulièrement les patients drépanocytaires SC et S $\beta$ +(35 à 40% contre 15 à 20% des adultes SS).

L'atteinte oculaire concerne essentiellement la rétine et est liée à une occlusion vasculaire périphérique. Elle entraîne des complications telles que la néo vascularisation, les hémorragies intra vitréenne, le décollement de rétine.

### B. VASCULOPATHIE CENTRALE ET PERIPHERIQUE

Nous connaissons maintenant l'existence d'une atteinte vasculaire au niveau de la microcirculation avec une dysfonction endothéliale.

Nous allons nous attacher à comprendre l'atteinte des gros troncs artériels et l'effet de la baisse de biodisponibilité du NO sur le tonus et la rigidité artérielle à l'étage macro vasculaire.

Cette atteinte a déjà été étudiée sur des petits effectifs par plusieurs équipes. Cependant, les résultats sont discordants<sup>70-72</sup> :

- il a été démontré sur un modèle animal non drépanocytaire que cette vasoconstriction liée à un défaut de NO est responsable d'une augmentation de la rigidité artérielle mise en évidence par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls<sup>73</sup> ;
- en 2004, une équipe montre sur un petit échantillon de patients que la rigidité artérielle mesurée par la vitesse de l'onde de pouls ainsi que l'onde de réflexion sont diminuées chez les drépanocytaires, par rapport à des témoins sains<sup>70</sup> ;
- une équipe chinoise retrouve une dysfonction endothéliale et une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls chez des patients  $\beta$ thalassémiques majeur<sup>72</sup> ;
- et en 2006, une équipe Grecque évalue la fonction endothéliale et la rigidité artérielle locale par une autre méthode échographique et retrouve une augmentation de la rigidité artérielle aortique ainsi qu'une dysfonction endothéliale par diminution de production de NO (défaut de vasodilatation de l'artère brachiale après occlusion de cette artère) tandis que les cellules musculaires lisses ne sont elles-mêmes pas touchées puisque l'administration d'un vasodilatateur à action directe sur les cellules musculaires lisses (dérivé nitré) entraîne la même vasodilatation chez les patients drépanocytaires et les témoins<sup>71</sup> ;
- enfin, une équipe Française d'Angers retrouve une rigidité artérielle globale et de l'intima-média augmentée par méthode échographique chez 49 patients drépanocytaires en comparaison à 47 sujets contrôles notamment chez les patients ayant présenté un AVC<sup>74</sup>.

Dans ce contexte, il semblait nécessaire de réaliser sur une population plus large l'étude de la vasculopathie, ce que nous avons choisi de faire par un moyen simple et reproductible : la vitesse et l'analyse de la forme de l'onde de pouls, qui est considérée comme un très bon marqueur de la rigidité artérielle, chez des patients athéromateux non drépanocytaires.<sup>75</sup>

## 1. VITESSE DE L'ONDE DE POULS (VOP)

### a) Principes d'hémodynamique vasculaire

La vitesse de l'onde de pouls est un paramètre qui évalue le degré de rigidité artérielle et les propriétés viscoélastiques des gros troncs artériels.

En effet, l'onde de pouls se propage à une vitesse inversement proportionnelle à la distensibilité de la paroi (une onde se propage plus vite dans un tuyau en plastique que dans un tuyau en caoutchouc).

La vélocité de l'onde de pouls (VOP) est variable le long de l'arbre artériel (4 à 5 m/s dans l'aorte, 8 à 9 m/s dans les artèresiliaques) qui dépend de la compliance du segment artériel considéré.

Plusieurs modèles mathématiques permettent une approximation correcte de la VOP:

Equation de Bramwell-Hill : 
$$VOP = \sqrt{\frac{V \, dP}{\rho \, dVx}}$$

où  $\rho$  est la densité du sang,  $V$  le volume sanguin et  $dP/dV$  est l'inverse de la compliance.

Pour simplifier, la VOP est donc directement dépendante de la densité sanguine et de la compliance qui est dictée par les propriétés viscoélastiques du vaisseau.

Elle dépend également de la fréquence cardiaque ; plus la fréquence cardiaque est élevée plus la vitesse de l'onde de pouls est élevée.

### b) Propriétés visco-élastiques artérielles

Les propriétés viscoélastiques des gros troncs artériels sont directement dépendantes du rapport entre les composantes de la paroi artérielle : l'élastine, le collagène et la musculature lisse.

On peut écrire pour l'aorte :

$$\text{Propriété viscoélastique de l'aorte} = \frac{\text{Fibres élastiques}}{\text{Fibres de collagène}}$$

Les deux principales conditions modifiant les propriétés viscoélastiques sont :

- le **vieillessement** dans lequel il existe une **perte des fibres élastiques** ;
- l'**HTA** qui cause une **augmentation des fibres de collagène**.

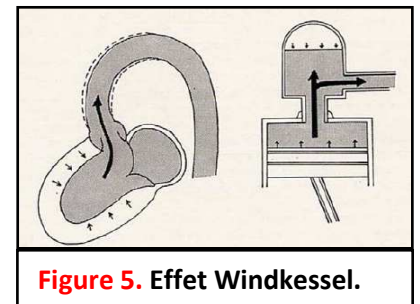
D'autres phénomènes tels que **l'athérosclérose** ou l'inflammation de la paroi artérielle modifient les propriétés viscoélastiques.

L'athérosclérose, par l'intermédiaire des calcifications répandues peuvent déterminer un certain degré de rigidité vasculaire mais il faut bien distinguer la rigidité artérielle de l'athérosclérose qui ne sont pas synonymes.

Dans la drépanocytose, les propriétés fibro-élastiques de la paroi artérielle sont mal connues.

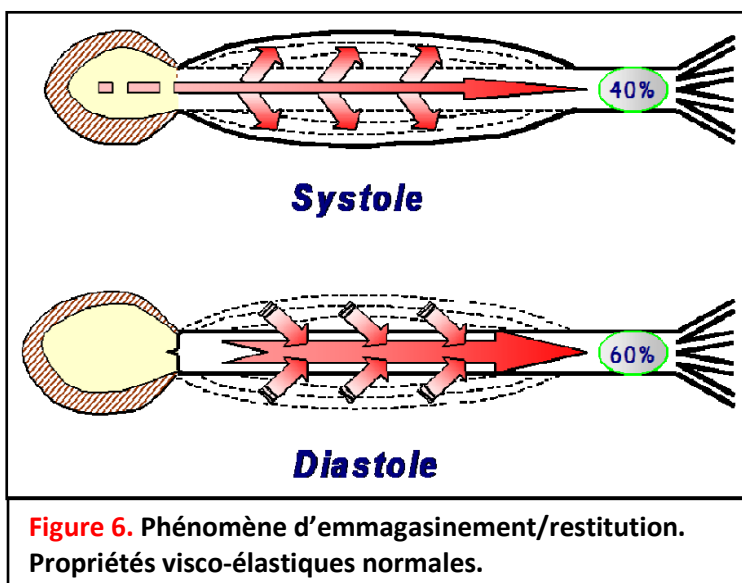
Des études sur de jeunes patients drépanocytaires et thalassémiques ont montré la présence de lésions dégénératives des limitantes élastiques et de l'adventice avec un amincissement du muscle lisse, des dépôts secondaires de calcium et des formations anévrysmales.<sup>76</sup>

Le rôle des grosses artères est de convertir le régime rythmique, intermittent, généré par la pompe cardiaque en un régime continu à la périphérie du système vasculaire. C'est l'effet Windkessel.

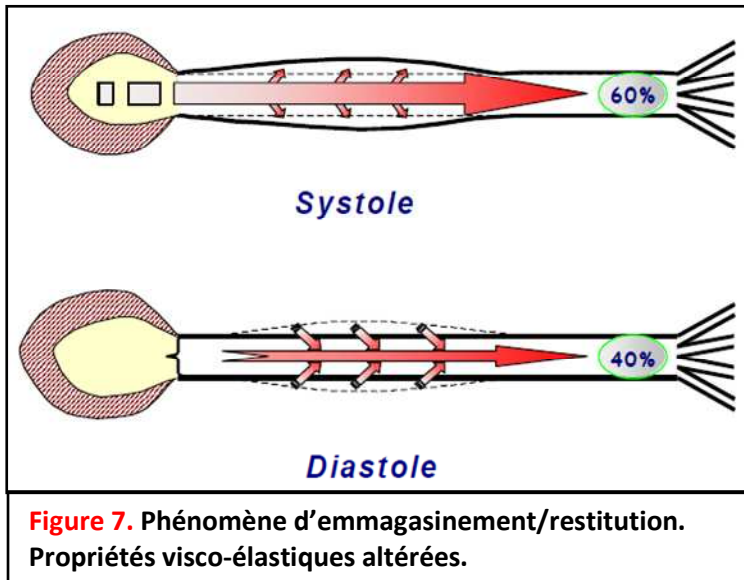


**Figure 5. Effet Windkessel.**

L'effet Windkessel (Wind = air et Kessel = citerne) était utilisé, à titre d'exemple, au début du siècle passé par les pompiers. Ils utilisaient une pompe dotée d'une activité rythmique, mais, cependant, cet appareil était en mesure de fournir un flux continu d'eau pour éteindre les incendies. Dans la phase de compression, seulement une partie de l'eau est poussée vers l'extérieur, le reste étant stocké dans une chambre fermée remplie d'air. Ici l'air est donc comprimé, et dans la phase de décompression de la pompe, c'est l'air qui va pousser l'eau à l'extérieur. Le résultat est l'expulsion d'un flux d'eau continu.



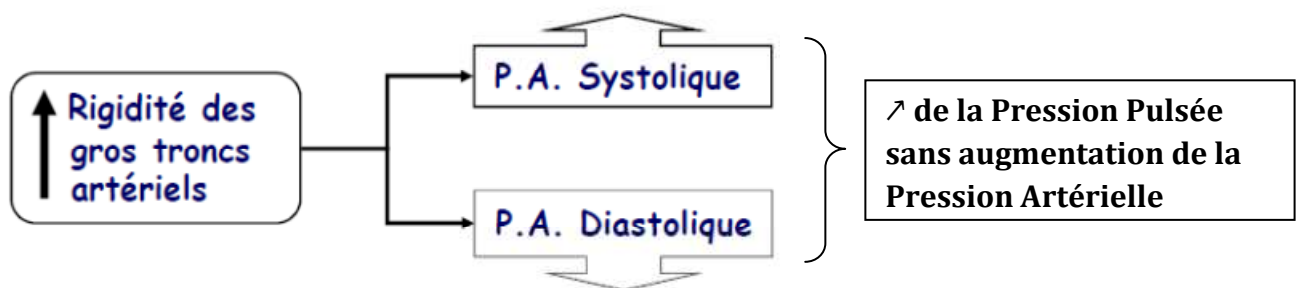
En condition de normalité (c'est-à-dire quand les propriétés viscoélastiques sont bien préservées), dans la phase systolique moins de 40% du sang seulement est poussé à la périphérie, et plus de 60% est stocké dans l'aorte et dans les gros troncs artériels. Dans la phase diastolique, après la fermeture des valvules aortiques, l'aorte qui a été «remplie» et « gonflée comme un ballon » pendant la phase systolique tend à revenir à la condition de tension de repos, en déterminant donc une poussée propulsive vers la périphérie.<sup>77</sup>



Les modifications des propriétés viscoélastiques des artères causent une condition de rigidité vasculaire et une réduction de la distensibilité de l'aorte et des gros troncs artériels. Dans ces conditions, seulement 40% du sang est stocké par l'aorte pendant la systole et rendu pendant la diastole, alors que plus de 60% du sang est poussé directement à la périphérie.

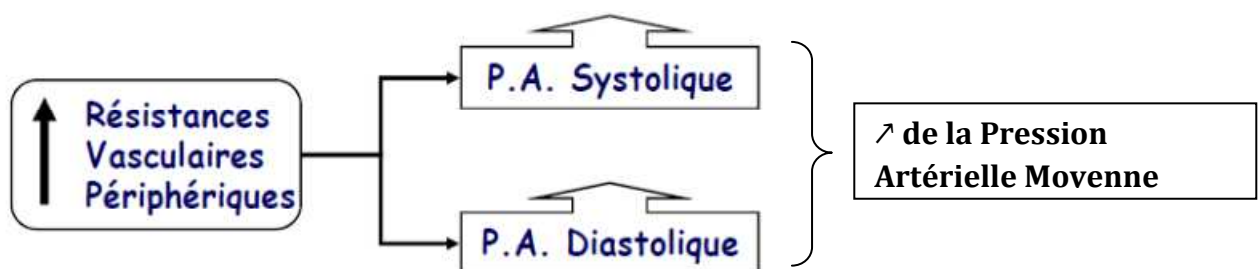
Le résultat d'une augmentation de la rigidité artérielle sur la pression artérielle sera :

- l'augmentation de la pression artérielle systolique ;
- la diminution de la pression diastolique ;
- l'augmentation de la pression pulsée ou pression différentielle ( différence entre la systolique et la diastolique).



Tandis qu'une augmentation des résistances vasculaires périphériques aura comme résultat :

- l'augmentation de la pression artérielle systolique, moyenne et diastolique ;
- pas de modification de la pression pulsée.

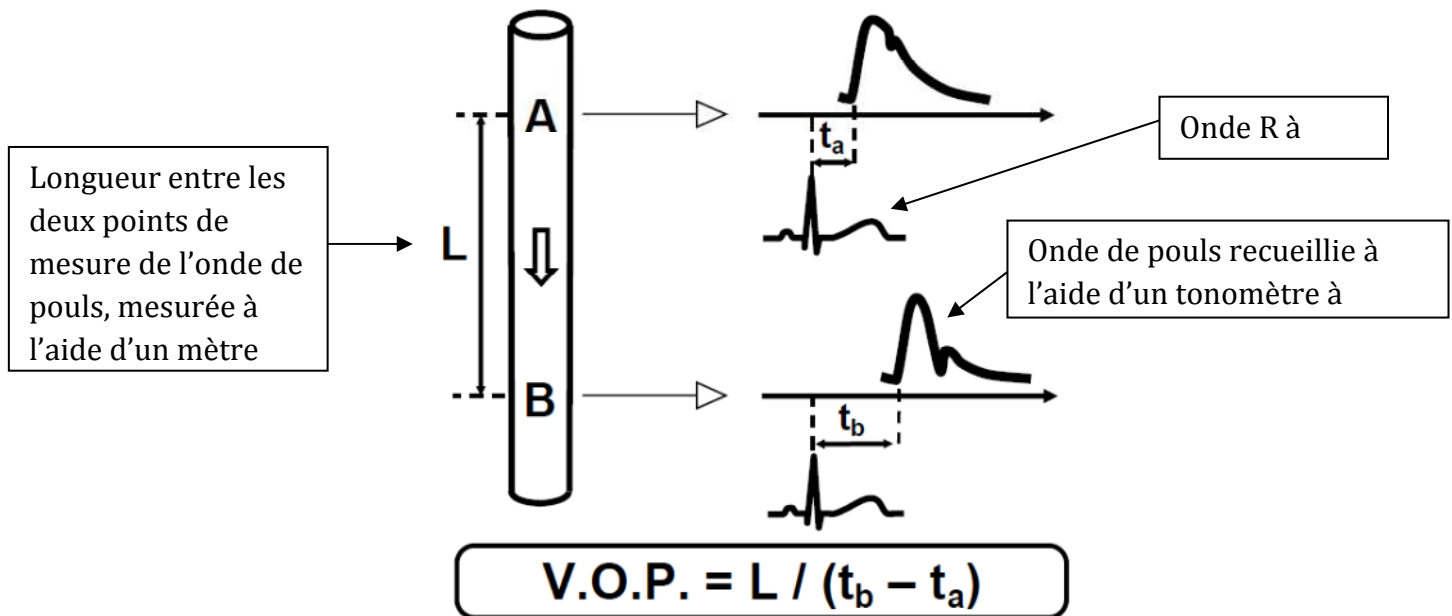


### c) Réalisation pratique et analyse

En pratique, on mesure donc la distance entre deux points de l'arbre artériel et on établit le délai de propagation de l'onde entre ces deux points afin d'obtenir une vitesse :

$$\text{Vitesse de l'onde de pouls} = \frac{\text{Distance entre deux points de l'arbre artériel}}{\text{Temps de propagation entre les deux points}}$$

Pour mesurer le temps de propagation de manière précise, plusieurs méthodes sont possibles mais la méthode la plus employée consiste à utiliser l'électrocardiogramme comme point de départ de l'onde de pouls puis à recueillir l'onde de pouls à l'aide d'un tonomètre à aplanation à deux endroits différents de l'arbre artériel ; permettant de recueillir ici le temps de propagation du cœur au point A puis du cœur au point B. Il ne reste plus qu'à soustraire  $t_a$  de  $t_b$  pour obtenir le temps de propagation entre les deux points.



La vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale est considérée comme le gold standard pour mesurer le degré de distensibilité artérielle.

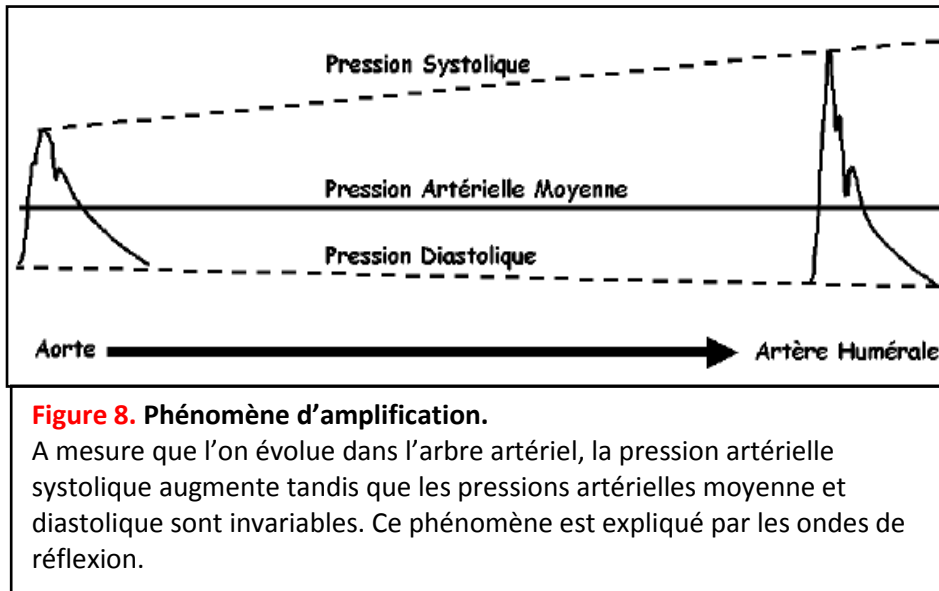
Pour la mesurer il faut donc positionner le tonomètre à aplanation au niveau de la carotide et au niveau de la fémorale.

