



HAL
open science

Rigidité artérielle et échange érythrocytaire chez le patient drépanocytaire SS : étude observationnelle rétrospective

Imen Sliti

► **To cite this version:**

Imen Sliti. Rigidité artérielle et échange érythrocytaire chez le patient drépanocytaire SS : étude observationnelle rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03627874

HAL Id: dumas-03627874

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03627874v1>

Submitted on 1 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

*Présentée et soutenue publiquement
le lundi 25 octobre 2021 à Nice*

Par Imen SLITI

Née le 7 juillet 1994 à Cannes (05)

**Rigidité artérielle et échange érythrocytaire chez le patient
drépanocytaire SS :
Étude observationnelle rétrospective.**

Thèse dirigée par Monsieur le Docteur Thomas D'HUMIERES

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Georges LEFTHERIOTIS, Président du jury

Madame le Docteur Verena FASSBENDER, Assesseur

Madame le Docteur Hajar OUAHMI, Assesseur



Liste des enseignants au 1^{er} septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice.

Doyen

Pr. BAQUE Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr. DELLAMONICA Jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie-Génétique (47.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M. GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HASSEN-KHODJA Réda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie Vasculaire ; Médecine Vasculaire (51.04)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. GUERIN Olivier	Médecine Interne ; Gériatrie (53.01)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. JEAN-BAPTISTE Elixène	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50.03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51.03)
M. BOZEC Alexandre	ORL-Cancérologie (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M. BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation Médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. FAVRE Guillaume	Néphrologie (44.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
Mme GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. ILIE Marius	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M. VANBIERVLiet Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M. CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50.04)
Mme CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48.04)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M. LOTTE Romain	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M. MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52.02)
Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M. MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. NAIMI Mourad	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
M. SAVOLDELLI Charles	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie (55.03)
M. SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M. TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49.04)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEUR AGREGE

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICTIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52.03)

PROFESSEURS ASSOCIES

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

CONSTITUTION DU JURY EN QUALITE DE 4^{ème} MEMBRE

PROFESSEURS HONORAIRES

M. AMIEL Jean	M. GERARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTE Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean- Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-Patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. HONORAIRES

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNE Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIREE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. LEBOEUF Mathieu	Gynécologie-Obstétrique
Mme NADEAU Geneviève	Uro-Gynécologie
M. ODIN Guillaume	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Docteur D'HUMIERES, Directeur de thèse,
Chef de Clinique,
Service de Physiologie Explorations fonctionnelles de l'Hôpital Henri-Mondor de Créteil.

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse, merci pour tes remarques toujours très justes et pour ta bienveillance,
Tu es pour moi un exemple d'accomplissement personnel, professionnel et familial,
C'est comme si tes journées faisaient 43 heures,
Ta passion et ton enthousiasme sont si agréables à vivre,
Je te souhaite de garder cet élan de vie pour toujours.

À Monsieur le Professeur LEFTHERIOTIS, Président du jury,
Professeur des Universités de Physiologie-Médecine Vasculaire,
Service de Médecine et d'Explorations Vasculaires du CHU de Nice.

Je vous remercie de m'avoir permis d'accéder à cette magnifique spécialité, et ensuite de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.
Je vous admire pour votre émerveillement face à la médecine comme si c'était le premier jour,
Je vous remercie du savoir que vous m'avez transmis et que, j'espère, vous continuerez à transmettre avec tant de passion.
Je vous remercie pour votre bienveillance et votre disponibilité sans faille.

Soyez assuré de tout mon respect et ma gratitude.

À Madame le Docteur FASSBENDER,
Praticienne hospitalière,
Service de Médecine et d'Explorations Vasculaires du CHU de Nice.

Travailler à tes côtés fût l'un des plus beaux cadeaux de l'internat,
Tu as toujours su nous apporter ta connaissance dans la bonne humeur,
J'admire le médecin exceptionnel, la femme accomplie et la mère dévouée que tu portes si bien en toi,
Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,

Sois assurée de mon amitié et de ma reconnaissance.

À Madame le Docteur OUAHMI,

Chef de Clinique,

Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation du CHU de Nice.

Merci de m'avoir fait cet honneur de juger mon travail,
Je n'ai jamais vu autant de modestie dans un seul être,
J'admire ta bienveillance et ta simplicité,
J'espère avoir un jour l'honneur d'exercer à tes côtés.

**Aux Docteurs GIORDANA, LAURAIN, BOURGEOIS, BERKANE, MACONE,
GUINEMER, CODIAT, ABOU CHACRA, LABASTIE**

Vous avez tous apporté une pierre au médecin que je deviens,
J'espère pouvoir prendre en chacun de vous le meilleur,
Merci de me donner l'exemple.

A Servais, le Docteur AKAKPO,

Ta bonté n'a d'égale que ta persévérance,
Un amoureux de l'humanité tout entière,
Merci pour tout.

À mes co-internes,

Emmanuelle, toujours là pour rire mais surtout pour nous guider. La maman de Juliette et des autres aussi ! Un vrai plaisir de travailler avec toi ...