## 2. ANALYSE DE L'ONDE DE POULS : PRESSION CENTRALE ET INDEX D'AUGMENTATION

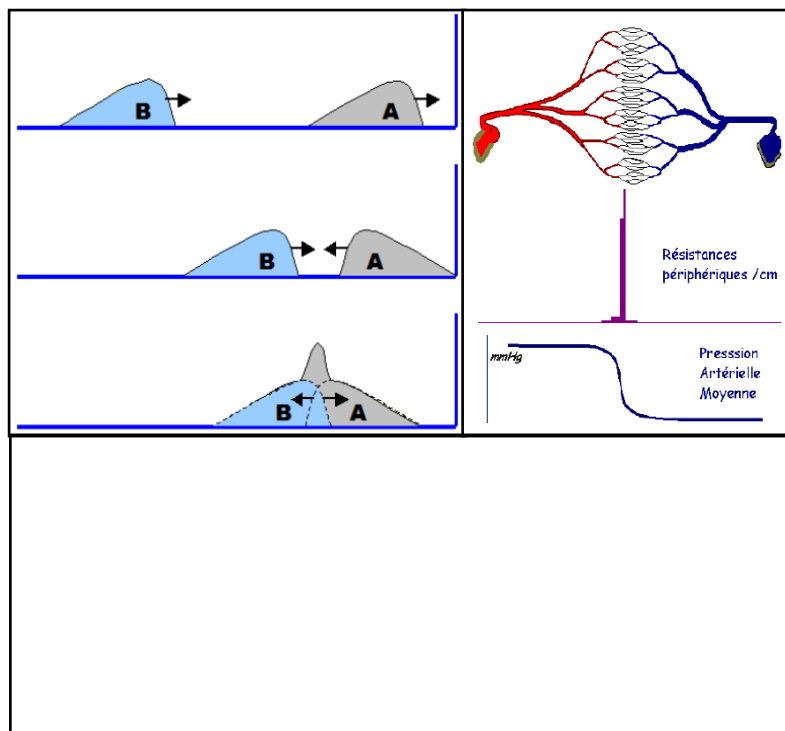
La pression artérielle centrale est la pression qui règne dans les gros troncs artériels (aorte et carotide). Elle reflète la pression perçue par les organes cibles tels que le cœur, le cerveau et les reins.

Cependant la **pression artérielle centrale n'est pas égale à la pression mesurée à l'artère brachiale**. Sa supériorité a été démontrée pour le pronostic cardiovasculaire par rapport à la mesure brachiale<sup>78,79</sup>.

La différence entre la pression artérielle centrale et la pression artérielle périphérique est liée au **phénomène d'amplification** : la pression systolique augmente du centre à la périphérie de l'arbre artériel. Les pressions artérielles moyenne et diastolique ne changent pas.

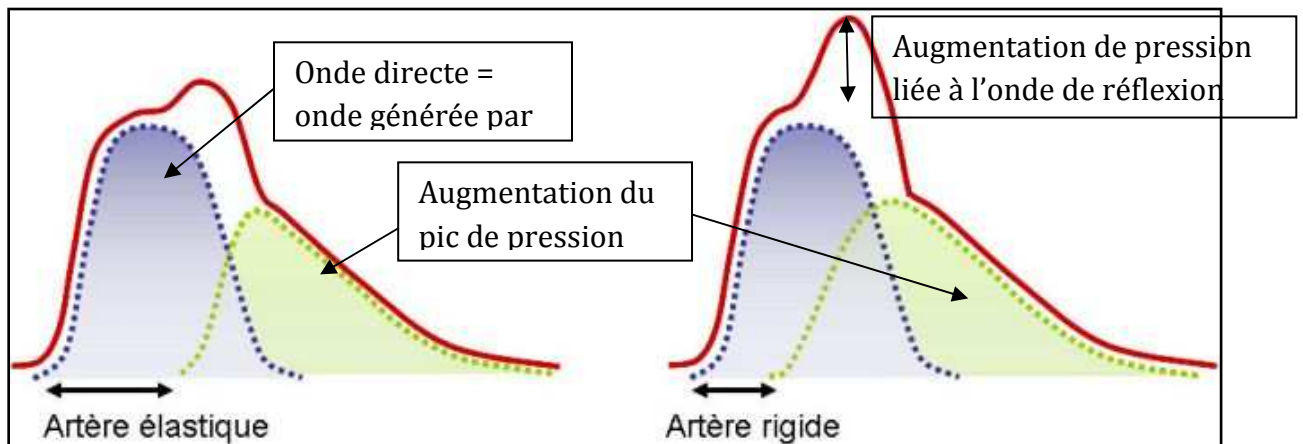


Ce phénomène est lié à la présence d'une onde de réflexion. En effet, tandis que le ventricule gauche se contracte et crée l'onde de pouls directe, cette onde de pouls se propage jusqu'à la périphérie où elle rencontre une forte résistance (bifurcations, artérioles et capillaires), ce qui fait chuter la pression artérielle et crée une onde de réflexion qui se propage dans le sens rétrograde (de la périphérie vers le cœur), c'est l'onde réfléchie.





Bientôt cette onde réfléchie rencontre l'onde directe pour former l'onde de pouls que nous enregistrons. Et plus les artères sont rigides, plus la propagation de l'onde de pouls sera rapide, plus l'onde réfléchie reviendra rapidement et se sommera à l'onde directe.



**Figure 10.** Décomposition de l'onde de pouls (en rouge) en deux ondes. Onde de pouls directe ou antérograde (en bleu), onde de pouls réfléchie ou rétrograde (en vert).

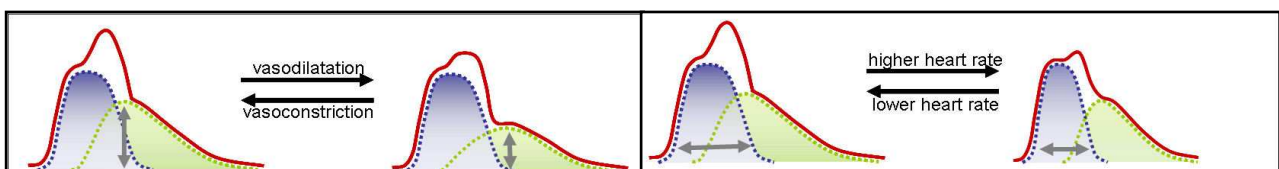
**L'index d'augmentation** est l'augmentation en % de l'amplitude de pression générée par l'onde de réflexion. Plus l'onde réfléchie et directe se superposent, plus l'augmentation de pression sera importante.

En périphérie, ces deux ondes se superposent forcément d'où l'augmentation de la pression systolique en périphérie. Au niveau de l'aorte, elles se superposent d'autant plus que les artères sont rigides puisque l'onde de réflexion revient plus vite.

Pour mesurer la pression artérielle centrale et l'index d'augmentation, l'idéal est une mesure avec un cathéter de pression directement dans la crosse aortique. En pratique clinique, une mesure non invasive au niveau de la carotide est une excellente approximation. En effet la carotide étant très proche de la crosse aortique, l'onde de pouls y est quasiment identique<sup>80</sup>.

La rigidité n'est pas le seul paramètre influençant la forme de l'onde de pouls.

Le tonus vasculaire (vasodilatation ou vasoconstriction périphérique) influe sur l'amplitude de l'onde de réflexion et la fréquence cardiaque sur la durée relative des ondes directe et réfléchie.

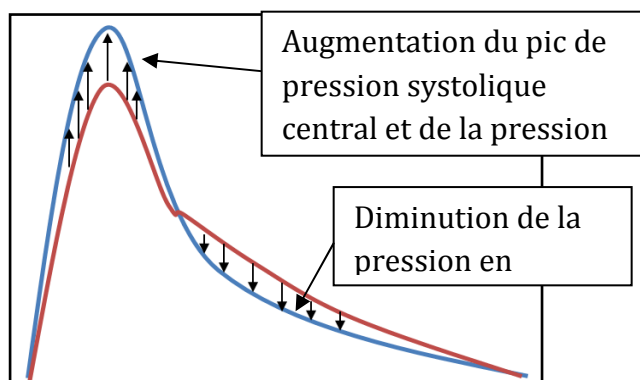


**Figure 11.** Effets du tonus vasculaire et de la fréquence cardiaque sur les composantes de l'onde de pouls.

Le tonus vasculaire influe sur l'amplitude de l'onde de réflexion. La fréquence cardiaque influe sur la durée des ondes directe et réfléchie.

### 3. PRONOSTIC ET RETENTISSEMENT DE LA MODIFICATION DE RIGIDITE ARTERIELLE DANS D'AUTRES PATHOLOGIES

Comme nous l'avons vu plus haut, le manque d'élasticité artérielle est responsable d'un défaut d'amortissement de l'éjection ventriculaire gauche par l'effet Windkessel ainsi que d'une onde de réflexion précoce. Il s'ensuit une augmentation du pic de pression systolique central ainsi qu'une diminution de la pression centrale en diastole.



**Figure 12.** Modification de la courbe de pression artérielle avec l'augmentation de rigidité artérielle.

Table 4 Availability, prognostic value and cost of some markers of organ damage (scored from 0 to 4 pluses)

Markers	CV predictive value	Availability	Cost
Electrocardiography	++	++++	+
Echocardiography	+++	+++	++
Carotid Intima-Media Thickness	+++	+++	++
Arterial stiffness (Pulse wave velocity)	+++	+	++
Arkte-brachial index	++	++	+
Coronary calcium content	+	+	++++
Cardiac/Vascular tissue composition	?	+	++
Circulatory collagen markers	?	+	++
Endothelial dysfunction	++	+	+++
Cerebral lacunae/White matter lesions	?	++	++++
Est. Glomerular Filtration Rate or Creatinine Clearance	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

**Figure 13.** Valeur pronostique de plusieurs marqueurs cardio-vasculaires. *Recommandations européenne sur l'HTA, 2007.*

Ces fluctuations de la pression artérielle sont transmises aux organes cibles (cerveau, rein, cœur) et augmentent le stress cyclique de la paroi artérielle.

Tous ces éléments permettent de comprendre que la mesure de la pression artérielle centrale soit supérieure à la pression artérielle brachiale dans la prédiction d'évènements cardiovasculaires.

Par ailleurs, la mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale est un facteur de risque indépendant de la morbidité cardio-vasculaire ainsi que des évènements coronariens et des accidents vasculaires cérébraux chez les patients tout venant et hypertendus.<sup>75</sup>

# MATERIEL ET METHODES

## A. TYPE D'ETUDE, POPULATION, ET MODE DE RECRUTEMENT

### 1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude multicentrique et multinationale de type cohorte prospective de patients drépanocytaires adultes et enfants et de témoins sains (comprenant des membres de la famille).

### 2. POPULATION ETUDIEE

#### a) Population

La population étudiée est issue de 5 pays d'Afrique sub-saharienne : le Cameroun, le Sénégal, la côte d'Ivoire, le Mali, le Gabon.

Dans cette thèse, l'ensemble des données ne sera pas colligé pour des questions pratiques puisqu'à cette date, les inclusions ne sont pas terminées et certaines données non encore saisies. Le Gabon n'est donc pas représenté.

Pour faciliter le recrutement, celui-ci a été effectué principalement dans des centres de suivi de patients drépanocytaires sans pour autant se limiter à ces centres puisque des campagnes de promotion de l'étude ont été réalisées permettant d'élargir les origines géographiques aux principales villes voisines de chaque pays.

Il n'y avait aucun critère ethnique d'exclusion.

#### b) Lieux de réalisation

Les 5 centres investigateurs principaux sont les hôpitaux universitaires de :

- Hôpital central de Yaoundé et hôpital Laquintinie de Douala au Cameroun ;
- Centre National de Transfusion Sanguine de Dakar au Sénégal ;
- Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose de Bamako au Mali ;
- CHU de Yopougon à Abidjan en Côte d'Ivoire ;
- Centre de Lutte contre les maladies cardiovasculaires de Libreville au Gabon.

Dans chaque centre, la responsabilité de l'étude a porté sur un binôme Cardiologue – Hématologue.

### c) Critères diagnostiques du syndrome drépanocytaire majeur (Electrophorèse, Iso-Electro-Focalisation)

Les critères diagnostiques d'un syndrome drépanocytaire majeur étaient la survenue d'évènement clinique ou biologique couplé avec un diagnostic biologique d'une Hémoglobine S à l'état homozygote ou de l'association d'une hémoglobine S et d'une autre hémoglobine pathologique (C,D,E...) ou de l'association d'une hémoglobine S avec une  $\beta$ -thalassémie.

Ce diagnostic biologique est réalisé soit par IsoElectroFocalisation (IEF) (Cameroun et Gabon) soit par Electrophorèse de l'hémoglobine (ensemble des pays) qui sont deux techniques de référence.

## 3. CRITERES DE SELECTION

### a) Critères d'inclusion

- Tous les patients présentant un syndrome drépanocytaire majeur (SS,SC, SBéta et autres anomalies de l'hémoglobine) homme, femme et enfants dès l'âge de 4 ans.
- Consentement écrit.
- Validation par le comité d'éthique de chaque centre investigateur.

### b) Critères d'exclusion

- Situation clinique instable : crise vaso-occlusive douleur de plus de 48h le mois précédent, transfusion sanguine datant de moins de 3 mois, syndrome douloureux thoracique ou infection dans le mois précédent.
- Femme enceinte.
- Pour les mesures de rigidité artérielle: consommation de caféine et de l'alcool 12h avant l'examen.
- Enfant de moins de 4 ans.

## 4. MODE DE RECRUTEMENT

Le recrutement a été assuré essentiellement par le biais des services d'hématologie adultes et enfants des principaux centres de suivi de drépanocytaires chaque pays

La prise de contact avec les patients a été effectuée par les médecins collaborateurs et les internes ; soit par téléphone, soit lors des consultations avec leur médecin, soit éventuellement lors de campagnes publicitaires : au niveau local par les associations de drépanocytose, au niveau régional et national par l'intermédiaire des médias notamment au Cameroun.

Les témoins ont été recrutés sur demande de leur part, suite à une demande de dépistage pour l'électrophorèse de l'hémoglobine ou dans les familles des patients étant venus consulter.

## 5. ORGANISATION PRATIQUE DE L'ETUDE ET REPARTITION DES TACHES

L'organisation de cette étude a demandé de mettre en place une équipe de travail en France et dans chaque centre investigateur.

→ En France, à Paris, le centre coordinateur est l'unité mixte Inserm/université Paris Descartes 970, équipe 4, dirigée par le Professeur Xavier Jouven. Le Pr Jouven et le Dr Brigitte Ranque sont coordinateurs de l'étude.

J'ai été pour ma part le coordinateur délégué sur le terrain, chargé de mettre en place l'étude dans les 5 centres durant un an. J'ai recruté sur place, après recommandation des investigateurs principaux locaux, un réseau de collaborateurs chargés de perpétuer l'étude après mon départ. J'ai formé un médecin à la mesure de la vitesse de l'onde de pouls dans chaque centre, et leur ai également expliqué comment remplir la base de données clinique et biologique de type Access que j'avais auparavant créée.

→ Dans chaque centre investigateur africain:

- un couple de médecins investigateurs hématologue et cardiologue dont l'un des deux était désigné investigateur principal du pays : leur rôle était la coordination de l'étude au niveau national ;
- un couple d'étudiants en médecine désirant passer une thèse de médecine ou un mémoire de spécialité sur ce sujet : leur rôle était d'être la cheville ouvrière de l'étude puisqu'ils étaient responsables du recrutement, de l'accueil, de la consultation et des examens à mener ainsi que la récolte et l'informatisation des données ;
- un réseau de collaborateurs impliqués dans la prise en charge et le suivi des patients drépanocytaires (médecins hématologues, biologistes, cardiologues, cadres de santé, infirmières, présidents d'associations, familles de patients travaillant dans les médias, jeunes étudiants intéressés). Leur rôle était l'encadrement plus global de l'étude ; sans eux cette étude n'aurait pu avoir lieu puisqu'ils ont par leur investissement grandement contribué au bon fonctionnement de l'étude.

## 6. TAILLE DE L'ECHANTILLON

La taille prévue de l'échantillon était de 1000 patients drépanocytaires pour chaque pays sauf pour le Gabon où l'objectif était de 500 drépanocytaires. Avec 200 témoins par pays.

A la date de cette thèse, environ 3200 patients et 650 témoins ont été inclus et les données ont été saisies pour 2131 patients et 489 témoins.

## 7. DUREE D'ETUDE

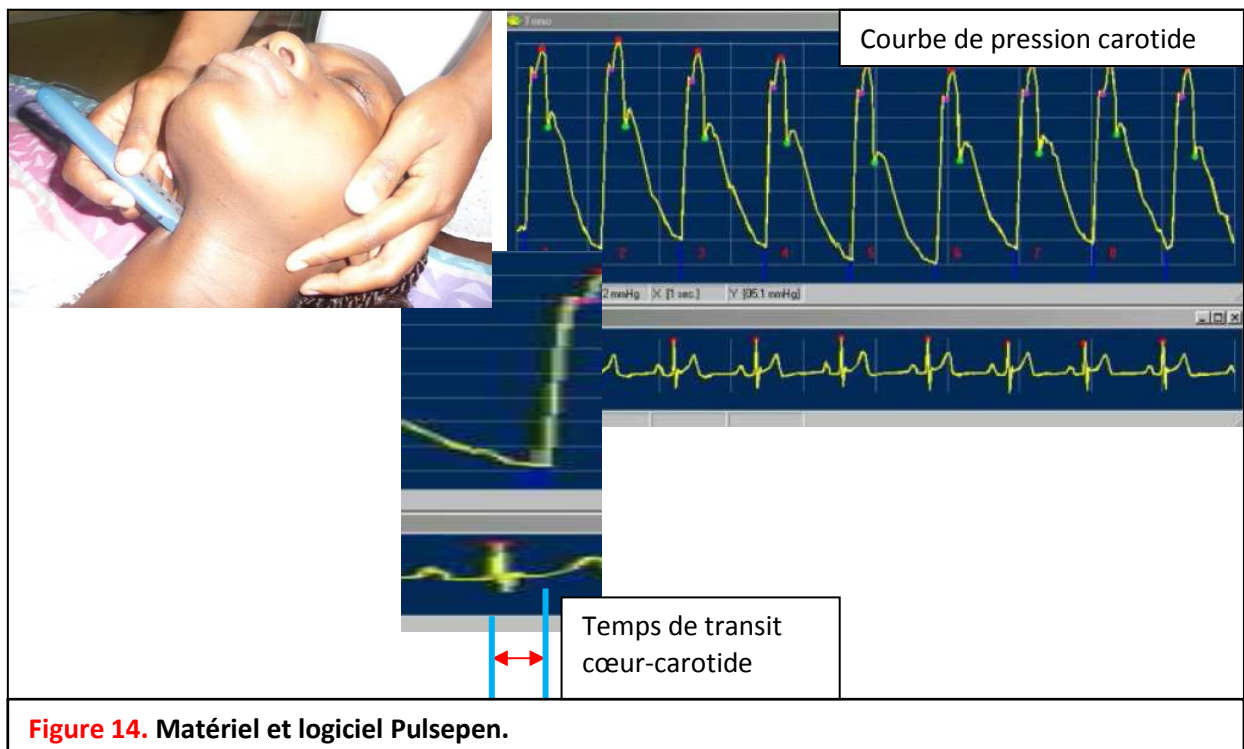
La durée de participation n'est pas limitée : après la première visite, le suivi ultérieur prévu est à 12, 24, 36 mois puis tous les 5 ans.

## B. VARIABLES RECUEILLIES

### 1. DONNEES CLINIQUES

Lors d'un interrogatoire du patient, un certain nombre de données socioéconomiques, ethniques, familiales et médicales étaient recueillies (voir questionnaire en Annexe) :

- caractéristiques morphologique : poids, taille, périmètre brachial, périmètre abdominal, poids de naissance ;
- facteurs de risque cardiovasculaire : diabète, cholestérol, tabagisme, hérédité cardiovasculaire, hypertension artérielle, activité sportive ;



**Figure 14.** Matériel et logiciel Pulsepen.

- état de la maladie : âge au diagnostic, Statut électro-phorétique, circonstances de découverte, âge du début des douleurs ;
- complications aiguës : nombre de crises vaso-occlusives depuis 1 an, nombre de douleurs ayant amené à l'hôpital depuis 1 an, nombre d'hospitalisations dans la vie, nombre de syndromes thoraciques aigus dans la vie, accidents vasculaires cérébral, infection grave (septicémie, méningite, ostéite), asthme, dyspnée d'effort, syncope, hématurie ;
- complications chroniques : ulcère des membres inférieurs, priapisme, atteinte ophtalmologique (baisse d'acuité visuelle brutale ou altération du champs visuel), ostéo-nécrose ;
- traitement : nombre d'unités de sang transfusées dans la vie, foldine, antibioprophylaxie dans l'enfance, vaccins à jour, vaccin pneumocoque, hydroxyurée ;
- clinique : splénomégalie, hépatomégalie, ictère, pâleur muqueuse.

## 2. METHODE DES DOSAGES BIOLOGIQUES

Les paramètres biologiques ont été dosés à partir d'un échantillon de sang prélevé le jour de la consultation. Le dosage a été effectué dans différents laboratoires utilisant des automates de marques différentes mais répondant tous à une démarche qualité standard avec notamment des contrôles qualité quotidiens avec étalonnage puis passage de témoins.

La créatinine et la NFS ont été réalisés pour l'ensemble des patients, tandis que la ferritine, la CRP, les LDH, les réticulocytes ont été dosés en fonction des possibilités de chaque centre.

## 3. METHODE DE DETERMINATION DE LA VASCULOPATHIE PERIPHERIQUE ET DONNEES RECUEILLIES : VITESSE DE L'ONDE DE POULS, PRESSION ARTERIELLE CENTRALE, INDEX D'AUGMENTATION

Mesures réalisées avec l'appareil Pulsepen® validé pour la mesure de la vitesse de l'onde de pouls et l'analyse de la courbe de l'onde de pouls.<sup>80</sup>

Mesures réalisées après 15 minutes de repos en décubitus dorsal dans une chambre calme.

Prise de la Pression artérielle au brassard avec calcul de la PA moyenne.

**Mesures de la vitesse de l'onde de pouls** en mesurant le temps de transit qui divise la distance carotido-radiale et carotido-fémorale :

- le temps de transit carotido-fémoral est calculé en soustrayant le temps de transit cœur-carotide au temps de transit cœur-fémorale. Eux même calculés entre l'onde R du QRS et le début de l'onde de pouls enregistrée à l'aide du tonomètre ;
- la distance carotido-fémorale ou carotido radiale est mesurée directement entre les deux sites de mesure à l'aide d'un mètre ruban ;

**Mesure de pression artérielle aortique** et de **l'index d'augmentation** en analysant l'onde de réflexion.

## 4. METHODE DE DETERMINATION DE LA VASCULOPATHIE RENALE GLOMERULAIRE PAR DOSAGE DE LA MICRO ALBUMINURIE

Le dosage de la microalbuminurie repose sur une réaction immunologique antigène-anticorps. Soit à l'aide du matériel Hémocue®, soit avec le matériel Siemens®.Le principe du dosage est le même : une bandelette contenant des anticorps anti albumine est mise en contact avec l'urine fraîchement émise. L'assemblage antigène-anticorps diminue la transparence du mélange et un lecteur optique sensible à la transparence quantifie la concentration en albumine.

## 5. SAISIE DES DONNEES

La collecte et la saisie des données ont été effectuées dans chaque centre par l'interne en charge du travail.

La base de données était adaptée aux données de chaque pays et a été réalisée avec le logiciel Access de Microsoft Office.

### C. METHODES STATISTIQUES

Les tests statistiques utilisés sont :

- test T de Student de comparaison de moyenne pour les variables continues. L'interprétation a systématiquement pris en compte la normalité de répartition des valeurs dans la population calculée par le test d'égalité de variance de Levène.
- test du Chi-deux de Pearson pour les comparaisons de pourcentage.
- test ANOVA à 1 facteur pour les variables dont les variances étaient homogènes par le test de Levène, et par les tests non paramétriques de Welch et Brown-Forsythe pour les autres.
- test U de Mann-Whitney à échantillons associés pour la comparaison des rapports Microalbuminurie/créatininurie ainsi que les comparaisons de LDH, le test t de Student étant non significatif à cause d'écart types trop important.
- régression linéaire multiple pas à pas pour déterminer les déterminants de la VOP dans la population drépanocytaire.
- régression logistique binaire ascendante conditionnelle pour déterminer les facteurs de risques indépendants de la survenue des différentes complications ainsi que pour déterminer les paramètres explicatifs des groupes patients et témoins.

### D. ASPECTS ETHIQUES

#### *BENEFICES DES PATIENTS*

Les bénéfices attendus pour les patients sont éducatifs (chaque personne incluse recevait une éducation sur la maladie et un prospectus d'éducation) et scientifiques puisque les données recueillies seront utiles à la communauté internationale pour l'avancée des connaissances concernant la drépanocytose.

#### *BENEFICES DES TEMOINS*

Les bénéfices attendus pour les témoins sont médicaux : intérêt du dépistage d'anomalies de la NFS et du reste de la biologie ainsi que des anomalies cardiaques par l'échographie cardiaque.



### *INFORMATION ECLAIREE*

L'information des patients et des témoins a été faite en langue nationale et en présence d'un témoin pour s'assurer de la bonne compréhension.

L'information et la signature du consentement n'a pas été faite par le médecin traitant pour éviter toute pression intellectuelle à la participation de l'étude.

### *PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES*

Tous les prélèvements biologiques ont été détruits après leur usage ou conservés de façon anonyme à -80 degrés pour le centre de Bamako.

### *RETRAIT DE L'ETUDE*

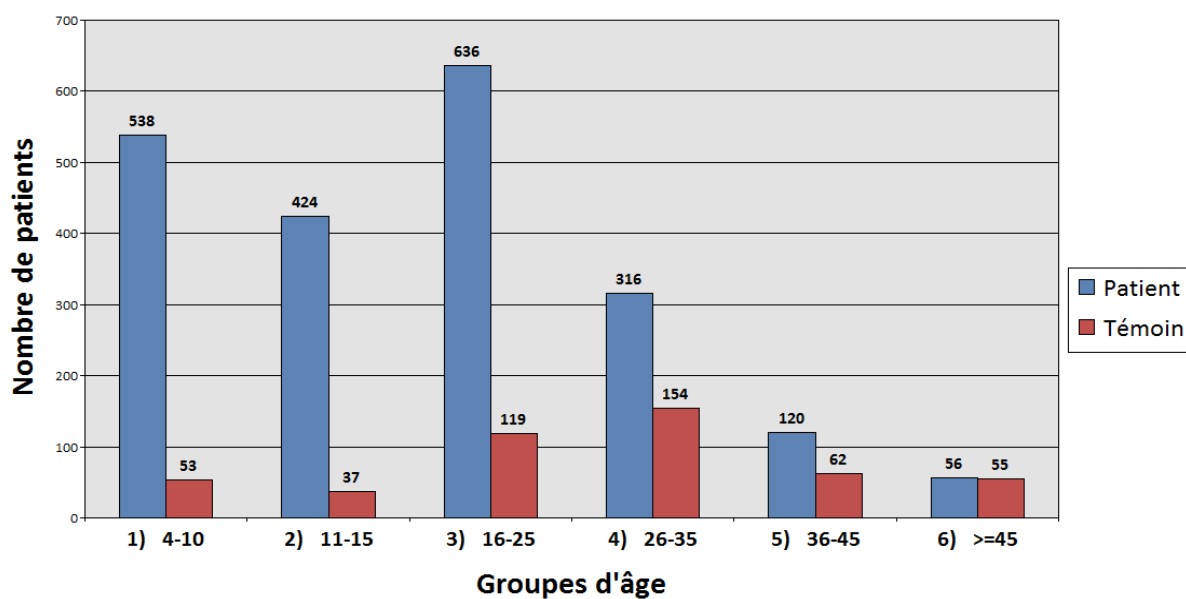
La demande de retrait de l'étude CADRE pouvait se faire à tout moment par les participants sur simple demande.

# RÉSULTATS

## A. STATISTIQUES DESCRIPTIVES

### 1. POPULATION

#### a) Description de effectifs



**Figure 15.** Répartition des patients et des témoins par groupe d'âge.

**Tableau 1.** Répartition par pays.

Pays	Patient/Témoïn	Nombre de patients
<b>Cameroun</b>	Patient	982
	Témoïn	319
<b>Côte d'ivoire</b>	Patient	329
	Témoïn	21
<b>Mali</b>	Patient	419
	Témoïn	112
<b>Sénégal</b>	Patient	360
	Témoïn	28
<b>Total :</b>		<b>2570</b>



**Tableau 3. Caractéristiques des patients drépanocytaires et des témoins 4-10 ans.**

Caractéristiques	Patients		Témoins		Valeur de P
	Effectif	Valeur	Effectif	Valeur	
<b>MORPHOLOGIE</b>					
Age (année)	538	7,6 ± 1,6	43	7,7 ± 1,6	0,54
Sexe féminin (%)	538	50	43	53	0.694
Indice de masse corporelle	538	14,1 ± 1,8	43	15,4 ± 2,2	<0,001
Périmètre brachial (cm)	531	16,4 ± 1,5	43	18,1 ± 2,1	<0,001
<b>HEMODYNAMIQUE</b>					
Fréquence cardiaque (bts/min)	486	94±14	42	89±13	0.021
Pression artérielle (mmHg)					
Systolique	528	96,7 ± 8,2	42	97,6 ± 8,9	0,5
Diastolique	528	55,6 ± 7,2	42	57,9 ± 6,5	0,045
<b>FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES</b>					
Infarctus du myocarde (%)	538	0	53	0	.
Syncope (%)	538	1.8	53	0	0.317
Diabète (%)	127	0	8	0	.
Cholestérol élevé (%)	67	0	8	0	.
Antécédent Tabagisme (%)	538	0	53	0	.
Hérédité cardiovasculaire (%)	495	10.7	43	2.3	0.08
Activité sportive (%)	538	12.6	53	7.5	0.28
<b>BIOLOGIE</b>					
Hémoglobine (g/dL)	524	7,9 ± 1,6	43	11,6 ± 1,5	<0,001
VGM (fl)	521	85,3 ± 11,5	43	81,5 ± 7,3	0,003
Leucocytes (10-3/mm3)	521	13,8 ± 5,9	43	7,6 ± 3,6	<0,001
Plaquettes (10-3/mm3)	517	404 ± 172	43	324 ± 104	<0,001
Créatinine (mg/dL)	415	3,7 ± 1,4	32	4,9 ± 1,4	<0,001
Bilirubine totale (mg/dL)	144	27±14	13	9±7	<0,001
Lactates déshydrogénase (U/L)	193	1154 ± 641	6	749 ± 105	<0,001
Réticulocytes	126	234±150	13	74±50	<0,001
<b>REPARTITION par PHENOTYPE (%)</b>					
SS	87				
SC	6				
Sbéta +	2				
Sbéta 0	4				
AA			26		
AS			74		

**Tableau 4. Caractéristiques des patients drépanocytaires et des témoins 11-15 ans.**

Caractéristiques	Patients		Témoins		Valeur de P
	Effectif	Valeur	Effectif	Valeur	
<b>MORPHOLOGIE</b>					
Age (année)	424	12,9 ± 1,4	34	13 ± 1,5	0.714
Sexe féminin (%)	424	55	34	54	0.916
Indice de masse corporelle	424	15.6 ± 2.5	34	17.8 ± 3.2	<0.001
Périmètre brachial (cm)	417	19.1 ± 2.6	34	21.9 ± 3	<0.001
<b>HEMODYNAMIQUE</b>					
Fréquence cardiaque (bts/min)	380	83±11	33	78±12	0.015
Pression artérielle (mmHg)					
Systolique	420	104 ± 9.5	34	107 ± 10.7	0.07
Diastolique	420	58.6 ± 7.5	34	60 ± 6.5	0.29
<b>FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES</b>					
Infarctus du myocarde (%)	424	0	37	0	.
Syncope (%)	424	5,9	37	0	0.129
Diabète (%)	115	0	4	0	.
Cholestérol élevé (%)	68	0	2	0	.
Antécédent Tabagisme (%)	424	0	37	0	.
Hérédité cardiovasculaire (%)	404	11.6	33	9.1	0.66
Activité sportive (%)	424	11.1	37	13.5	0.65
<b>BIOLOGIE</b>					
Hémoglobine (g/dL)	406	8.2 ± 1.8	33	12.2 ± 1.3	<0.001
VGM (fl)	404	86 ± 11	33	83 ± 6	0.06
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	405	12.5 ± 4.7	33	5.7 ± 3.9	<0.001
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	403	408 ± 152	33	270 ± 85	<0.001
Créatinine (mg/dL)	348	4.5 ± 1.4	32	5.9 ± 1.8	<0.001
Bilirubine totale (mg/dL)	96	35±21	6	8±6	0.02
Lactates déshydrogénase (U/L)	142	1143 ±684	3	815 ± 71	<0.001
Réticulocytes	96	232±128	6	92±86	0.01
<b>REPARTITION par PHENOTYPE (%)</b>					
SS	83				
SC	11				
Sbéta +	3				
Sbéta 0	3				
AA			57		
AS			43		

**Tableau 5. Caractéristiques des patients drépanocytaires et des témoins 16-25 ans.**

Caractéristiques	Patients		Témoins		Valeur de P
	Effectif	Valeur	Effectif	Valeur	
<b>MORPHOLOGIE</b>					
Age (année)	636	20.1 ± 2.9	118	20.5 ± 2.5	0.1
Sexe féminin (%)	636	53	118	55	0.743
Indice de masse corporelle	636	19 ± 3.3	118	22 ± 3.5	<0.001
Périmètre brachial (cm)	624	23.9 ± 3.3	118	26.7 ± 2.7	<0.001
<b>HEMODYNAMIQUE</b>					
Fréquence cardiaque (bts/min)	590	77±12	112	72±11	<0.001
Pression artérielle (mmHg)					
Systolique	632	114±9	117	117±10	0.001
Diastolique	632	62±7	117	70±8	<0.001
<b>FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES</b>					
Infarctus du myocarde (%)	636	0	119	0	.
Syncope (%)	636	7.4	119	8.4	0.7
Diabète (%)	214	0.5	30	0	0.71
Cholestérol élevé (%)	127	0	16	0	.
Antécédent Tabagisme (%)	636	1.4	119	0.8	0.615
Hérédité cardiovasculaire (%)	605	14.2	112	10.7	0.322
Activité sportive (%)	636	3.6	119	20.1	<0.001
<b>BIOLOGIE</b>					
Hémoglobine (g/dL)	610	8.9±2	116	13.1±1.9	<0.001
VGM (fl)	605	87±11	116	85±9	0.03
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	612	10.9±4.4	116	5±1.5	<0.001
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	606	388±159	116	247±81	<0.001
Créatinine (mg/dL)	543	5.9±2	96	8.6±2	<0.001
Bilirubine totale (mg/dL)	145	36±20	22	8±10	<0.001
Lactates déshydrogénase (U/L)	263	891±659	21	451±187	<0.001
Réticulocytes	162	249±178	13	131±237	0.027
<b>REPARTITION par PHENOTYPE (%)</b>					
SS	80				
SC	14				
Sbéta+	4				
Sbéta 0	2				
AA			63		
AS			37		
<b>PARAMETRES CARDIAQUES</b>					
Volume VG (mL/m <sup>2</sup> )	149	63±18	27	42±11	<0.001
Masse myocardique (g/m <sup>2</sup> )	153	129±42	27	95±23	<0.001
Fraction d'éjection (%)	153	66±8	27	63±7	0.121
Débit cardiaque (L/minute/m <sup>2</sup> )	149	3.7±1	27	2.6±0.7	<0.001

**Tableau 6. Caractéristiques des patients drépanocytaires et des témoins 26-35 ans.**

Caractéristiques	Patients		Témoins		Valeur de P
	Effectif	Valeur	Effectif	Valeur	
<b>MORPHOLOGIE</b>					
Age (année)	316	29.6±2.7	154	29.2±2.9	0.13
Sexe féminin (%)	316	55	154	55	0.970
Indice de masse corporelle	316	20.7±3.2	154	23.9±4.9	<0.001
Périmètre brachial (cm)	311	26.1±3.1	150	28.7±3.3	<0.001
<b>HEMODYNAMIQUE</b>					
Fréquence cardiaque (bts/min)	294	72±11	149	70±12	0.127
Pression artérielle (mmHg)					
Systolique	316	115±12	153	118±13	0.017
Diastolique	316	65±9	153	69±9	<0.001
<b>FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES</b>					
Infarctus du myocarde (%)	316	0.3	154	0	0.485
Syncope (%)	316	9.2	154	9.7	0.844
Diabète (%)	136	0.7	61	1.6	0.558
Cholestérol élevé (%)	71	1.4	36	0	0.474
Antécédent Tabagisme (%)	316	4.7	154	1.3	0.06
Hérédité cardiovasculaire (%)	304	14.8	152	10.5	0.206
Activité sportive (%)	316	2.5	154	9.7	0.001
<b>BIOLOGIE</b>					
Hémoglobine (g/dL)	297	9.5±2.4	150	13.3±2.3	<0.001
VGM (fl)	300	87±12	150	85±9	0.17
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	302	9.5±3.9	150	5±1.5	<0.001
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	302	366±162	150	249±96	<0.001
Créatinine (mg/dL)	255	7±2.5	125	9.4±2.1	<0.001
Bilirubine totale (mg/dL)	73	33±24	21	7±4	<0.001
Lactates déshydrogénase (U/L)	146	704±470	23	410±172	<0.001
Réticulocytes	90	244±191	17	63±34	<0.001
<b>REPARTITION par PHENOTYPE (%)</b>					
SS	71				
SC	20				
Sbéta+	6				
Sbéta 0	3				
AA			66		
AS			34		
<b>PARAMETRES CARDIAQUES</b>					
Volume VG (mL/m <sup>2</sup> )	96	64±16	32	43±14	<0.001
Masse myocardique (g/m <sup>2</sup> )	104	123±39	33	80±23	<0.001
Fraction d'éjection (%)	104	65±9	33	67±8	0.416
Débit cardiaque (L/minute/m <sup>2</sup> )	99	3.5±1	31	2.6±0.7	<0.001