A Alexandre, toujours là pour aider. Merci de tout ton investissement, je te souhaite le meilleur,
A Gilles, je te souhaite de t'épanouir dans cette spécialité autant que nous.

A ma famille et mes amis

A mes parents,

Qui m'ont donné bien plus que ce qu'ils n'avaient,

Qui m'ont tout appris sauf à vivre loin d'eux,

Je vous aime depuis le début et jusqu'après la fin,

Puisse-t-il vous garder près de moi jusqu'à mes vieux os.

A mes grands-parents,

Tayaa, Yamma (je m'excuse que tu n'aies eu le temps de voir ce jour), Lakhder, Mima.

J'espère vous rendre fiers.

A mes frères et mes sœurs,

Amin, je sais ce que tu manigances, et je te souhaite de réussir pour toujours et à jamais,

*Aya (tellement fière de ce petit bout de femme) et Chaïma (love you to the moon and back),
Girls Squad !*

Musy, brother from an other mother, you know.

A mes oncles et tantes, A mes cousins et cousines,

*Fayou, Hasnia, Modda, Zakia (Wissal et Maroua <3) et tous les autres,
De l'autre côté des vagues, je vous envoie tout mon amour.*

A mes beaux-parents,

*Vous m'avez accueilli comme votre fille,
Je vous admire en secret pour tout ce que vous faites.*

A Bleu et Vert, mais surtout à Insaf, Maroua, Rayhane, Hajer, Yasmine, Hanen,

Ravie de faire partie de votre vie !

A la Famille BRIKI, à la famille RADOUA,

Quand les amis deviennent la famille ...

A la famille TORRIN-HUYET,

*A Deborah, tu étais la première ... Loin des yeux mais si près du cœur,
A Valérie, à ta force que j'admire un peu plus chaque jour,
A Élisia, la meilleure coloc de la Terre, tu m'as supporté la pire année, désolée !*

Aux LEBLANC et aux SADOUNI,

*Je vous souhaite tout le bonheur du monde et l'au-delà !
Starter from the bottom ...*

A la Famille Noyau,

*Qui n'est pas une famille de sang, mais bien plus,
A Fatiha, Sana, Imen, et toutes celles qui me font sourire dès que je prends mon téléphone,*

A mes amies,

*A Clio, déjà 10 ans qu'on se supporte, tu es un exemple pour moi mais je ne te le dirai jamais,
A Melissa, tu sais déjà tout ce que je pense, je t'aime pour toujours,
A Alice, depuis la première seconde, tu fais partie de ma vie,
A Imen, tant d'amour en un seul être, je te souhaite tout ce que tu mérites,
A Marine, ta douceur et ta bienveillance me surprendront toujours.*

A ceux qui m'ont vu commencer, sans pouvoir me voir finir,

*Le chanceux, tu es parti tout propre,
Veille bien sur la patronne.*

A mon mari,
*A mon Gambu, ma force tranquille,
Celui qui me supporte et me porte tous les jours, qui arrive à me faire rire d'un rien,
Je t'admire pour la détermination que tu portes en toi, pour ta manière d'être, ta simplicité,
Tu m'apaises et me rend meilleure chaque jour,
Merci pour tout, pour être toi, pour être là,
Pour le reste, tu sais ...*

*Et enfin, A Celui qui ne s'endort jamais,
Merci.*

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	16
1. Généralités à propos du globule rouge	16
2. Cas particulier de la drépanocytose.....	16
3. Physiopathologie : Polymérisation de l'hémoglobine S.....	17
4. Vasculopathie drépanocytaire.....	20
5. Traitement des affections chroniques.....	22
6. Rigidité artérielle.....	23
7. Objectifs de l'étude.....	24
MATERIEL ET METHODES	25
1. Population de l'étude.....	25
2. Mesure de la rigidité artérielle.....	25
3. Analyses statistiques.....	26
RESULTATS	27
1. Population.....	27
2. Corrélation entre aphérèse et biomarqueurs	28
3. Corrélation entre aphérèse et différents composants du signal de l'onde de pouls.....	28
4. Corrélation entre la VOP et les caractéristiques de la population.....	29
5. Corrélation entre les atteintes d'organe et la pré-VOP.....	29
6. Corrélation entre paramètres d'hémolyse et paramètres dérivées de l'onde de pouls..	30
7. Corrélation entre la valeur du NT pro-BNP et les différents composants du signal l'onde de pouls.....	30
8. Corrélation entre la prise d'Hydroxyurée et les différents composants du signal de l'onde de pouls.....	30
DISCUSSION.....	32
CONCLUSION.....	39
RESUME.....	40
BIBLIOGRAPHIE.....	41
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	46

LISTE DES ABREVIATIONS

AVC : Accident vasculaire cérébral

AUC : Aire sous la courbe

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CV : Cardio-vasculaire

EP : Embolie pulmonaire

FC : Fréquence cardiaque

Hb : Hémoglobine

HbF : Hémoglobine F

HbS : Hémoglobine S

HTA : hypertension artérielle

HTP : Hypertension pulmonaire

HU : Hydroxyurée

PAM : Pression artérielle moyenne

PPG : Photo-pléthysmographie

TAd : Tension artérielle diastolique

TAs : Tension artérielle systolique

VOP : Vitesse de l'onde de pouls

INTRODUCTION

1. Généralités à propos du globule rouge

Le globule rouge, ou encore appelé érythrocyte, est une cellule anucléée présente dans le système vasculaire dont le principal rôle est de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus. Sa durée de vie est d'environ 120 jours.