**Tableau 7. Caractéristiques des patients drépanocytaires et des témoins 36-45 ans.**

Caractéristiques	Patients		Témoins		Valeur de P
	Effectif	Valeur	Effectif	Valeur	
<b>MORPHOLOGIE</b>					
Age (année)	120	39.5±2.7	62	40.1±2.9	0.17
Sexe féminin (%)	120	56	62	58	0.733
Indice de masse corporelle	120	21.4±4	62	26.2±4.6	<0.001
Périmètre brachial (cm)	118	27±4	62	30±4	<0.001
<b>HEMODYNAMIQUE</b>					
Fréquence cardiaque (bts/min)	110	72±9	58	72±11	0.76
Pression artérielle (mmHg)					
Systolique	119	116±14	61	121±15	0.037
Diastolique	119	68±10	61	75±10	<0.001
<b>FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES</b>					
Infarctus du myocarde (%)	120	0	62	0	.
Syncope (%)	120	12.1	62	8.1	0.553
Diabète (%)	64	1.6	32	9.3	0.071
Cholestérol élevé (%)	29	3.4	17	11.8	0.27
Antécédent Tabagisme (%)	120	5	62	4.8	0.962
Hérédité cardiovasculaire (%)	114	20.2	57	21	0.893
Activité sportive (%)	120	5	62	6.4	0.684
<b>BIOLOGIE</b>					
Hémoglobine (g/dL)	115	9.6±2.4	59	13.2±2.1	<0.001
VGM (fl)	116	86±11	58	87±9	0.36
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	117	9.2±3.4	59	4.9±1.7	<0.001
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	117	338±143	59	228±63	<0.001
Créatinine (mg/dL)	100	7.6±3.9	51	9.4±2.1	<0.001
Bilirubine totale (mg/dL)	25	27±24	14	6±4	<0.001
Lactates déshydrogénase (U/L)	51	636±429	15	448±200	0.021
Réticulocytes	24	284±237	11	108±132	0.029
<b>REPARTITION par PHENOTYPE (%)</b>					
SS	66				
SC	26				
Sbéta+	7				
Sbéta 0	1				
AA			57		
AS			43		
<b>PARAMETRES CARDIAQUES</b>					
Volume VG (mL/m <sup>2</sup> )	36	62±17	13	37±11	<0.001
Masse myocardique (g/m <sup>2</sup> )	38	136±55	13	88±21	<0.001
Fraction d'éjection (%)	38	64±10	13	61±9	0.347
Débit cardiaque (L/minute/m <sup>2</sup> )	37	3.6±1	13	2.5±1	0.002



**Tableau 8. Caractéristiques des patients drépanocytaires et des témoins >45 ans.**

Caractéristiques	Patients		Témoins		Valeur de P
	Effectif	Valeur	Effectif	Valeur	
<b>MORPHOLOGIE</b>					
Age (année)	56	51.6±3.8	55	50.9±3.1	0.3
Sexe féminin (%)	56	64	55	62	0.788
Indice de masse corporelle	56	22.6±4.3	55	27.3±4.8	<0.001
Périmètre brachial (cm)	54	27.9±4.2	53	31.6±3.9	<0.001
<b>HEMODYNAMIQUE</b>					
Fréquence cardiaque (bts/min)	53	71±13	48	67±12	0.082
Pression artérielle (mmHg)					
Systolique	55	124±16	54	132±21	0.039
Diastolique	55	73±10	54	80±13	0.002
<b>FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES</b>					
Infarctus du myocarde (%)	56	0	55	0	.
Syncope (%)	56	14.3	55	7.2	0.234
Diabète (%)	37	0	33	15.2	0.014
Cholestérol élevé (%)	20	11.1	16	12.5	0.813
Antécédent Tabagisme (%)	56	14.3	55	9.1	0.395
Hérédité cardiovasculaire (%)	53	9.4	53	26.4	0.023
Activité sportive (%)	56	1.8	55	10.9	0.048
<b>BIOLOGIE</b>					
Hémoglobine (g/dL)	53	9.5±2.1	51	13.2±2	<0.001
VGM (fl)	52	87±12	51	88±11	0.84
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	53	8.3±3	51	4.6±1.9	<0.001
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	53	306±134	51	229±88	0.001
Créatinine (mg/dL)	48	8.1±3.8	49	10.2±3	0.004
Bilirubine totale (mg/dL)	17	21±12	13	4±2	<0.001
Lactates déshydrogénase (U/L)	35	673±602	13	483±175	0.27
Réticulocytes	23	202±135	11	50±24	<0.001
<b>REPARTITION par PHENOTYPE(%)</b>					
SS	66				
SC	25				
Sbéta+	8				
Sbéta 0	1				
AA			53		
AS			47		
<b>PARAMETRES CARDIAQUES</b>					
Volume VG (mL/m <sup>2</sup> )	22	61±13	12	41±10	<0.001
Masse myocardique (g/m <sup>2</sup> )	24	122±36	11	91±33	0.021
Fraction d'éjection (%)	24	68±10	12	65±9	0.307
Débit cardiaque (L/minute/m <sup>2</sup> )	23	3.4±1.3	12	2.4±1	0.023

d) Prise en charge thérapeutique

Le pourcentage de patients bénéficiant des quelques traitements disponibles pour améliorer le pronostic de la drépanocytose sont rapportés par classe d'âge dans le tableau 9.

**Tableau 9. Prise en charge thérapeutique.**

Groupe d'âge	Nombre de patients	Ac Foldique	Vaccin Pneumococcique	Hydroxyurée	Antibio-prophylaxie
1) 4-10	538	84%	55%	1%	25%
2) 11-15	424	86%	50%	0%	17%
3) 16-25	636	76%	43%	1%	19%
4) 26-35	316	72%	40%	1%	24%
5) 36-45	120	69%	39%	0%	21%
6) >=45	56	66%	45%	2%	27%
<b>Total :</b>	<b>2090</b>	<b>79%</b>	<b>47%</b>	<b>1%</b>	<b>21%</b>

e) Circonstance de découverte

**Tableau 10. Circonstances de découverte.**

	Pourcentage patient
<b>Douleur</b>	67,4%
<b>Anémie</b>	15,4%
<b>Dépistage systématique</b>	10,2%
<b>Douleur, Anémie</b>	6,3%
<b>Complication</b>	0,6%

f) Comparaison entre les différents sous types de SDM

**Tableau 11. Caractéristiques des patients drépanocytaires selon leur génotype.**

	SS		SC		Sbéta+		Sbéta0		Valeur de P
Caractéristiques	Nombre total	Valeur	Nombre total	Valeur	Nombre total	Valeur	Nombre total	Valeur	
<b>MORPHOLOGIE</b>									
Age (année)	1652	17.7±10.1	281	24.1±12	81	23.6±12.5	56	16.4±10.3	<0.001
IMC	1653	17.2±3.8	282	19.6±4.4	81	19±4.7	56	17.6±3.5	<0.001
Périmètre brachial (cm)	1476	78±9	273	84±10	81	81±11	56	77±9	<0.001
<b>HEMODYNAMIQUE</b>									
FC (bt/min)	1487	83±15	275	75±13	81	75±10	55	83±14	<0.001
<b>PA (mmHg)</b>									
Systolique	1634	107±12	279	113±14	81	110±14	56	107±13	<0.001
Diastolique	1634	59±8	279	66±10	81	65±10	56	61±8	<0.001
<b>BIOLOGIE</b>									
Hémoglobine (g/dL)	1595	8±1.6	260	11.5±1.5	78	11.2±2	53	9±1.8	<0.001
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1596	12.5±5	263	8±2.7	78	7±3.3	54	9.9±3.6	<0.001
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1585	406±163	263	312±123	78	287±135	53	382±155	<0.001
Créatinine (mg/dL)	1332	5±2.3	235	7±2.3	74	6.5±2.2	51	4.2±2.5	<0.001
Bilirubine totale (mg/dL)	420	34±20	35	17±12	20	19±15	24	29±19	<0.001
Lactates déshydrogénase (U/L)	604	1125±639	153	371±171	33	584±472	32	518±289	<0.001
Réticulocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	407	247±166	88	224±171	15	188±158	3	285±89	0.37
Microalbuminurie hemocue (mg/dL)	1495	65±161	174	20±57	29	35±36	11	14±29	<0.001
Microalbuminurie siemens (mg/dL)	501	67±241	105	21±48	62	30±105	45	10±14	<0.001
<b>ANALYSE DE L'ONDE DE POULS</b>									
VOP CF (m/s)	1443	7.2±1.7	272	8.2±2.3	81	8±2.6	56	7.4±1.9	<0.001
VOP CR (m/s)	1367	8.7±1.8	271	9.5±2.2	78	9.2±2	56	8.2±2.1	<0.001
PA Centrale moyenne(mmHg)	1476	78±9	273	84±10	81	81±11	56	77±9	<0.001
Index d'augmentation (%)	1448	"-1.7±16"	273	1.7±14	81	"-1.5±17"	56	"-4.1±15"	0.006

En analyse post hoc par les test de Tukey et Scheffe, il existe des sous-ensembles homogènes, c'est-à-dire des sous-groupes non différents entre eux : ce qui est le cas des sous-groupes SS et Sbéta0 et des sous-groupes SC et Sbéta+ pour l'âge, le BMI, le périmètre brachial, la fréquence cardiaque, la pression artérielle périphérique et centrale, les plaquettes, la créatinine, la bilirubine et la vitesse de l'onde de pouls carotido radiale.

En ce qui concerne les leucocytes et la vitesse de l'onde de pouls carotido fémorale, les sous-groupes Sbéta et SC restent homogènes mais les SS sont significativement différents des Sbéta0.

## 2. PREVALENCE DES COMPLICATIONS

### a) Chroniques

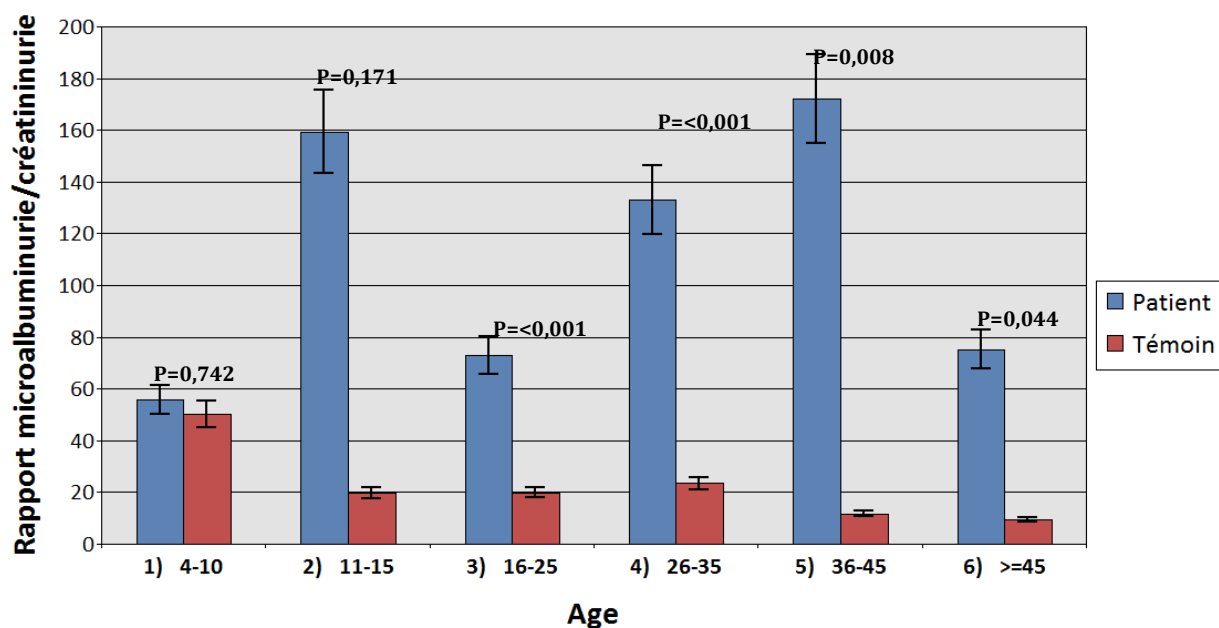
**Tableau 12. Complications chroniques en fonction de l'âge.**

Groupe d'âge	Effectif	Ulcère	Rétinopathie	Priapisme	AVC	Séquelle AVC	Ostéonécrose	Hématurie	A/C* > 30 mg/mmol	A/C* > 3 mg/mmol	Vit IT > 2,5 m/s (HTP)**	Vit IT > 3 m/s (HTP)**
1) 4-10	538	0,7%	0,4%	2,8%	0,7%	0,4%	2,6%	1,7%	2%	21%	-	-
2) 11-15	424	4,7%	2,1%	5,0%	1,7%	0,9%	8,7%	3,5%	8%	32%	24%	0%
3) 16-25	636	13%	5,0%	7,5%	1,6%	1,1%	13,2%	5,0%	7%	40%	28%	4%
4) 26-35	316	21%	5,1%	12,0%	2,2%	1,3%	17,7%	3,8%	16%	65%	41%	11%
5) 36-45	120	20%	9,2%	5,8%	2,5%	0,8%	21,7%	8,3%	18%	42%	31%	3%
6) >=45	56	14%	7,1%	5,4%	3,6%	3,6%	28,6%	8,9%	7%	28%	57%	26%
<b>Total :</b>	<b>2090</b>	<b>9,8%</b>	<b>3,5%</b>	<b>6,3%</b>	<b>1,6%</b>	<b>1,0%</b>	<b>11,1%</b>	<b>4,0%</b>	<b>7,1%</b>	<b>35,3%</b>	<b>34%</b>	<b>7%</b>

\*A/C= micro albuminurie siemens/créatininurie siemens en mg/mmol de créatininurie. Il s'agit d'un marqueur validé du diagnostic de la maladie rénale chronique. La microalbuminurie est définie par A/C>3mg/mmol et la macro albuminurie A/C>30mg/mmol. Chez les témoins, les proportions respectives par classe d'âge d'un rapport A/C>30mg/mmol sont de 6%, 0%,0%,0%,0%,0% et pour un rapport A/C>3mg/mmol de 12%, 14%, 12%, 7%, 10%, 9%.

\*\* Vit IT = vitesse de l'insuffisance tricuspide qui est un reflet de l'Hypertension Pulmonaire (HTP).

Les complications chroniques varient en fonction des pays en fonction des proportions de phénotypes SS SC Sbéta, ainsi qu'en fonction des possibilités diagnostiques locales.



**Figure 17. Rapport microalbuminurie/créatinurie en mg/g.**

Le dosage de microalbuminurie étant réalisé sur un spot urinaire, il était rapporté à la concentration des urines mesuré par la créatininurie. Ce rapport a été validé dans la littérature pour le diagnostic de la maladie rénale chronique. Il est très corrélé au dosage de la micro-albuminurie des 24h, moyennant une multiplication par 10 (3 mg/mmol correspond à 30 mg/24h, qui est le seuil de microalbuminurie)<sup>81</sup>

b) Aigues

**Tableau 13. Complications aigues en fonction de l'âge.**

Groupe d'âge	Nombre de patients	Méningite	Ostéite	CVO* >2 dans les 12 dernier mois	Nombre moyen CVO* dans les 12 derniers mois	STA**≥1 dans la vie	Nombre moyen de STA** dans la vie
1) 4-10	538	0,7%	6,5%	25,8%	2,2	19,1%	0,4
2) 11-15	424	1,7%	7,1%	30,4%	2,3	28,8%	0,8
3) 16-25	636	1,9%	10,7%	36,0%	2,5	29,6%	1,1
4) 26-35	316	2,5%	10,8%	32,6%	2,5	32,6%	1,6
5) 36-45	120	2,5%	8,3%	24,2%	1,8	30,8%	1,8
6) >=45	56	0,0%	7,1%	17,9%	1,6	25,0%	3,3
<b>Total :</b>	<b>2090</b>	<b>1,6%</b>	<b>8,7%</b>	<b>30,6%</b>	<b>2,2</b>	<b>27,1%</b>	<b>1,5</b>

\*CVO = crise vaso-occlusive

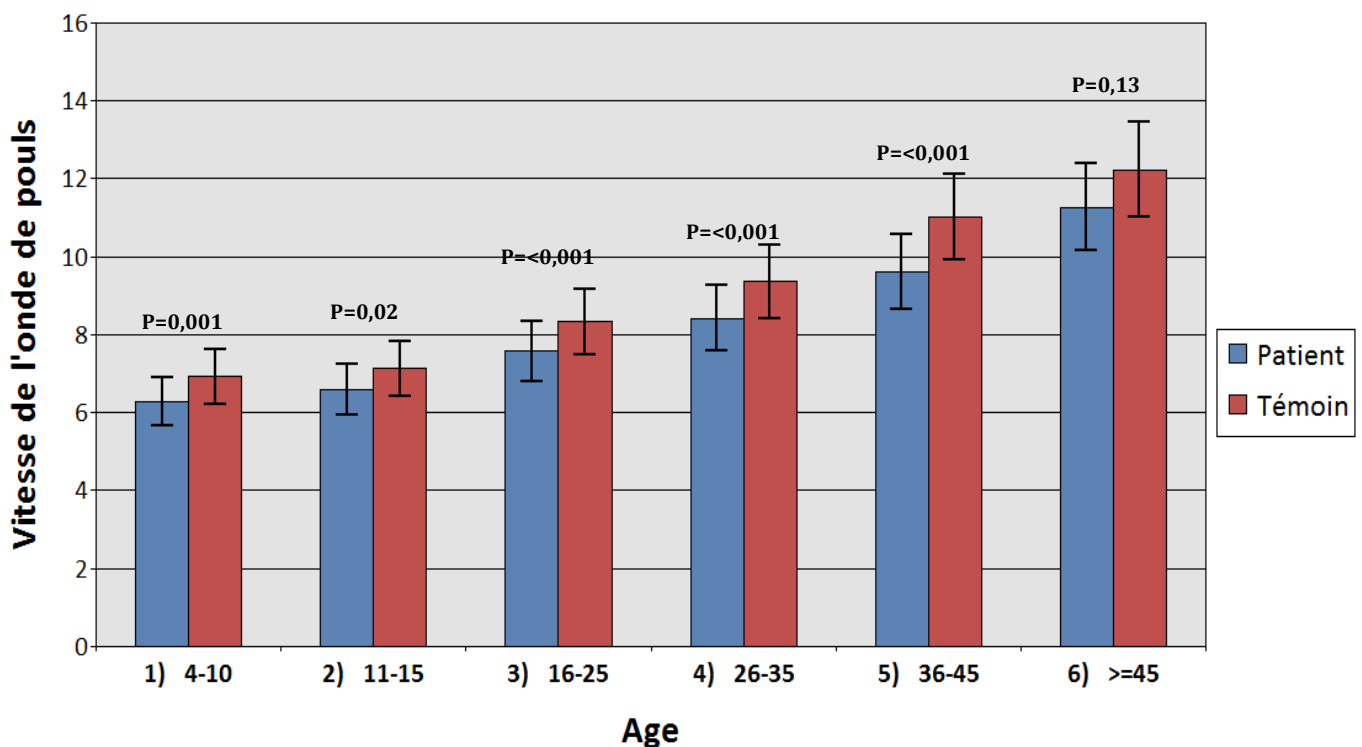
\*\*STA = syndrome thoracique aigu

Les définitions retenues étaient une douleur intense de plus de 48h nécessitant la prise d'antalgiques pour la crise vaso-occlusive et une douleur thoracique intense > 48h et ayant amené à l'hospitalisation pour le syndrome thoracique aigu. L'idéal aurait été de pouvoir diagnostiquer le syndrome thoracique aigu de manière stricte avec la présence d'une image radiologique mais cela n'était pas envisageable dans notre contexte.