C'est une cellule qui mesure entre 5 et 7 micromètres de diamètre avec un aspect de disque aplati au centre. Cette forme spécifique lui permet de se déformer afin de circuler dans les petits capillaires dont le diamètre ne dépasse pas 3 microns.

Le transport de l'oxygène se fait par l'intermédiaire de l'hémoglobine. Celle-ci est formée de 4 sous unités globine, chacune associée à un complexe d'hème (noyau porphyrique et un atome de fer ferreux qui va permettre la fixation d'une molécule de dioxygène). Les sous unités de globine sont identiques deux à deux. Elles s'organisent en tétraèdre pour former la molécule d'hémoglobine. **Figure 2.**

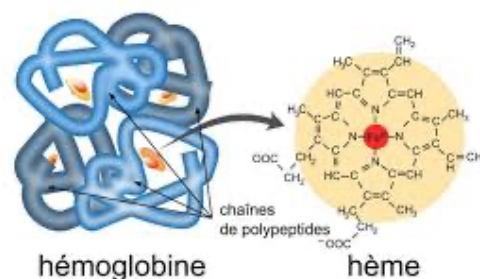
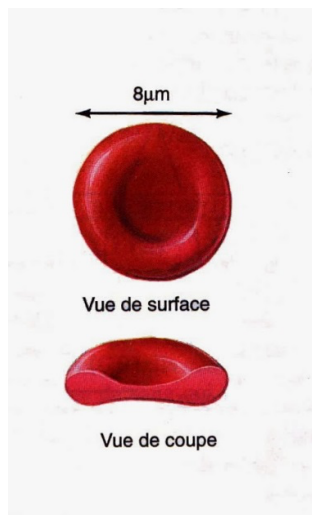


Figure 1 : Schéma d'un globule rouge **Figure 2 : Schéma d'une molécule d'hémoglobine**

Chez le fœtus et jusqu'aux premiers mois de vie, c'est l'hémoglobine F que l'on rencontre, formée de deux sous unités α et deux sous unités γ . Puis progressivement la sous unité γ va être remplacée par la sous unité β , donnant à partir de 6 mois de vie la prépondérance à l'hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$).

2. Cas particulier de la drépanocytose

La drépanocytose est une mutation génétique sur le gène codant l'hémoglobine. Il s'agit d'une substitution d'un acide aminé unique (le glutamate par la valine) sur la chaîne de la beta globine sur le chromosome 11 (β -6 glu>val). Il en découle la formation d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S. **Figure 3.**

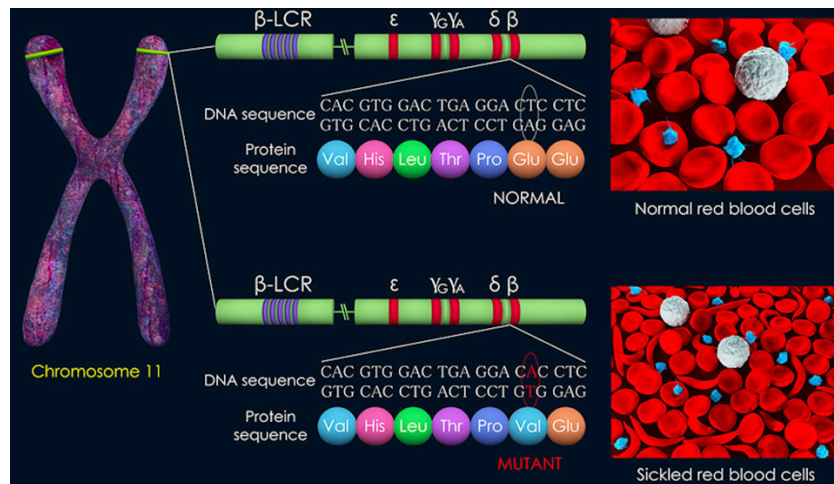


Figure 3 : Mutation du gène de l'hémoglobine

Cette hémoglobine anormale peut être soit présente à l'état homozygote appelée alors drépanocytose SS, soit être associée à d'autres mutations des gènes de l'hémoglobines. Ces génotypes hétérozygotes composites sont secondaire à la présence d'une autre mutation de l'Hémoglobine à l'origine de troubles qualitatifs ou quantitatifs (hémoglobinose SC, thalassodrépanocytose ...). Tous ces phénotypes sont regroupés dans le terme de syndromes drépanocytaires majeurs dont la représentation la plus fréquente est l'homozygotie SS retrouvée chez plus de 2/3 des patients. (1)