### 3. ANALYSE DE LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS

#### a) Analyse univariée stratifiée par âge

##### (1) Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale



**Figure 18.** Vitesse de l'onde carotido-fémorale en m/s.

Ces résultats sont vérifiés d'un pays à l'autre et pour tous les phénotypes avec cependant une différence toujours plus marquée SS et Sbéta0 que pour les SC et les Sbéta+.

(2) Vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale

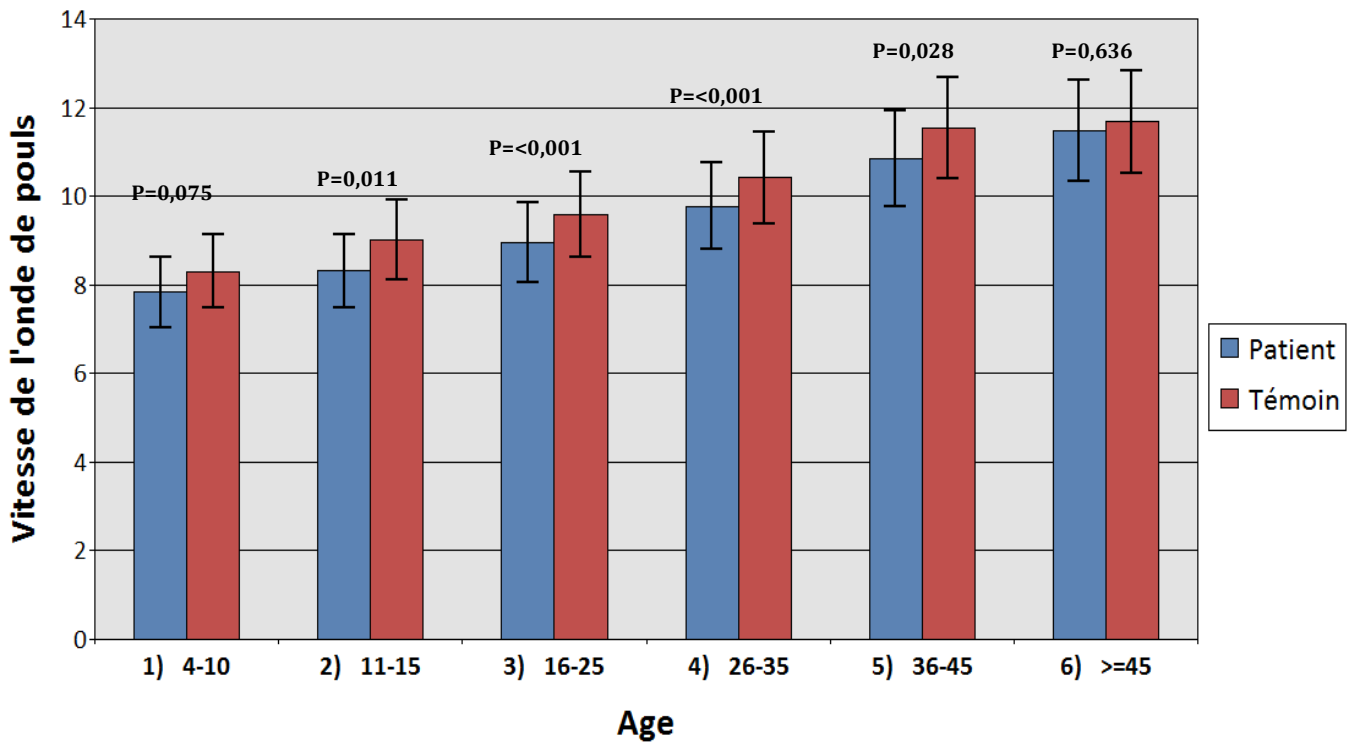


Figure 19. Vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale en m/s.

(3) Pression artérielle centrale moyenne

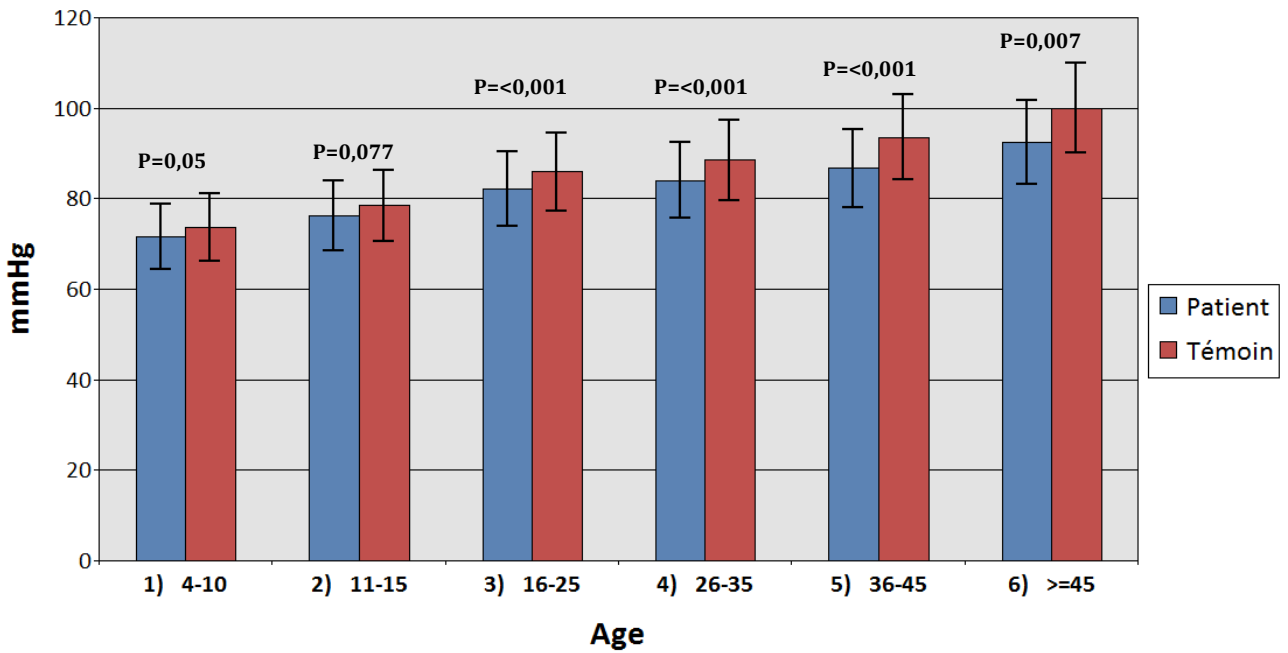


Figure 20. Pression artérielle centrale moyenne en mmHg.

(4) Pression pulsée centrale

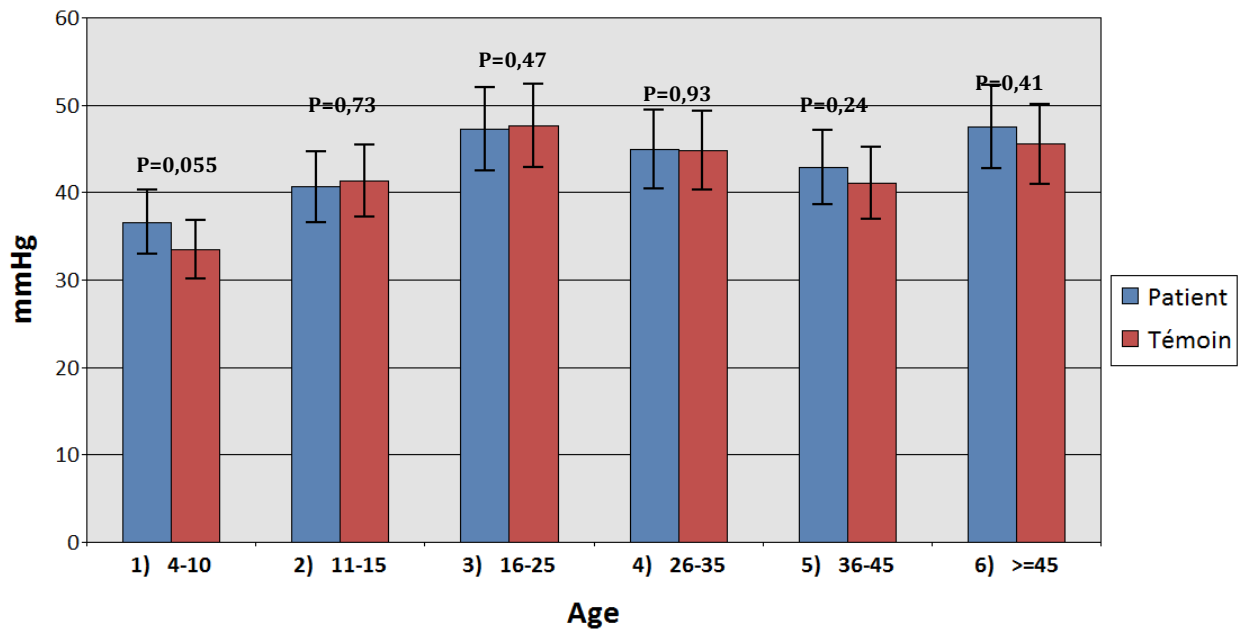


Figure 21. Pression pulsée centrale en mmHg.

Il n'existe aucune différence significative en terme de pression pulsée entre la population générale et les drépanocytaires.

(5) Index d'augmentation

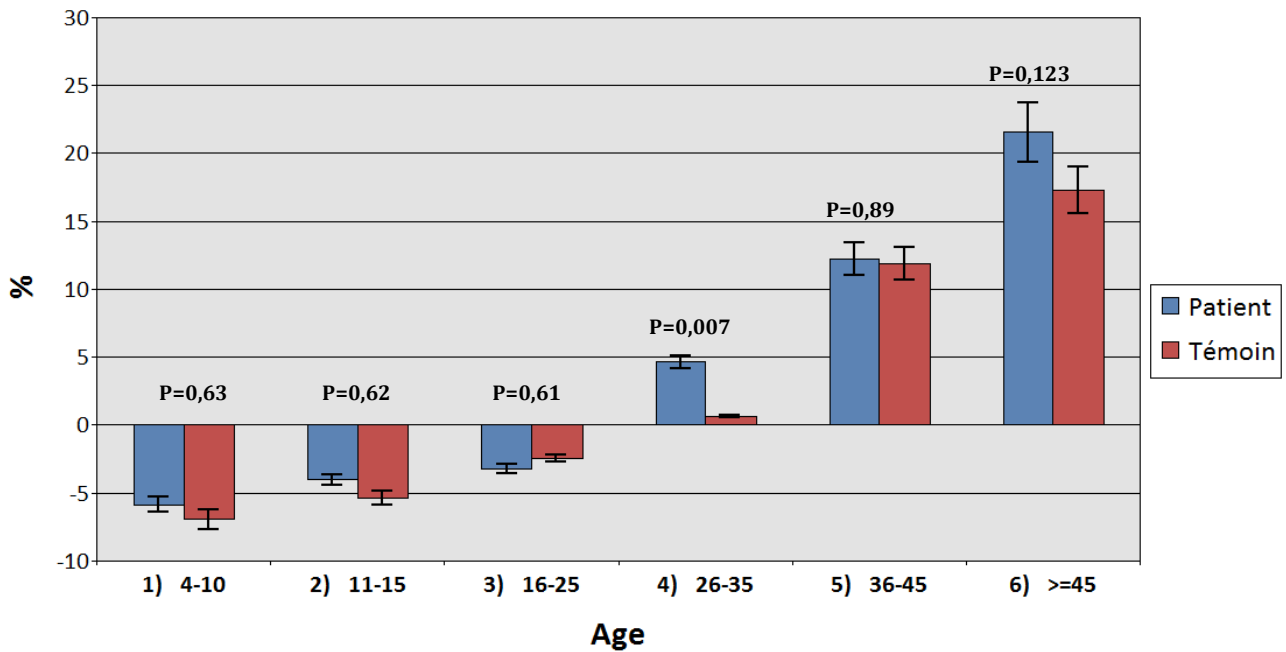


Figure 22. Index d'augmentation.

L'évolution de l'index d'augmentation est corrélée à l'âge sans différence significative entre les patients et les témoins.

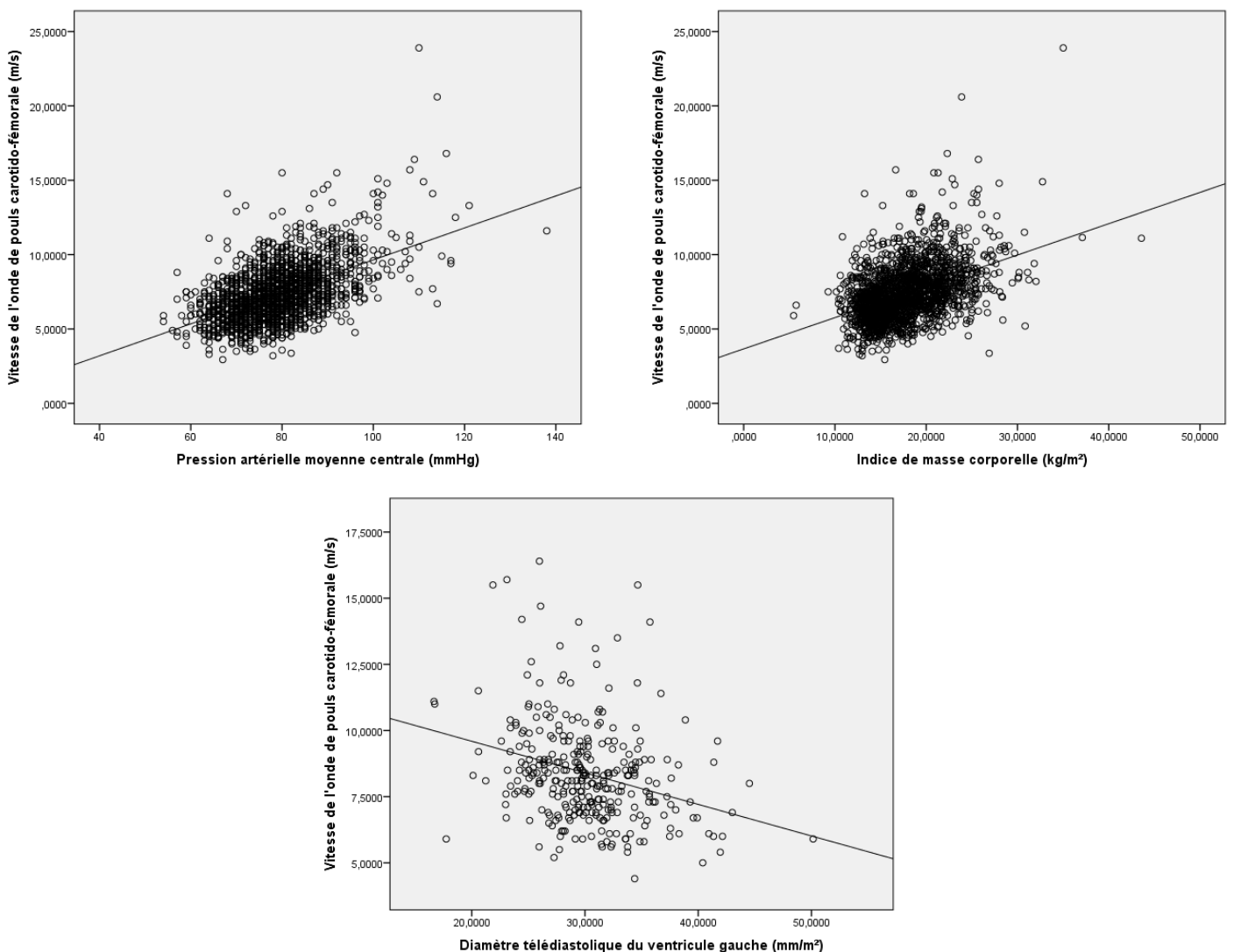


## B. CORRELATIONS BI-VARIEES

### 1. VITESSE DE L'ONDE DE POULS, INDEX D'AUGMENTATION ET PRESSION ARTERIELLE CENTRALE

Comme dans la population générale, la vitesse de l'onde de pouls chez les drépanocytaires est fortement corrélée à l'âge ( $r=0,610$ ,  $p=3,2.10^{-107}$ ) et à la tension artérielle périphérique et moyenne ( $r=0,534$ ,  $p=4,3.10^{-136}$ ).

La VOP est également corrélée à l'indice de masse corporelle ( $r=0,402$ ,  $p=1,8.10^{-80}$ ), l'index d'augmentation ( $r=0,338$ ,  $p=1,9.10^{-50}$ ), la fréquence cardiaque ( $r=-0,231$ ,  $p=8,5.10^{-24}$ ) et le diamètre télé-diastolique du ventricule gauche ( $r=-0,289$ ,  $p=1,4.10^{-7}$ ).



**Figure 23.** Corrélation de la vitesse de l'onde de pouls carotido fémorale avec la pression artérielle centrale moyenne (à gauche), l'indice de masse corporelle (à droite) et le diamètre télé-diastolique du ventricule gauche (en bas).

Sur le plan biologique, la vitesse de l'onde de pouls est également corrélée à l'hémoglobinémie ( $r=0,271$ ,  $p=2,8.10^{-31}$ ), au taux de leucocytes ( $r=0,228$ ,  $p=2.10^{-22}$ ), à la créatininémie ( $r=0,393$ ,  $p=3.10^{-57}$ ), et au taux de LDH ( $r=-0,303$ ,  $p=9,2.10^{-19}$ ).

L'index d'augmentation (IA) est également corrélée à l'âge ( $r=0,365$ ,  $p=1,6.10^{-59}$ ), la pression artérielle centrale ( $r=0,278$ ,  $p=3,2.10^{-34}$ ), la fréquence cardiaque ( $r=-0,210$ ,  $p=5,8.10^{-20}$ ), l'indice de masse corporelle ( $r=0,194$ ,  $p=3,6.10^{-17}$ ).

Sur le plan biologique, l'IA est surtout corrélée au taux de LDH ( $r=-0,146$ ,  $p=3,2.10^{-5}$ ) et à la créatininémie ( $r=0,168$ ,  $p=4,6.10^{-11}$ ).

La pression artérielle centrale moyenne est corrélée à l'âge ( $r=0,561$ ,  $p=7,2.10^{-157}$ ), à l'indice de masse corporelle ( $r=0,544$ ,  $p=6,1.10^{-146}$ ), la fréquence cardiaque ( $r=-0,247$ ,  $p=1,9.10^{-27}$ ), à l'hémoglobinémie ( $r=0,316$ ,  $p=3,3.10^{-43}$ ), aux leucocytes ( $r=-0,244$ ,  $p=4,7.10^{-26}$ ), et la créatininémie ( $r=0,390$ ,  $p=1,6.10^{-57}$ ), les LDH ( $r=-0,224$ ,  $p=1,2.10^{-12}$ ).