La transmission de la mutation se fait sur un mode autosomique récessif. C'est-à-dire qu'à l'état hétérozygote et sans autres hémoglobinopathies associées, cette anomalie génétique n'a pas de conséquences cliniques, on parle de porteur sain ou encore de trait drépanocytair. **Figure 4.**

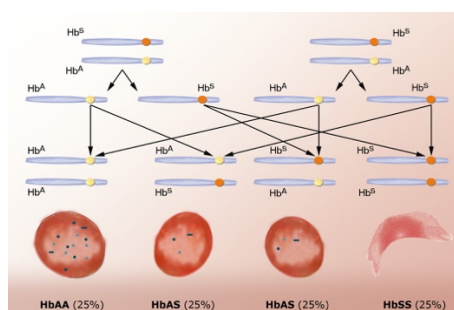


Figure 4 : Mode de transmission de la drépanocytose

3. Physiopathologie : Polymérisation de l'hémoglobine S, pierre angulaire de la maladie.

Le glutamate présent au niveau du 6^{ème} codon du gène de l'hémoglobine A (normale) est hydrophile. Il est remplacé par la valine qui est un acide aminé hydrophobe. Cette substitution va engendrer une modification dans la conformation tridimensionnelle de la molécule d'hémoglobine. C'est le point de départ de la physiopathologie.

De part cette propriété hydrophobe de la valine, lorsque l'hémoglobine S est désoxygénée, elle va se réorganiser avec d'autres molécules d'hémoglobine S en forme de polymère. La polymérisation de l'hémoglobine S induit un afflux intra cellulaire de calcium dans l'érythrocyte. Afin de maintenir la neutralité électrique de la cellule, on observe une fuite du potassium et d'eau vers le plasma avec pour conséquence la déshydratation du GR. (2)

Cette dernière est responsable d'une augmentation relative de la concentration de l'hémoglobine S intra cellulaire avec déformation du cytosquelette de l'hématie. La cellule perd alors sa forme biconcave qui lui conférait une élasticité importante et acquière une forme de faucille très peu déformable et qui aura tendance à se lyser compte tenu du conflit avec les microvaisseaux. (3,4) **Figure 5.**

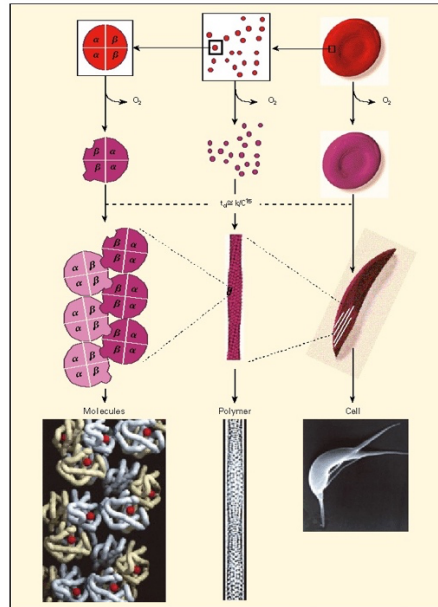


Figure 5 : Polymérisation de l'Hémoglobine S

La durée de vie de ces cellules falciformées est nettement diminuée (16 jours vs 120 jours pour des GR normaux). (5) Ceci s'explique par plusieurs phénomènes, dont entre autres :

- **Anémie par Hémolyse extra vasculaire :** Les macrophages présents dans le système réticulo-endothéliale de la rate vont détruire ces cellules anormales pouvant engendrer : une anémie sévère, une splénomégalie, une asplénie fonctionnelle avec risque infectieux accru.
- **Anémie par Hémolyse intra vasculaire :** le globule rouge se détruit à l'intérieur même du vaisseau sanguin, induisant un relargage d'hémoglobine libre avec pour conséquence une dysfonction endothéliale (développé plus loin). (6)

a. Vaso-occlusion

La vaso occlusion est le résultat d'une interaction entre une rhéologie sanguine altérée et une adhérence accrue de GR entre eux, à l'endothélium et aux cellules de l'inflammation.

La rhéologie sanguine est altérée par une viscosité plasmatique accrue et une déformabilité des GR diminuée. Ceci induit un ralentissement du flux sanguin au niveau des capillaires et des veinules post capillaire, avec une désoxygénation de l'hémoglobine majorée (compte tenu de l'augmentation du temps de contact capillaire-GR). A l'état basal, cet état circulatoire n'est pas ou peu symptomatique puisque l'oxygénation de l'hémoglobine S reste suffisante afin de ne pas provoquer la formation de polymère d'Hb. En revanche, dans certaines conditions favorisant l'augmentation de l'extraction d'oxygène ou la déshydratation des GR (telles que l'exercice, l'acidose, l'hyperthermie), la désoxygénation des érythrocytes engendre des changements importants.(7)

Les globules rouges voient leur hémoglobine S se polymériser, ils se déshydratent et acquièrent une forme de faucille. Cette structure est responsable d'une séquestration mécanique (des GR

dans la microcirculation) mais aussi chimique par l'activation des mécanismes d'adhésions cellulaire des GR, des cellules endothéliales et des cellules de l'inflammation. (8, 9, 10) Cette cascade s'auto-amplifie : les globules rouges sont désoxygénés donc ils se déforiment. Puis cela induit une occlusion de la microcirculation et empêche l'oxygène d'arriver aux organes, qui souffrent et expriment des molécules de l'inflammation, etc...

Cliniquement, cette manifestation de la maladie peut revêtir beaucoup de phénotypes selon l'organe en cause : Accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu, séquestration splénique, douleur aigue ostéo articulaire ...

b. Hémolyse et Dysfonction endothéliale

Comme expliqué précédemment, la fragilité des GR peut induire une destruction intra-vasculaire de l'érythrocyte et libérer ainsi l'hémoglobine dans les vaisseaux. Ce phénomène va avoir plusieurs répercussions sur le système cardio-vasculaire des patients.

D'une part, l'anémie qui en résulte (en générale en 6 et 11 g/dL) génère un stress supplémentaire sur le système cardiovasculaire avec une augmentation chronique du débit cardiaque et une dilatation des cavités cardiaques avec une intolérance à l'effort multifactorielle. (11, 12, 13, 14)

D'autre part, la présence d'hémoglobine libre dans le système vasculaire va entrainer une dysfonction endothéliale avec toutes les atteintes vasculaires qui en découle :

- On assiste à une réaction irréversible du monoxyde d'azote NO avec l'oxyhémoglobine libre engendrant la diminution la biodisponibilité du NO. Or ce dernier est un puissant vasodilatateur sécrété par les cellules endothéliales afin de réguler l'inflammation, l'activation plaquettaire, le stress oxydatif et la prolifération des cellules musculaires lisses.
- L'Hb libre va activer la formation de ROS (reactive oxygen species), et ainsi accroître le déséquilibre endothélial en faveur d'une vasoconstriction.
- L'hème présente dans le système vasculaire va activer les voies immunitaires et va favoriser le stress oxydatif et l'inflammation stérile. (15, 16, 17) **Figure 6 et 7.**

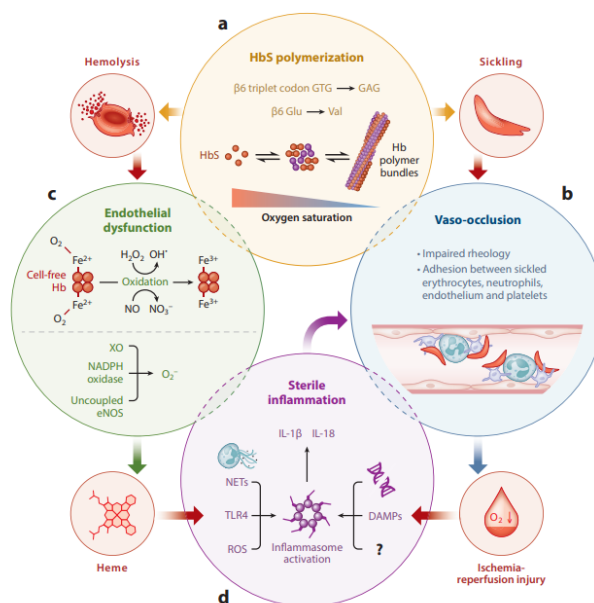


Figure 6 : Mécanismes de la vasculopathie drépanocytaire

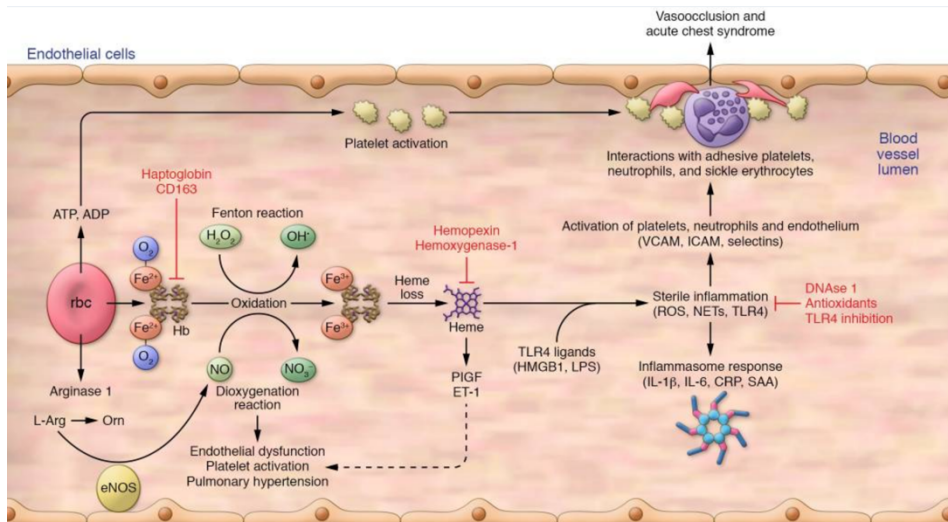


Figure 7 : Hémolyse intravasculaire

4. Vasculopathie drépanocytaire

Ces dernières années, les progrès médicaux ont permis de faire reculer le taux de mortalité due aux infections graves (notamment à germes encapsulés) grâce entre autres aux antibioprophyaxies et aux vaccins. L'espérance de vie des patients drépanocytaires a pu ainsi augmenter mais sans pouvoir égaler celle de la population générale (67 ans vs 82 ans). (18)