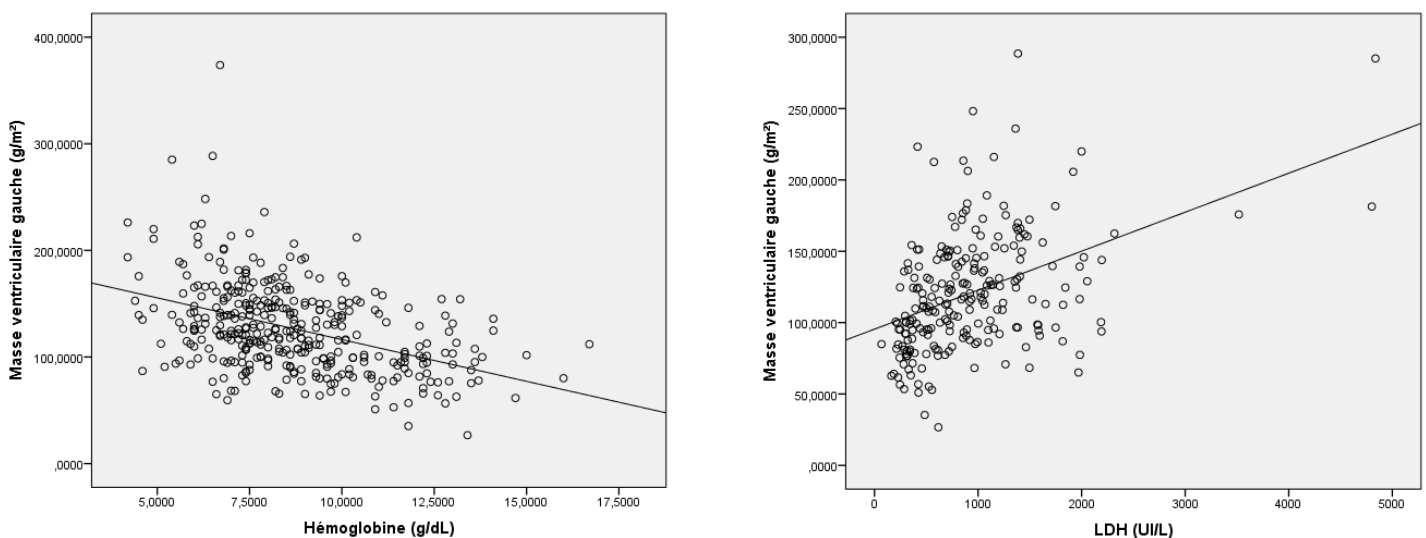
## 2. PARAMETRES CARDIAQUES

L'ensemble des paramètres sont indexés à la surface corporelle.

Le diamètre et volume du ventricule gauche sont très corrélés à la masse du ventricule gauche ( $r=0,607$ ,  $p=2,5.10^{-33}$ ).

Les paramètres de masse et de volume sont eux même corrélés avec le débit cardiaque ( $r=0,432$ ,  $p=4,2.10^{-16}$ ), ainsi qu'avec la fraction d'éjection ventriculaire gauche et le TAPSE qui est un paramètre de fonction ventriculaire droite ( $r=0,309$ ,  $p=1,3.10^{-8}$ ).

Tous ces paramètres sont également corrélés à l'hémoglobinémie et au taux de LDH (respectivement  $r=0,491$ ,  $p=1,5.10^{-20}$  et  $r=0,541$ ,  $p=1,6.10^{-16}$  pour la masse ventriculaire gauche)



**Figure 23.** Corrélation de la masse ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle avec le taux d'hémoglobine (à gauche) et le taux de LDH (à droite).

La vitesse de l'insuffisance tricuspide, qui est un reflet des pressions pulmonaires, est corrélée à la masse VG ( $r=0,213$ ,  $p=1,3.10^{-8}$ ), à l'âge ( $r=0,114$  et  $p=0,042$ ), au taux de LDH ( $r=0,184$ ,  $p=0,011$ ) et l'hémoglobine ( $r=-0,222$ ,  $p=1,1.10^{-4}$ ).

### C. COMPARAISON DE LA VOP ENTRE PATIENTS ET TEMOINS APRES AJUSTEMENT SUR LES VARIABLES POSSIBLEMENT CONFONDANTES

Les variables qui ont été introduites dans le modèle de régression logistique sont :

- variable dépendante : patient vs témoin ;
- co-variables : âge, sexe, fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne centrale, hémoglobine, créatinine, leucocytes, l'indice de masse corporelle, vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, index d'augmentation.

Le modèle multi-varié final obtenu, chez 1458 patients et 334 témoins est :

**Tableau 14. Variables différentes de manière indépendante entre les patients et les témoins.**

	Valeur de P.	Exp(B) Odds Ratio	Intervalle de confiance pour Odds Ratio*	
			Inférieur	Supérieur
Age	$6,5.10^{-07}$	,932	,907	,958
Sexe	$2,6.10^{-03}$	2,043	1,283	3,254
Hémoglobine (g/dL)	$1,0.10^{-21}$	1,797	1,594	2,025
Leucocytes ( $10^3/mm^3$ )	$2,5.10^{-26}$	,591	,537	,652
Créatinine (mg/L)	$2,1.10^{-04}$	1,209	1,094	1,337
Indice de masse corporelle	$8,4.10^{-07}$	1,157	1,092	1,226
VOPcarotido-fémorale (m/s)	$4,6.10^{-05}$	1,275	1,134	1,432
PA centrale moyenne (en mmHg)	0,015	,971	,949	,994
Fréquence cardiaque	0,027	1,020	1,002	1,039

\*L'odds ratio est exprimé par unité de mesure.

La VOP reste donc significativement plus basse chez les drépanocytaires, même après ajustement sur les variables potentiellement confondantes, car également très corrélées à la VOP (âge, PA et taux d'hémoglobine notamment).

#### D. ANALYSE DES DETERMINANTS DE LA VOP DANS LE GROUPE DREPANOCYTAIRES

Les variables qui ont été introduites dans le modèle multi-varié sont :

Variable dépendante : log (vitesse de l'onde de pouls carotido fémorale).

Variabes indépendantes : âge, fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne centrale, hémoglobine, créatinine, leucocytes, indice de masse corporelle.

Les variables indépendamment associées à la vitesse de l'onde de carotido-fémorale chez 2090 patients drépanocytaires en modèle multi-varié sont :

**Tableau 15. Variables associées à la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale en modèle multivarié (patients drépanocytaires, n=2090).**

Modèle	Coefficients standardisés Bêta	t	Valeur de P
Age	,407	14,122	$1,6.10^{-42}$
PA centrale moyenne (mmHg)	,246	9,892	$2,2.10^{-22}$
Créatinine (mg/L)	,153	6,129	$1,1.10^{-9}$
Fréquence cardiaque	,104	4,344	$1,5.10^{-5}$

Les variables exclues en multi varié sont l'hémoglobine, les leucocytes et l'indice de masse corporelle.

Si on intègre dans ce modèle les données échographiques de débit cardiaque, de volume et de masse ventriculaire gauche ainsi que les LDH, le modèle intègre le débit cardiaque indexé et l'hémoglobine de manière significative. Toutefois ce modèle ne sera pas détaillé ici en raison de la perte d'effectif engendrée par l'ajout des données échographiques (n= 373 patients au lieu de 2090)

## E. ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE DES PRINCIPALES COMPLICATIONS CHRONIQUES CHEZ LES DREPANOCYTAIRES UNIQUEMENT

Les variables qui ont été introduites dans le modèle multi-varié sont :

Variable dépendante : complication étudiée

Co-variables: âge, sexe, indice de masse corporelle, fréquence cardiaque, hémoglobine, créatinine, leucocytes, LDH, VOP carotido fémorale, Index d'augmentation pression artérielle moyenne centrale, phénotypes de l'hémoglobine.

**Tableau 16.** Facteurs de risque indépendants de survenue des principales complications en fonction des paramètres cliniques, para-cliniques et des différents phénotypes de l'hémoglobine.

	Ulcères	Priapisme	Pression pulmonaire (Vitesse IT * >2,5)	AVC**	Ostéonécrose	Syndrome thoracique aigu	CVO*** ≥ 2	Rapport Albu/Créat. <sub>u</sub> >30	Rétinopathie
<b>FACTEURS DE RISQUE</b>									
Age	↗	↗	↗	↗	↗		↘	↗	↗
Sexe féminin	↘	↘						↗	↘
Hémoglobine (g/dL)	↘					↘			
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	↗	↗				↘			↘
IMC****	↗					↗	↗		↗
Fréquence cardiaque	↘	↘							↘
Index d'augmentation		↘	↘					↘	↘
LDH (UI/cL)			↗			↗		↗	
PA centrale moyenne (mmHg)							↘		
<b>PHENOTYPE</b>									
SS	Groupe de référence								
Sbéta+	↘						↘		
Sbéta0					↘		↘		
SC	↘				↘	↘	↘		

\*IT : insuffisance tricuspide

\*\*AVC : Accident Vasculaire Cérébral

\*\*\*CVO : Crise Vaso-Occlusive

\*\*\*\*IMC : Indice de Masse Corporelle

Tous les résultats présentés sont des facteurs de risques indépendants (p<0,05) en analyse multivariée. Les Odds ratios ne sont pas montrés ici par simplicité de présentation.

Lorsque l'on introduit dans le modèle les paramètres de l'échographie cardiaque, l'augmentation de la masse ventriculaire gauche se présente comme un facteur de risque de survenue des ulcères et de l'ostéo-nécrose.

# DISCUSSION

## A. ASPECTS PRATIQUES DE LA REALISATION D'UNE ETUDE EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE

La réalisation d'une telle étude a été possible grâce au travail commun d'acteurs d'origines très différentes et encourage la réalisation de nouveaux travaux en partenariat avec les pays d'Afrique subsaharienne sur les maladies dont la prévalence est élevée.

Ce travail est né d'une rencontre avec le Pr JOUVEN alors que je cherchais à partir en coopération. Il connaissait la cardiologie Africaine par l'intermédiaire de son association « le cercle de rythmologie africain » et son sens de l'épidémiologie de masse l'a amené à me proposer un travail sur la Drépanocytose en Afrique subsaharienne où la prévalence avoisine les 2%.

Il s'en est suivi un travail plusieurs mois de revue de littérature puis de rédaction de demande de bourses qui n'ont finalement jamais abouties. L'argent nécessaire au démarrage de l'étude a donc longuement été limité mais nous avons pu acheter le matériel grâce à l'équipe de recherche de Xavier JOUVEN.

C'est donc en faisant confiance à l'avenir que nous avons atterri avec Hélène, ma femme, à Yaoundé au Cameroun. Les premières semaines ont été utiles à la rencontre des différents intervenants de la drépanocytose et de la cardiologie de Yaoundé ; bien sûr il fallait ratisser large pour obtenir le recrutement souhaité.

La moisson initiale a été mauvaise puisque les différents partenaires (médecins et associations), pourtant motivés, ne parvenaient pas à assurer un recrutement suffisant. Et c'est par l'intermédiaire des médias que le recrutement a pu décoller. En effet, beaucoup de personnes au Cameroun se sentent concernés par la drépanocytose de part l'atteinte d'un de leur proche. Ce sont souvent ces personnes qui m'ont ouvert les portes, et j'ai pu, grâce à elles, passer sur différentes émissions de radio et chaînes de télévision françaises et anglaises en direct et parfois au milieu de danseurs africains.

Il a été nécessaire de former un technicien - Albert TOUPEN, biologiste - à la réalisation de la vitesse de l'onde de pouls ainsi qu'à la réalisation du questionnaire et des dosages biologiques afin d'assurer le recrutement journalier.

Nous avons eu quelques déconvenues, puisque c'est au 700<sup>ème</sup> patient, alors que nous venions de décider de réaliser de façon systématique les créatininuries, que je me suis rendu compte que les dosages réalisés dans le laboratoire de Yaoundé étaient complètement faux. Non seulement ils n'étalonnaient pas la machine chaque jour comme il se doit, mais en plus ils n'utilisaient jamais de solution témoin. Autant dire qu'ils ne vérifiaient pas leurs résultats. Ce n'est qu'après enquête dans le laboratoire que je me suis rendu compte de l'incapacité du cadre infirmier à réaliser une dilution. Les infirmiers m'avouaient alors que la plupart du temps les résultats étaient arrangés pour qu'ils collent aux normes. Le Biologiste avait demandé de nouvelles machines qu'il n'avait pas eu et n'était donc absolument pas choqué de rendre des résultats faux à des patients qui payaient 1/40<sup>ème</sup> de leur salaire pour avoir un seul dosage de créatinine...

Heureusement, un laboratoire plus sérieux était à portée : le centre Pasteur du Cameroun avec qui nous avons pu travailler en bon terme pour refaire les examens erronés et les nouveaux dosages.

Une fois la base de données construite, les premiers résultats sur 350 patients puis rapidement 700 patients entrés dans la base, nous avons pu faire une analyse statistique préliminaire qui montrait des résultats satisfaisants.

Nous étions en juin 2012, il fallait alors discuter de l'étude avec les autres pays concernés, à savoir la Côte d'Ivoire, le Sénégal. La Côte d'Ivoire était alors en crise politique : le président Gbagbo ne voulait pas accepter les résultats des élections en faveur du président Watara, il nous était impossible de prévoir une étude à Abidjan dans ce contexte.

Après s'être battu pour récupérer le matériel de l'onde de pouls, de dosage de la microalbuminurie et l'appareil d'échographie qui était alors en panne, j'ai donc d'abord décollé pour Dakar. L'accueil par le Pr Bara DIOP, sa famille, Gaelle LEGUEN - qui était la thésarde en charge du travail - ainsi que toute l'équipe des centres de Drépanocytose pour adultes et enfants de Dakar a été très chaleureux, et nous avons pu mettre en place le travail dans de bonnes conditions.

Le Mali s'est très vite imposé comme un pays incontournable pour la réalisation de CADRE puisque le Pr Dapa DIALO venait de monter un centre pour la drépanocytose avec l'Association « Jacques Vabres », qui avait comme grande vocation d'être un centre de recherche. C'est donc vers Bamako que j'ai décollé en Août. Le centre et la volonté de l'équipe et des étudiants (Cheick Oumar DIAKITE et Youssouf TRAORE) se sont révélés être des atouts majeurs pour la réalisation de l'étude CADRE.

C'est après avoir rencontré le directeur du centre de recherche de Franceville au Gabon que nous est venue l'idée de démarrer l'étude CADRE à Libreville puisqu'il représente un centre pionnier dans le dépistage néonatal de la Drépanocytose. J'ai pu alors découvrir les mentalités locales et ce n'est pas sans difficultés que nous sommes parvenus à mettre en place le recrutement. Tout d'abord parce que la population Gabonaise est beaucoup plus modeste, et surtout parce qu'il n'existe pas de centre de référence de suivi des patients Drépanocytaires.

Ce n'est qu'en décembre que j'ai eu l'opportunité de me rendre à Abidjan en Côte d'Ivoire, dans le CHU du quartier de Yopougon où les stigmates de la crise récente se voyaient encore sur les murs mais pas dans les cœurs. L'accueil a été très chaleureux et c'est dans une ambiance cordiale que l'étude CADRE s'est vue naître, et grâce à la volonté des acteurs locaux.

Dans chaque pays (excepté au Cameroun) nous contactons les partenaires locaux avant de nous rendre sur place. Nous demandons qu'un accord éthique local soit obtenu et qu'une équipe de travail soit constituée. Cette équipe devait comprendre notamment un cardiologue et un hématologue, et au moins deux étudiants en thèse de médecine ou en mémoire de spécialité.

L'étude était présentée comme une étude multicentrique prospective de cohorte avec une année d'inclusion et un suivi au long cours. Tous les patients inclus devaient bénéficier d'une consultation avec réalisation d'un questionnaire, d'une analyse de l'onde de pouls, d'une biologie (microalbuminurie, NFS, Créatinine et créatininurie). Ceci représentait la « colonne vertébrale » de l'étude. Ensuite il était proposé de réaliser une échographie trans-thoracique avec les laboratoires d'échographie locaux, et il était laissé à chacun la possibilité d'ajouter des objectifs propres :

- une étude sur la rétinopathie drépanocytaire a été entreprise à Yaoundé ;
- une étude par doppler trans-crânien à Dakar et à Bamako ;
- une étude de la viscosité sanguine à Dakar ;
- une étude biologique plus approfondie à Dakar, Yaoundé et Abidjan.

L'étude est donc encore en cours. Nous avons pu effectuer le suivi de la première année d'une partie des patients du Cameroun grâce à Stéphanie JACOB (interne en biologie) dont le rôle a été après mon départ de coordonner la première année de suivi.

L'étude en est encore à la phase de recrutement pour les autres centres.

## B. ASPECTS SCIENTIFIQUES

### 1. *DISCUSSION DES RESULTATS*

Dans cette étude, la population de patients drépanocytaires est un bon reflet de la population drépanocytaire globale citadine d'Afrique subsaharienne en raison des méthodes de recrutement et du caractère multicentrique de ce travail.



a) Analyse de l'onde de pouls

(1) *Discussion de la diminution de la vitesse de l'onde de pouls*

Tandis que dans la population générale, la vitesse de l'onde de pouls est augmentée dans les populations à risque cardiovasculaire, on retrouve une diminution de la vitesse de l'onde de pouls et de la pression artérielle centrale moyenne dans l'ensemble de la population drépanocytaire.

Les résultats sont concordants entre les différents centres.

De façon traditionnelle, nous devrions l'interpréter comme une diminution de rigidité artérielle. Cependant ce résultat est contradictoire avec l'augmentation de rigidité aortique proximale retrouvée par méthode échographique par l'équipe grecque d'Aessopos en 2007 chez des patients S bêta thalassémiques.<sup>71</sup> Ces résultats ne correspondent pas non plus avec le concept communément admis de dysfonction endothéliale dans la drépanocytose :

- cliniquement, un défaut de vasodilatation secondaire à une dysfonction endothéliale a été démontré. Les techniques utilisées pour ce faire sont des méthodes de vasodilatation médiée par le flux et par des substances chimiques (stimulation endothéliale)<sup>71</sup> ;
- expérimentalement, un défaut de biodisponibilité du NO est retrouvé<sup>23</sup>. L'inhibition de production du NO a été directement relié chez le rat non drépanocytaire à une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls.<sup>73</sup>, ce qui est encore contradictoire avec nos résultats.

Il faut donc trouver une autre explication à cette baisse de vitesse de l'onde de pouls chez les drépanocytaires.

Les résistances vasculaires systémiques globales sont diminuées dans la drépanocytose puisque le débit sanguin est significativement augmenté tandis que la pression artérielle est significativement diminuée (Pression artérielle moyenne-pression dans l'oreillette droite = Résistance x Débit).

Si le débit augmente, il est nécessaire que les résistances diminuent plus que l'augmentation de débit pour obtenir une pression artérielle moyenne diminuée. On peut supputer qu'il s'agisse d'une diminution de résistance globale puisque l'anémie implique une augmentation du débit sanguin dans l'ensemble des organes. En effet, dans cette étude le débit cardiaque augmentait de façon proportionnelle à la baisse de l'hémoglobine (baisse de 65% de l'hémoglobine et augmentation du débit cardiaque de 71%).

Toutefois certains organes souffrent au contraire d'une vasoconstriction artérielle. Par exemple : l'hypertension artérielle pulmonaire est par définition une augmentation des résistances pulmonaires, cependant elle n'existe en réalité que chez la moitié des 6% de patients présentant une hypertension pulmonaire.<sup>47</sup> Il reste à noter que bien que les résistances soient élevées, il s'agit d'une hypertension artérielle pulmonaire à débit élevé. L'hypothèse physiopathologique d'une dysfonction endothéliale due à l'hémolyse semble avérée dans cette atteinte.

Il est possible d'avoir des résistances basses avec une rigidité augmentée (un tube en plomb est très rigide et il peut cependant être très peu résistif s'il est de bon diamètre). Il faut noter que les propriétés de vasodilatation de la tunique musculaire lisse ne sont pas altérées dans la drépanocytose puisque le test de vasodilatation médié par le nitrate réalisé par l'équipe Aessopos est normal.<sup>71</sup>

La diminution de résistance, qui est en pratique une vasodilatation avec augmentation du diamètre des vaisseaux, peut-elle à elle seule expliquer cette diminution de la vitesse de l'onde de pouls malgré une augmentation de la rigidité artérielle ?

Une autre hypothèse est que la balance vasodilatation (liée à l'hyper-débit)/vasoconstriction (liée à la dysfonction endothéliale) soit en faveur de la vasodilatation à l'état basal et qu'elle devienne en faveur de la vasoconstriction dans les formes graves comme l'HTP. Dans ce cas on s'attendrait à ce que l'HTP soit corrélée avec les autres phénotypes vasculaires chroniques, comme la néphropathie ou les ulcères de jambes, ce qui a effectivement été retrouvé par certains auteurs.<sup>47,63</sup> Ou encore que la vasoconstriction soit localisée à la microcirculation de certains organes.

Il faudrait combiner chez les mêmes patients plusieurs méthodes d'estimation de la rigidité artérielle pour répondre à cette question.

*(2) La vitesse de l'onde de pouls, l'index d'augmentation et la PA centrale comme facteurs de risques de survenue des complications*

La vitesse de l'onde de pouls ne ressort comme étant un facteur de risque d'aucune complication clinique.

Alors que l'on aurait pu imaginer le contraire, l'augmentation de l'index d'augmentation (qui est un marqueur de rigidité) est retrouvée comme étant un facteur protecteur de la survenue de priapisme, d'une rétinopathie, d'une élévation des pressions pulmonaire, d'une élévation du rapport microalbuminurie/créatininurie. De même, la pression artérielle centrale est un facteur protecteur de la survenue de plus de 2 CVO par an.

La prévalence plus faible des complications dans cette étude en comparaison à la littérature est expliquée par le défaut de dépistage de ces complications en Afrique (manque de moyen).

Nous allons suivre cette cohorte dans le temps pour évaluer l'intérêt pronostic de l'analyse de l'onde de pouls et de l'index d'augmentation sur les complications et la survie.

#### b) Micro albuminurie

Il existe une albuminurie significative chez le patient drépanocytaire dès l'âge de 10 ans, les facteurs de risques indépendants de sa survenue sont l'âge, le sexe féminin, et le LDH qui est un marqueur d'hémolyse. Un index d'augmentation élevé est un facteur protecteur.

L'hémolyse accrue chez ces patients est une piste physiopathologique à explorer de l'atteinte glomérulaire.

Il sera également étudié dans le suivi de cette cohorte le caractère pronostic de la microalbuminurie sur la survenue de complications et sur la survie.

#### c) Paramètres cardiaques

Les paramètres cardiaques sont concordants avec ceux décrits dans la littérature, c'est-à-dire une dilatation des cavités cardiaques associée à une augmentation de la masse ventriculaire gauche secondaire à un hyper-débit.

En ce qui concerne la fonction systolique gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche), elle est normale et identique aux témoins.

En ce qui concerne la vitesse de l'insuffisance tricuspide, qui est un reflet de la pression artérielle pulmonaire systolique, 34% ont une vitesse de l'IT supérieure à 2,5 et 7% ont une vitesse de l'IT supérieure à 3m/s chez les adultes (respectivement 13% et 0% chez les témoins).

Les LDH et donc l'hémolyse est retrouvé comme étant un facteur de risque indépendant de la présence d'une IT>2,5, ce qui est concordant avec la littérature.<sup>34,45-47</sup>

La dysfonction systolique (FEVG<45%) concernait moins 1% des patients tout comme l'insuffisance cardiaque clinique, ce qui est concordant avec l'étude de la littérature.<sup>65,66</sup>

La dysfonction diastolique pose un problème diagnostique. En effet, la classification d'Appleton (qui utilise le rapport des ondes E et A du flux mitral) communément admise pour diagnostiquer une dysfonction diastolique n'est pas validée chez le patient anémique chronique. Sur ces critères, il existe un trouble de relaxation (E<A) chez 6% des témoins vs 7% des drépanocytaires (ns). Et un flux restrictif (E/A>2) chez 20% des témoins vs 25 % des drépanocytaires (ns). Dans la littérature des résultats similaires ont été rapportés,<sup>65,66</sup> mais il est fort probable qu'une augmentation du débit cardiaque de 60% peut affecter les flux mitral et donc rendre ces résultats peu valides.

Un critère pouvant être plus fiable serait la vitesse E' qui est un reflet du mouvement de recul de l'anneau mitral en diastole ; il est anormal si il est < 8 cm/s dans la population générale. Sur ce critère, seuls 2,6% des drépanocytaires ont une dysfonction diastolique vs 1,2% des témoins. Reste à déterminer quels critères ont une valeur pronostique. En utilisant une combinaison de 3 critères : rapport E/A, E/E' et temps de décélération, Sachdev et coll. ont rapporté un pourcentage de dysfonction diastolique de 18% chez 141 patients drépanocytaires adultes. La présence d'une dysfonction diastolique définie par un ratio E/A<1 était associée à une mortalité accrue chez 235 patients avec suivi médian de 32 mois, indépendamment de la présence d'HTP ou non.<sup>66</sup>

d) Discussion des phénotypes « hémolytiques-dysfonction endothéliale » vs « vaso-occlusifs visqueux »

Dans la synthèse bibliographique, nous présentions les résultats de Kato et coll., qui retrouvaient une corrélation entre l'hémolyse et la survenue de certaines complications (HTP, Ulcères, Priapisme +-AVC). Tandis que les patients non hémolytiques présentaient plutôt des crises vaso-occlusives, une ostéo-nécrose et des syndromes thoraciques aigus.<sup>63</sup> Ils proposaient de séparer les drépanocytaires en deux phénotypes : « hémolytiques-dysfonction endothéliale » vs « vaso-occlusifs visqueux ».

En analyse multi-variée, dans cette étude, l'hémolyse (taux de LDH) est retrouvée comme un facteur de risque indépendant d'une vitesse d'IT>2,5 m/s (reflet de l'HTP), de la survenue d'un syndrome thoracique aigu et de la présence d'une microalbuminurie significative. Mais l'hémolyse ne ressort pas comme un facteur de risque des ulcères, du priapisme ou des AVC.

En analyse univariée :

**Tableau 17.** Analyse univariée du taux d'hémolyse et du taux d'hémoglobine en fonction de la présence ou non de complications (sont surlignés en jaune les complications pour lesquelles les LDH sont significativement plus élevés et le taux d'hémoglobine significativement plus bas).

	LDH* (UI/L)			Hémoglobine (g/dl)		
	Complication		P	Complication		P
<b>Ulcères</b>	1039±631	927±645	0,04	8,2±2	8,7±2,1	0,006
<b>Priapisme</b>	1098±721	927±636	0,054	8,7±2,1	8,6±2	0,84
<b>Vit IT**&gt;2,5m/s</b>	1044±862	827±464	0,158	8,3±2,1	8,8±2,3	0,04
<b>AVC***</b>	1106±543	937±645	0,138	8,1±1,5	8,6±2,1	0,043
<b>Ostéonécrose</b>	921±539	942±658	0,75	8,6±2	8,6±2	0,86
<b>STA°</b>	1277±630	786±589	<0,001	8±1,8	8,9±2,1	<0,001
<b>CVO°°≥2</b>	1022±660	861±621	<0,001	8,4±2	8,8±2,1	<0,001
<b>Rapport alb/créat°°°≥30</b>	1553±759	1377±524	0,059	7,6±1,3	7,7±1,5	0,556

\*LDH : Lacto-Déshydrogénase (reflet de l'hémolyse)

\*\*Vit IT: Vitesse de l'Insuffisance Tricuspidale (reflet de pressions pulmonaires élevées)

\*\*\*AVC : Accident Vasculaire Cérébral

°STA : Syndrome Thoracique Aigu

°°CVO : Crise Vaso-Occlusive

°°°Rapport alb/créat : Rapport microalbuminurie/créatininurie Siemens (mg/g de créatinine)

Il semble donc difficile de classifier notre population en deux sous-groupes aussi « distincts » que ceux qu'ont proposé Kato et coll. Les phénotypes censés être visqueux ont une anémie plus marquée que les personnes ne présentant pas de complications.

Excepté pour l'ostéo-nécrose, il ressort tout de même la tendance d'une hémolyse et d'une anémie plus marquées chez les patients présentant une complication.

## 2. VALIDITE DE L'ETUDE

### a) Interne

En termes de validité interne, différents écueils étaient envisageables :

- validation du questionnaire clinique en Afrique : il existait un possible biais de compréhension, mais les patients étaient francophones et le questionnaire a été revu et adapté avec l'aide des médecins locaux, de façon à ce que les questions soient posées précisément et les définitions des différents critères clairement définis ;
- un biais de mémorisation est tout à fait possible, notamment au Cameroun et au Gabon puisqu'il n'y avait alors pas de dossier papier sérieux pour corroborer l'interrogatoire. Nous demandions par exemple aux drépanocytaires ou à leurs parents le nombre d'unités sanguines qu'ils avaient reçus dans leur vie et nous savions bien que lorsque cela dépassait 5 à 10 transfusions, les réponses n'étaient plus fiables, certaines personnes exagérant de manière évidente les réponses décrivant 100 à 150 transfusions.

Nous avons également pu mesurer pour un certain nombre de patients les réponses à la première année d'inclusion et lors de la première année de suivi qui montrait que la corrélation n'était pas excellente pour les questions concernant le nombre de CVO ou de STA :

- reproductibilité des mesures de la VOP intra et inter opérateur. Après une courbe rapide d'apprentissage, les résultats ont été de bonne qualité sachant que l'enregistrement des courbes nous permettait de contrôler la qualité à posteriori. Nous avons également pu répéter les mesures de la VOP chez une quinzaine de patients qui ont permis de trouver une bonne reproductibilité inter et intra-observateur (coefficients de corrélation intra classe à >0.8). L'analyse par pays et par classe d'âge permet aussi de contrôler la validité interne puisque les résultats sont corrélés d'un pays à l'autre et d'une classe d'âge à l'autre. Il existe cependant un effet centre ;
- qualité des dosages biologiques de routine : Comme je l'ai décrit dans le paragraphe précédent, la méthodologie des dosages biologiques en Afrique n'est pas toujours aussi rigoureuse que ne l'exigent les différents contrôles qualités, les différentes normes présentes en Europe. Nous nous en sommes affranchis pour le

dosage de la microalbuminurie en amenant sur place des dispositifs de mesure validés.

Nous avons dû procéder à un changement de laboratoire pour la créatininurie, et de machine pour la protéinurie en raison d'une suspicion de mauvais conditionnement des bandelettes urinaires (non-respect de la chaîne du froid). De ce fait, l'utilisation de deux automates différents pour la microalbuminurie même si ils étaient validés est un biais possible.

Les autres dosages biologiques ont été réalisés en laboratoire, et les automates d'un pays à l'autre sont différents.

Il existe également un sous dépistage des patients Sbéta thalassémiques, notamment au Cameroun et au Gabon puisque le dépistage était effectué par la méthode de l'IsoElectroFocalisation qui sous détecte les Sbéta au profit des SS.

- manque de représentativité des témoins. En terme d'âge, le recrutement des témoins s'est fait sans appariement direct sur les classes d'âge : nous proposons aux personnes rencontrées (étudiants des services, familles des drépanocytaires consultés). Or les volontaires se faisaient plus nombreux adultes qu'adolescent ou enfant. Au Sénégal et au Mali, nous recrutions directement dans le cadre des campagnes associatives ou nationales de dépistage d'une hétérozygotie à l'électrophorèse pour les personnes asymptomatiques. Il s'agissait également plus facilement d'adultes.

En terme de risque cardio-vasculaire, il est difficile d'être sûr de la représentativité de certains adultes contrôles, dont on peut imaginer que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire venaient davantage profiter d'un examen cardiovasculaire gratuit. Pour éviter ce biais, nous refusions les patients qui venaient ouvertement dans le cadre d'un bilan cardiovasculaire.

Il nous faut donc augmenter encore le recrutement de population pédiatrique et adolescente afin que l'appariement sur l'âge soit optimal et que les analyses statistiques soient le plus fiable possible.

Les analyses statistiques multi-variées ont été réalisées sur l'ensemble de la population drépanocytaire, en ce qui concerne les comparaisons de la VOP entre patients et témoins et l'analyse des déterminants de la VOP. Il sera nécessaire, lorsque l'ensemble des données seront colligées, de réaliser des analyses par sous-groupe. En effet, la gravité est différente entre les sous phénotypes SS/SBéta0 et SC/Sbéta+.

## b) Externe

La validité externe des données de VOP est confirmée par l'étude camerounaise de Daniel LEMOGOUM<sup>70</sup>, qui retrouve une VOP nettement abaissée chez 20 patients drépanocytaires Camerounais d'une moyenne d'âge de 20 ans, versus 20 témoins Camerounais appariés sur l'âge et les caractéristiques morphologiques.

Elle est par contre à la fois confirmée et infirmée par l'étude d'Aessopos<sup>71</sup>, qui retrouve à la fois une dysfonction endothéliale clinique (par la méthode de la vasodilatation humérale médiée par le débit et médiée par les dérivés nitrés) et une augmentation de la rigidité artérielle (par la méthode du strain échographique).

# CONCLUSION

Nous retrouvons dans cette cohorte une modification de l'onde de pouls, avec comme principal caractéristique une diminution de la vitesse de l'onde de pouls. Il est difficile de savoir si cette diminution de la vitesse de l'onde de pouls est liée à une véritable diminution de la rigidité artérielle chez le drépanocytaire. La vitesse de l'onde de pouls n'est pas non plus liée statistiquement avec les différentes complications : s'agit-il alors d'un simple mécanisme adaptatif qui n'est pas délétère voire bénéfique ? Il est encore trop tôt pour répondre à cette question.

Nous retrouvons également la présence déjà connue d'une glomérulopathie avec une albuminurie plus élevée chez les drépanocytaires. Elle est, comme dans la population générale, un marqueur diagnostique précoce de maladie rénale chronique. On retrouve peu de lien statistique avec les autres paramètres cliniques et para-cliniques dans cette étude. Cependant, ce paramètre étant un très bon marqueur du risque cardiovasculaire dans la population générale, nous espérons retrouver un lien avec les différentes complications cliniques dans le suivi de la cohorte.

Nous avons la chance d'avoir la possibilité de suivre cette cohorte de patients drépanocytaires pour les années à venir. Des financements vont permettre d'affiner l'aspect clinique et de le compléter par de la recherche fondamentale ; l'interprétation de ces résultats en sera éclairée et permettra, nous l'espérons, de faire avancer la recherche dans le domaine des complications de la drépanocytose.

Ce travail a été pour moi la découverte de deux mondes :

- le monde de la recherche clinique dans tous ses aspects : écriture d'un projet de recherche, recherche de financements, apprentissage de la rigueur méthodologique nécessaire sur le terrain pour obtenir des données de qualités, organisation d'une équipe de travail, gestion d'une base de donnée et analyse statistique. C'est un grand plaisir de pouvoir trouver par soi-même des éléments de réponse à une question en suspens ;
- le monde de l'Afrique : j'ai pu rencontrer des médecins passionnés par la recherche dans les centres de suivi de drépanocytaires. Ils ont accepté de voir l'étude « CADRE » prendre naissance dans leur centre dans des contextes parfois compliqués (sortie de crise politique et guerre en Côte d'Ivoire et au Mali). Les relations sociales avec des cultures aussi éloignées (même si tous étaient francophones) sont souvent inattendues, avec des moments difficiles. Beaucoup de temps et de persévérance ont été de mise. Les Africains nous disaient souvent : « vous (les blancs), vous avez la montre, nous on a le temps ». L'interculturalité a du sens, elle m'a beaucoup enseigné.