Avec le vieillissement des patients atteints de drépanocytose, nous avons vu émerger de nombreuses complications cardiovasculaires qui découlent des vaso-occlusions et de la dysfonction endothéliale mais dont les physiopathologies ne sont pas complètement comprises. Plus de 20% de la mortalité totale est aujourd'hui attribuée à des causes cardiovasculaires : AVC, EP, HTP, insuffisance cardiaque. Ces affections affectent également la qualité de vie (néphropathie, rétinopathie, ulcère de jambe, troubles neuro-cognitifs) chez une population jeune et encore active. (19)

La drépanocytose peut être considérée comme une vasculopathie systémique avec des conséquences chroniques sur de nombreux organes cibles.

Nous allons détailler les 3 atteintes d'organes chroniques majeures responsable de la majorité de la morbi-mortalité : la vasculopathie cérébrale, l'hypertension pulmonaire et la néphropathie.

a. Vasculopathie cérébrale

Il existe deux périodes critiques pendant lesquels les patients drépanocytaires sont le plus à risque d'accident vasculaire cérébrale ischémique : les jeunes enfants de 2 à 9 ans et l'âge adulte après 30 ans. Ces accidents peuvent toucher les petits et les moyens vaisseaux du système nerveux central avec des physiopathologies différentes pas complètement comprises.

Nous parlerons succinctement de l'AVC hémorragique.

i. Macrovasculopathie cérébrale

Dans l'AVC pédiatrique, de nombreuses séries autopsiques ont permis de montrer une atteinte des branches carotidiennes internes (notamment la cérébrale antérieure et la moyenne) comprenant une hyperplasie intimale avec oblitération de la lumière, une dégénérescence de la lame élastique interne et des thrombus intra-luminale. (20, 21).

Ces anomalies induisent une réserve cérébro-vasculaire réduite à l'état stable. Pour y pallier, le débit sanguin cérébral et l'extraction d'oxygène cérébrale de l'enfant atteint de drépanocytose sont augmentés de manière chronique. Lors d'une affection intercurrente, par exemple, une anémie aiguë à parvovirus B19, les capacités d'adaptation de la perfusion cérébrale sont déjà dépassées. On assiste alors à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. (22)

La physiopathologie de ces atteintes n'est pas encore élucidée mais il semblerait que les mêmes lésions anatomopathologiques soient retrouvées dans les artères pulmonaire lorsqu'il existe une hypertension pulmonaire (détaillé plus bas). Étant donné que l'hémolyse a déjà prouvé qu'elle était fortement impliquée dans la pathogénèse de l'hypertension pulmonaire, il serait possible qu'elle soit également impliquée dans cette macro-vasculopathie cérébrale. (23)

ii. Microvasculopathie cérébrale

L'atteinte des petits vaisseaux est le mode d'atteinte cérébro-vasculaire le plus fréquent dans la drépanocytose. Il débute déjà la première année de vie pour atteindre 50% de la population à l'âge adulte. (24, 25, 26).

On peut retrouver tout type de manifestations neurologiques allant de l'infarctus silencieux (facteur de risque d'AVC avéré) à l'AVC lacunaire.

Indépendamment de l'anémie, la microcirculation cérébrale est sujette à des processus de vaso-occlusion et de dysfonction endothéliale. Des études d'autopsies ont révélés un épaississement diffus et une sclérose des artériolles intracérébrales. (27)

Une seconde hypothèse propose que l'autorégulation vasculaire intra-cérébrale serait défaillante et participerait à cette micro-angiopathie. Elle induirait des effets néfastes de l'hyperdébit sanguin systémique, comme dans le cas des atteintes cérébrales des personnes âgées athéro-sclérotiques. (28)

iii. Hémorragie cérébrale

C'est l'affection de l'adulte jeune (20 à 30 ans) : après occlusions des branches carotidiennes internes, les artères perforantes se sont développées pour maintenir la perfusion cérébrale. Ces artères pathologiques font le lit du syndrome de Moya-Moya avec un risque d'hémorragie intra-crânienne élevée. Certaines séries autopsiques retrouvent au niveau des artères intracrâniennes une hyperplasie intimale avec une atrophie de la média, remplacée par de la fibrose adventitielle. (29)

b. Hypertension pulmonaire

L'atteinte cardio-pulmonaire de la drépanocytose est pourvoyeuse d'une morbi-mortalité importante avec notamment des altérations de la capacité à l'effort et donc une diminution de la qualité de vie. Elle affecte environ 10% des adultes drépanocytaires. La présence d'une hypertension pulmonaire est un facteur de risque indépendant de mortalité (mortalité à 3 ans entre 12 et 37%). (30)

Elle peut être de deux types chez le patient drépanocytaire :