# GLOSSAIRE

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BMI : Body Mass Index

CADRE (étude) : Cœur Artères et DREpanocytose

CVO : Crise Vaso-Occlusive

Hb : Hémoglobine

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

HTP : Hypertension Pulmonaire

IA : Index d'Augmentation

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

NFS : Numération Formule Sanguine

PA : Pressions Artérielle

STA : Syndrome Thoracique Aigu

TAPSE : « Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion », Excursion systolique du plan annulaire tricuspide

VOP : Vitesse de l'Onde de Pouls

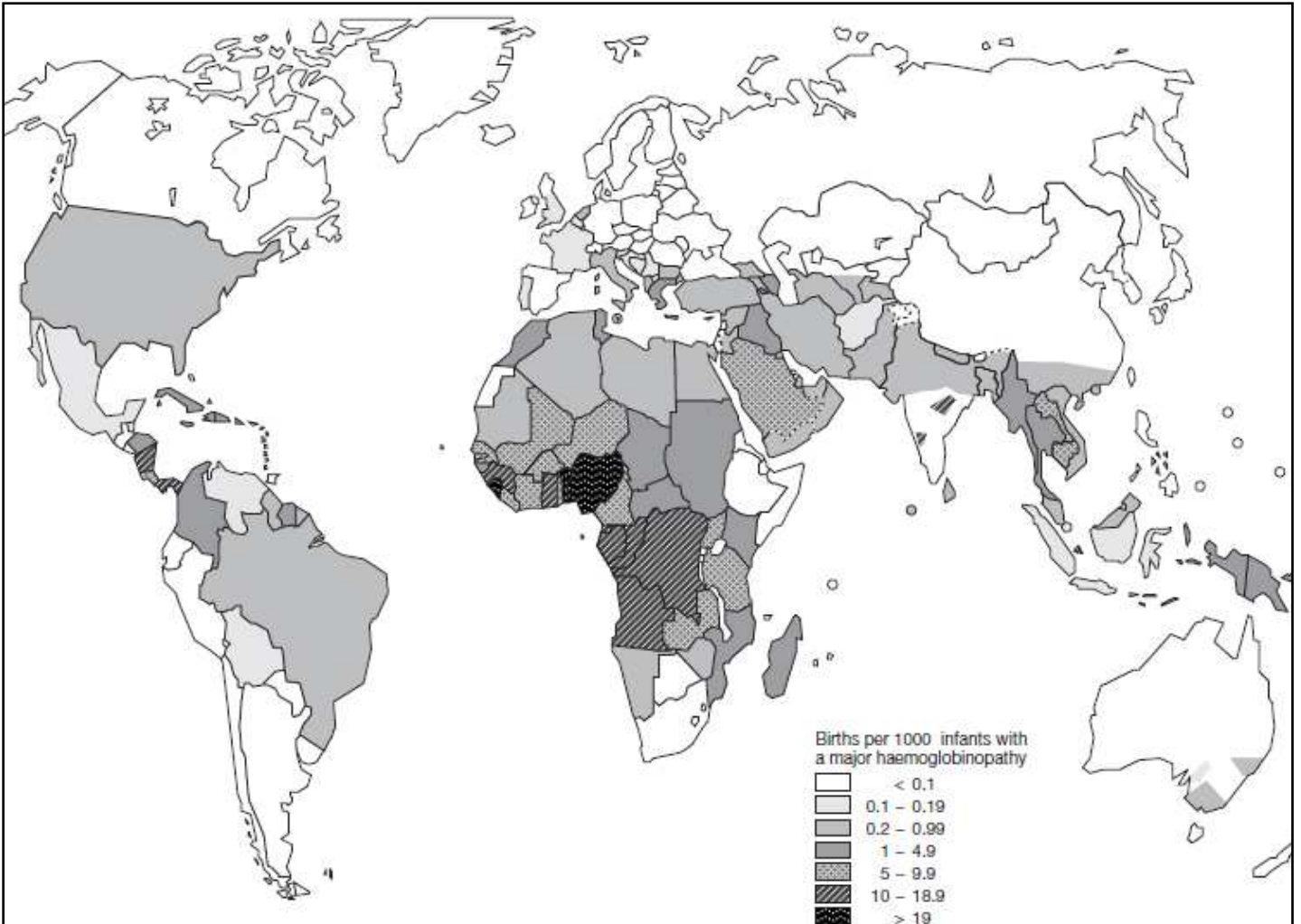
# ANNEXES

WHO region	Demography 2003				% of the population carrying			Affected conceptions (per 1000)			Affected births (% of under-5 mortality)
	Population (millions)	Crude birth rate	Annual births (1000s)	Under-5 mortality rate	Sig-nificant variant <sup>a</sup>	$\alpha^+$ thalassaemia <sup>b</sup>	Any variant <sup>c</sup>	Sickle-cell disorders <sup>d</sup>	Thalassaemias <sup>e</sup>	Total	
African	586	39.0	22 895	168	18.2	41.2	44.4	10.68	0.07	10.74	6.4
American	853	19.5	16 609	27	3.0	4.8	7.5	0.49	0.06	0.54	2.0
Eastern Mediterranean	573	29.3	16 798	108	4.4	19.0	21.7	0.84	0.70	1.54	1.4
European	879	11.9	10 459	25	1.1	2.3	3.3	0.07	0.13	0.20	0.8
South-east Asian	1 564	24.4	38 139	83	6.6	44.6	45.5	0.68	0.66	1.34	1.6
Western Pacific	1 761	13.6	23 914	38	3.2	10.3	13.2	0.00	0.76	0.76	2.0
<b>World</b>	<b>6 217</b>	<b>20.7</b>	<b>128 814</b>	<b>81</b>	<b>5.2</b>	<b>20.7</b>	<b>24.0</b>	<b>2.28</b>	<b>0.46</b>	<b>2.73</b>	<b>3.4</b>

**Annexe 1. Prévalence estimée d'hémoglobinopathie dans le monde.**

a "Significant variants" incluent Hb S, Hb C, Hb E, Hb D etc.  $\beta$  thalassaemia,  $\alpha^0$  thalassaemia.

d "Sickle-cell disorders" incluent SS, SC, S/ $\beta$  thalassaemia.



**Annexe 2.** Carte d'incidence des naissances d'enfants atteints d'hémoglobinopathies majeures pour 1000 naissances.

*World Health Organization, 2008*



## Biologique

Phénotype de l'Hémoglobine Sx	AA	AS	SS	SC	SBéta
Numération formule sanguine :	Leucocytes	..... / mm <sup>3</sup>			
	Lymphocytes	..... / mm <sup>3</sup>			
	Monocytes	..... / mm <sup>3</sup>			
	Granulocytes	..... / mm <sup>3</sup>			
	Hémoglobine	..... g/dL			
	VGM	..... fL			
	Plaquettes	..... / mm <sup>3</sup>			
	Volume plaquettaire moyen	..... fL			
	Réticulocytes	..... / mm <sup>3</sup>			
Biologie :	Créatinine	..... mg/L			Créatininurie
..... mg/L					
Microalbuminurie		..... mg/L			

## Echocardiographie :

Diamètre ventricule droit	..... mm	
Épaisseur septum interventriculaire	..... mm	
Diamètre télédiastolique ventricule gauche	..... mm	
Épaisseur paroi postérieure	..... mm	
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	..... %	
Volume ventriculaire gauche	..... mL	
Flux mitral	Pic de l'onde E	..... cm/s
	Pic de l'onde A	..... cm/s
	Temps de décélération de l'onde E	..... ms
Vitesse de l'insuffisance tricuspide	..... m/s	
	PAPd : .....	mm Hg (PAPm : .....
	Si impossible :	TAP .....
	ms	
ITV sous aortique	..... cm	
Diamètre de la chambre de chasse du VG	..... mm	
Fréquence cardiaque	..... bpm	
Pic onde E'	Médial	..... cm/s
cm/s	Latéral	.....
Diamètre veine cave inférieure	..... mm	
Collapsus Veine Cave inférieure	<50 %	>50 %
Surface oreillette gauche	..... cm <sup>2</sup>	
Surface oreillette droite	..... cm <sup>2</sup>	
Onde S tricuspide	..... cm/s	
TAPSE	..... mm	
Valvulopathie significative ?	OUI	NON
	Ne sait pas	
	Si OUI laquelle : .....	
Malformation congénitale	OUI	NON
	Ne sait pas	
	Si OUI laquelle : .....	

## Mesure de la rigidité artérielle par tonométrie :

Fréquence cardiaque carotide:

.....

Pression artérielle prise au brassard			
Pendant mesure radiale	...../..... mmHg	Carotide	...../..... mmHg
...../..... mmHg		Fémorale	
Distance Carotido-Fémorale/Carotide-Fourchette sternale/Fourchette-Fémorale (en cm)	...../...../.....		
Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale	..... m/s		

# BIBLIOGRAPHIE

1. Modell, B. & Darlison, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull. World Health Organ.* **86**, 480–487 (2008).
2. Platt, O. S. *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N. Engl. J. Med.* **330**, 1639–1644 (1994).
3. Diop, S. *et al.* [Homozygous sickle cell disease in patients above 20 years of age: follow-up of 108 patients in Dakar]. *Rev Med Interne* **24**, 711–715 (2003).
4. Hiruma, H., Noguchi, C. T., Uyesaka, N., Schechter, A. N. & Rodgers, G. P. Contributions of sickle hemoglobin polymer and sickle cell membranes to impaired filterability. *Am. J. Physiol.* **268**, H2003–2008 (1995).
5. Osarogiagbon, U. R. *et al.* Reperfusion injury pathophysiology in sickle transgenic mice. *Blood* **96**, 314–320 (2000).
6. Belcher, J. D., Marker, P. H., Weber, J. P., Hebbel, R. P. & Vercellotti, G. M. Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood* **96**, 2451–2459 (2000).
7. Belcher, J. D. *et al.* Transgenic sickle mice have vascular inflammation. *Blood* **101**, 3953–3959 (2003).
8. Turhan, A., Weiss, L. A., Mohandas, N., Coller, B. S. & Frenette, P. S. Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**, 3047–3051 (2002).
9. Wood, K. C., Hebbel, R. P. & Granger, D. N. Endothelial cell NADPH oxidase mediates the cerebral microvascular dysfunction in sickle cell transgenic mice. *FASEB J.* **19**, 989–991 (2005).
10. Aslan, M. *et al.* Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98**, 15215–15220 (2001).
11. Hsu, L. L. *et al.* Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability. *Blood* **109**, 3088–3098 (2007).
12. Kaul, D. K. & Hebbel, R. P. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J. Clin. Invest.* **106**, 411–420 (2000).
13. Belcher, J. D. *et al.* Critical role of endothelial cell activation in hypoxia-induced vasoocclusion in transgenic sickle mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **288**, H2715–2725 (2005).
14. Platt, O. S. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J. Clin. Invest.* **106**, 337–338 (2000).
15. Frenette, P. S. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr. Opin. Hematol.* **9**, 101–106 (2002).
16. Wautier, J.-L. & Wautier, M.-P. Molecular basis of erythrocyte adhesion to endothelial cells in diseases. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* (2012).doi:10.3233/CH-2012-1572
17. Rother, R. P., Bell, L., Hillmen, P. & Gladwin, M. T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* **293**, 1653–1662 (2005).
18. Bensinger, T. A. & Gillette, P. N. Hemolysis in sickle cell disease. *Arch. Intern. Med.* **133**, 624–631 (1974).

19. Reiter, C. D. *et al.* Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat. Med.* **8**, 1383–1389 (2002).
20. Eberhardt, R. T. *et al.* Sickle cell anemia is associated with reduced nitric oxide bioactivity in peripheral conduit and resistance vessels. *Am. J. Hematol.* **74**, 104–111 (2003).
21. Reiter, C. D. & Gladwin, M. T. An emerging role for nitric oxide in sickle cell disease vascular homeostasis and therapy. *Curr. Opin. Hematol.* **10**, 99–107 (2003).
22. Minneci, P. C. *et al.* Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *J. Clin. Invest.* **115**, 3409–3417 (2005).
23. Gladwin, M. T. Deconstructing endothelial dysfunction: soluble guanylyl cyclase oxidation and the NO resistance syndrome. *J. Clin. Invest.* **116**, 2330–2332 (2006).
24. Nath, K. A. *et al.* Mechanisms of vascular instability in a transgenic mouse model of sickle cell disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **279**, R1949–1955 (2000).
25. Kaul, D. K., Liu, X., Chang, H.-Y., Nagel, R. L. & Fabry, M. E. Effect of fetal hemoglobin on microvascular regulation in sickle transgenic-knockout mice. *J. Clin. Invest.* **114**, 1136–1145 (2004).
26. Kaul, D. K., Liu, X. D., Fabry, M. E. & Nagel, R. L. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in transgenic sickle mouse. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **278**, H1799–1806 (2000).
27. Morris, C. R. *et al.* Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* **294**, 81–90 (2005).
28. Villagra, J. *et al.* Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. *Blood* **110**, 2166–2172 (2007).
29. De Caterina, R. *et al.* Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J. Clin. Invest.* **96**, 60–68 (1995).
30. Panza, J. A., Casino, P. R., Kilcoyne, C. M. & Quyyumi, A. A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* **87**, 1468–1474 (1993).
31. Palmer, R. M., Ashton, D. S. & Moncada, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* **333**, 664–666 (1988).
32. Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E. & Chaudhuri, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **84**, 9265–9269 (1987).
33. Furchgott, R. F. & Zawadzki, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**, 373–376 (1980).
34. Morris, C. R. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 177–185 (2008).doi:10.1182/asheducation-2008.1.177
35. Melamed-Frank, M. *et al.* Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood* **98**, 3693–3698 (2001).
36. Hebbel, R. P. Auto-oxidation and a membrane-associated ‘Fenton reagent’: a possible explanation for development of membrane lesions in sickle erythrocytes. *Clin Haematol* **14**, 129–140 (1985).

37. Repka, T. & Hebbel, R. P. Hydroxyl radical formation by sickle erythrocyte membranes: role of pathologic iron deposits and cytoplasmic reducing agents. *Blood* **78**, 2753–2758 (1991).
38. Setty, B. N., Rao, A. K. & Stuart, M. J. Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection. *Blood* **98**, 3228–3233 (2001).
39. Westerman, M. *et al.* Microvesicles in haemoglobinopathies offer insights into mechanisms of hypercoagulability, haemolysis and the effects of therapy. *Br. J. Haematol.* **142**, 126–135 (2008).
40. Ataga, K. I. *et al.* Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica* **93**, 20–26 (2008).
41. Van Beers, E. J. *et al.* No association of the hypercoagulable state with sickle cell disease related pulmonary hypertension. *Haematologica* **93**, e42–44 (2008).
42. Schächinger, V., Britten, M. B. & Zeiher, A. M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* **101**, 1899–1906 (2000).
43. Anderson, T. J. *et al.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.* **26**, 1235–1241 (1995).
44. Celermajer, D. S. *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **340**, 1111–1115 (1992).
45. Gladwin, M. T. & Vichinsky, E. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* **359**, 2254–2265 (2008).
46. Kato, G. J. *et al.* Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* **107**, 2279–2285 (2006).
47. Parent, F. *et al.* A Hemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* **365**, 44–53 (2011).
48. Vichinsky, E. P. *et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1855–1865 (2000).
49. Platt, O. S. The Acute Chest Syndrome of Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* **342**, 1904–1907 (2000).
50. Haute autorité de santé Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. (2010).
51. Bernaudin, F. & Verlhac, S. [Stroke prevention in sickle-cell disease: results, hurdles and future perspectives]. *Bull. Acad. Natl. Med.* **192**, 1383–1393; discussion 1393–1394 (2008).
52. Verlhac, S. Transcranial Doppler in children. *Pediatr Radiol* **41 Suppl 1**, S153–165 (2011).
53. Switzer, J. A., Hess, D. C., Nichols, F. T. & Adams, R. J. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *The Lancet Neurology* **5**, 501–512 (2006).
54. Ladizinski, B. *et al.* Sickle Cell Disease and Leg Ulcers. *Advances in Skin & Wound Care* **25**, 420–428 (2012).
55. Nolan, V. G., Wyszynski, D. F., Farrer, L. A. & Steinberg, M. H. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. *Blood* **106**, 3264–3267 (2005).
56. Levey, H. R., Kutlu, O. & Bivalacqua, T. J. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J. Androl.* **14**, 156–163 (2012).
57. Bivalacqua, T. J. *et al.* Establishment of a transgenic sickle-cell mouse model to study the pathophysiology of priapism. *J Sex Med* **6**, 2494–2504 (2009).



58. Bivalacqua, T. J., Musicki, B., Kutlu, O. & Burnett, A. L. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *J Sex Med* **9**, 79–87 (2012).
59. Aygun, B., Mortier, N. A., Smeltzer, M. P., Hankins, J. S. & Ware, R. E. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatr. Nephrol.* **26**, 1285–1290 (2011).
60. Falk, R. J. *et al.* Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N. Engl. J. Med.* **326**, 910–915 (1992).
61. Anderson, S., Meyer, T. W., Rennke, H. G. & Brenner, B. M. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin. Invest.* **76**, 612–619 (1985).
62. Gladwin, M. T. *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* **350**, 886–895 (2004).
63. Kato, G. J., Gladwin, M. T. & Steinberg, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* **21**, 37–47 (2007).
64. Pegelow, C. H. *et al.* Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am. J. Med.* **102**, 171–177 (1997).
65. Lewis, J. F., Maron, B. J., Castro, O. & Moosa, Y. A. Left ventricular diastolic filling abnormalities identified by Doppler echocardiography in asymptomatic patients with sickle cell anemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **17**, 1473–1478 (1991).
66. Sachdev, V. *et al.* Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49**, 472–479 (2007).
67. Chacko, P., Kraut, E. H., Zweier, J., Hitchcock, C. & Raman, S. V. Myocardial Infarction in Sickle Cell Disease: Use of Translational Imaging to Diagnose an Under-Recognized Problem. *J Cardiovasc Transl Res* (2012).doi:10.1007/s12265-012-9426-z
68. James, T. N. Homage to James B. Herrick: a contemporary look at myocardial infarction and at sickle-cell heart disease: the 32nd Annual Herrick Lecture of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* **101**, 1874–1887 (2000).
69. Almeida, A. G. *et al.* Abnormal myocardial flow reserve in sickle cell disease: a myocardial contrast echocardiography study. *Echocardiography* **25**, 591–599 (2008).
70. Lemogoum, D. *et al.* Arterial stiffness and wave reflections in patients with sickle cell disease. *Hypertension* **44**, 924–929 (2004).
71. Aessopos, A. *et al.* Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis* **191**, 427–432 (2007).
72. Cheung, Y. F., Chan, G. C. F. & Ha, S. Y. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation* **106**, 2561–2566 (2002).
73. Fitch, R. M., Vergona, R., Sullivan, M. E. & Wang, Y. X. Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. *Cardiovasc. Res.* **51**, 351–358 (2001).
74. Belizna, C. *et al.* Arterial stiffness and stroke in sickle cell disease. *Stroke* **43**, 1129–1130 (2012).
75. Mancia, G. *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **28**, 1462–1536 (2007).

76. Cianciulli, P. *et al.* Cardiovascular involvement in thalassaemic patients with pseudoxanthoma elasticum-like skin lesions: a long-term follow-up study. *Eur. J. Clin. Invest.* **32**, 700–706 (2002).
77. Tedgui, A. & Lévy, B. *Biologie de la paroi artérielle. Aspects normaux et pathologiques.* (1994).
78. Wang, K.-L. *et al.* Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J. Hypertens.* **27**, 461–467 (2009).
79. Vlachopoulos, C. *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **31**, 1865–1871 (2010).
80. Salvi, P. *et al.* Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J. Hypertens.* **22**, 2285–2293 (2004).
81. Haute autorité de santé Evaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. (2011).

**AUTEUR : Nom : MENET**

**Prénom : Aymeric**

**Date de Soutenance : 30 janvier 2013**

**Titre de la Thèse : Evaluation épidémiologique de la vasculopathie du syndrome drépanocytaire majeur en Afrique subsaharienne.**

**Thèse, Médecine, Lille,**

**Cadre de classement : *DES de cardiologie.***

**Mots-clés : Syndrome drépanocytaire majeur, vasculopathie, vitesse de l'onde de pouls, microalbuminurie, Afrique, épidémiologie.**

**Résumé :**

**Contexte :**

La drépanocytose est une maladie génétique qui touche 25 à 30 millions d'individus dans le monde, dont la moitié en Afrique subsaharienne. Les complications chroniques qui grèvent la mortalité des patients à l'âge adulte sont le résultat de micro-occlusions capillaires itératives et d'une vasculopathie secondaire à une dysfonction endothéliale.

**Méthodes :**

Dans cette étude épidémiologique prospective, nous avons évalué 2090 patients drépanocytaires et 480 témoins âgés de 4 à 60 ans dans 4 pays d'Afrique subsaharienne (Sénégal, Mali, Cameroun, Côte d'ivoire). La vasculopathie a été étudiée par le biais de l'analyse de l'onde de pouls et la microalbuminurie. L'atteinte cardiaque a été évaluée par une échographie cardiaque pour une partie de la cohorte.

**Résultats :**

Il est retrouvé chez les patients drépanocytaires une diminution de la vitesse de l'onde de pouls dans toutes les classes d'âges ainsi qu'une diminution de la pression artérielle centrale en comparaison aux témoins. Le taux de microalbuminurie significative est supérieure dans la population drépanocytaire par rapport à la population témoin.

**Conclusion :**

Les patients drépanocytaires d'Afrique subsaharienne présentent une vasculopathie ainsi qu'une glomérulopathie. Un suivi de la cohorte et des études fondamentales sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de cette vasculopathie dans la survenue des complications de la drépanocytose.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Philippe Asseman**

**Assesseurs : Pr Xavier Jouven, Pr Christian Rose, Pr Pierre Graux, Dr Brigitte Ranque.**