L'hypertension artérielle pulmonaire, soit du groupe 1, pré capillaire : secondaire à une prolifération du muscle lisse et de l'intima associée à des thrombi in situ. Cela va engendrer une oblitération progressive des artérioles pulmonaires avec, à terme, une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et des défaillances du cœur droit. C'est une pathologie vasculaire pulmonaire semblable au niveau anatomopathologique aux atteintes artérielles observée dans les macro-vasculopathies drépanocytaires :

L'hypertension pulmonaire du groupe 5 : multifactorielle, associant notamment un remodelage adaptatif (haut débit cardiaque pour palier à l'anémie chronique) et un remodelage

maladaptatif (secondaire à une vasculopathie systémique et coronarienne responsable de lésions fibrotiques). (31, 32, 33, 34)

L'augmentation du NT-proBNP (dérivé du BNP, hormone relâchée par les cardiomyocytes en état de surpression et de stress pariétal) est associée à une hypertension pulmonaire et permet de stratifier les patients en fonction de leur risque. Une valeur supérieure ou égale à 160 pg/mL est un facteur prédictif indépendant de surmortalité. (36)

c. Néphropathie

La néphropathie drépanocytaire revêt plusieurs manifestations : Glomérulopathie, hématurie, tubulopathie, insuffisance rénale chronique.

Elle est multifactorielle avec des arguments en faveur de phénomène d'ischémie reperfusion et d'autres en faveur d'une atteinte vasculaire liée à l'hémolyse. (37, 38)

5. Traitement des affections chroniques :

Il existe des traitements qui vont permettre soit de guérir le patient, soit de diminuer son risque cardiovasculaire.

Nous n'aborderons ici que le traitement des affections chroniques.

Le seul traitement curatif disponible à ce jour est l'allogreffe de cellule souche hématopoïétique (CSH). Il permet de prévenir les atteintes d'organes cibles et diminue la morbi-mortalité associée à la drépanocytose. L'accès à ce traitement est cependant très réduit compte tenu des potentiels effets secondaires (traitement immunosuppresseur, rejet de greffon, ...), des donneurs de CSH limités, du coût économique pour des pays en voie de développement qui concentrent la majeure partie de cette population. (39)

Compte tenu de ces limites, la base du traitement chronique de la drépanocytose s'articule surtout autour de deux axes : l'hydroxyurée (HU) et la transfusion sanguine.

L'HU est le premier traitement qui fut autorisé par la FDA (Food and Drug Administration). Ce traitement permet d'augmenter la production d'hémoglobine fœtale, permettant ainsi une diminution relative du taux d'HbS et donc une diminution de sa polymérisation. Il permet également de diminuer les plaquettes, les leucocytes, les réticulocytes et l'expression des molécules d'adhésion membranaires et d'inflammation. (39)

La transfusion sanguine peut être de 3 types - simple, échange manuel ou automatisé :

- La transfusion simple et échange manuel : traitement peu coûteux, méthode la plus répandue mais présente le problème majeur de la surcharge en fer pour la transfusion simple.
- L'échange érythrocytaire automatisé consiste à extraire les globules rouges anormaux du sang du patient et à transfuser des poches de sang de donneur sain.

L'échange érythrocytaire permet d'éviter les surcharges en fer. Il a déjà prouvé son efficacité dans la prévention primaire et secondaire des complications neuro-vasculaires avec diminution des AVC et des infarctus silencieux chez l'enfant. (40, 41)

Cette thérapie est également pratiquée pour prévenir les complications chroniques non neurologiques de la drépanocytose tel que l'hypertension pulmonaire, la néphropathie ou encore l'ulcère de jambe sans preuve formelle de l'efficacité. Il semblerait tout de même exister une tendance à l'amélioration des atteintes d'organes autres que cérébro-vasculaires dans la littérature (42).

Les objectifs thérapeutiques de ces programmes transfusionnels ne sont pas clairement établis sauf pour la vasculopathie cérébrale de l'enfant en prévention primaire avec Doppler trans-crânien pathologique (HbS < 30%). (43)

6. Rigidité artérielle

Nous avons expliqué l'enjeu majeur de la gestion du risque cardiovasculaire chez le patient drépanocytaire.

a. Dans la population générale

Dans la population générale, il est admis que la rigidité artérielle est un marqueur précoce de vieillissement des artères et de mauvais pronostic cardiovasculaire (CV) (44). En pratique courante, elle peut être évaluée de manière non invasive par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) qui représente la vitesse de propagation de l'onde de choc créée par la systole cardiaque à travers l'arbre vasculaire. Plusieurs appareils permettent cette mesure avec des méthodes différentes : la tonométrie à aplanation, la photo-pléthysmographie ...

Il est aujourd'hui reconnu que la VOP est un facteur indépendant de mortalité toute cause confondue, de mortalité CV et de risque de survenue d'évènements neurologiques ou coronariens dans la population générale. (45)

b. Dans la population drépanocytaire

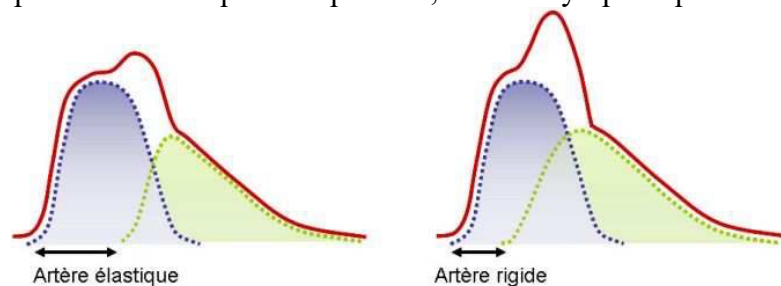
L'étude CADRE réalisée en 2004 a permis de démontrer que les patients atteints de drépanocytose ont une vitesse d'onde pouls abaissée, soit une rigidité artérielle diminuée, comparativement à la population générale. Ces patients présentent malgré cela un risque CV accru par rapport à la population générale (46). Les valeurs normales cette population doivent être analysées différemment de la population générale.

c. Analyse de la forme de l'onde de pouls

L'analyse la plus courante de l'onde de pouls concerne sa vitesse. Elle est considérée comme augmentée lorsqu'elle est supérieure à 10m/sec mais cette valeur varie en fonction de l'âge.

Outre sa vitesse, l'onde de pouls peut être analysée de manière différente. Elle est composée de la somme de deux types d'ondes – **Figure 8** (11) :

- La première, l'onde incidente, possède une forme pulsatile rythmée par le flux sanguin éjecté dans l'aorte à chaque systole.
- La seconde, l'onde réfléchie est le miroir de l'onde incidente lorsqu'elle s'est réfléchi sur les bifurcations artérielles et artériolaires. Elle parcourt l'arbre avasculaire de la périphérie vers le cœur pour s'ajouter à l'onde incidente. Elle est le reflet des résistances vasculaires périphériques.
- On retrouve également une ligne de base avec des oscillations lentes régies par plusieurs paramètres tels que la respiration, le tonus sympathique et la thermorégulation.



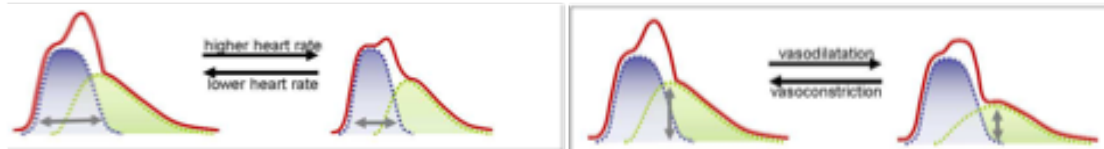


Figure 8 : Décomposition de l'onde de pouls (en rouge) en deux ondes

Onde de pouls directe ou antérograde (en bleu), onde de pouls réfléchi ou rétrograde (en vert).

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 réfléchi.

Cette onde peut être analysée sous forme de phase systolique, représentant environ le 1^{er} tiers de l'onde et phase diastolique qui est les deux derniers tiers de l'onde.

Il est reconnu une relation linéaire entre l'aire sous la courbe systolique (environ le premier tiers) de l'onde de pouls recueillie au niveau aortique et le volume d'éjection systolique. (47)

7. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'influence de l'échange érythrocytaire dans une population drépanocytaire SS sur la vitesse de l'onde de pouls.

Nous avons également décidé d'évaluer l'impact de ce traitement sur les différentes composantes du signal de l'onde de pouls.

MATERIEL ET METHODES

1. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique avec pour centre recruteur l'unité d'aphérèse de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil sur une période de 22 jours de temps du 23 février au 17 mars 2021. Nous avons utilisé une base de données concernant une population d'adultes atteints de drépanocytose SS inclus dans un programme d'échange transfusionnel régulier à l'état stable. Ils bénéficiaient de ce traitement toutes les 4 à 5 semaines avec surveillance clinico-biologique pré et post traitement.

Les données cliniques et les antécédents répertoriés étaient :

- L'âge, le sexe et la taille.
- La pression artérielle systolique (TAs) et diastolique (TAd) avant et après traitement
- La fréquence cardiaque (FC) avant et après traitement
- Date du début du programme d'échange érythrocytaire
- Les atteintes d'organes : néphropathie, vasculopathie cérébrale, rétinopathie, ulcère de jambe)
- Administration d'un traitement par Hydroxyurée (HU)

Les **données biologiques étaient** réalisées au laboratoire du CHU Henri Mondor, à la date du traitement :

- Hémoglobine (g/dL), hématocrite (%) avant et après traitement.
- Électrophorèse de l'hémoglobine (HbS en %) avant et après traitement.
- Des marqueurs d'hémolyse : LDH (en U/L) et réticulocytes avant traitement.
- Un marqueur pronostic : NT-proBNP (en ng/L) avant traitement.

2. Mesure de la rigidité artérielle

Tous les patients ont bénéficié d'une estimation de la rigidité artérielle en routine clinique avant et après l'érythraphèse. La rigidité artérielle a été évaluée par la vitesse de l'onde de pouls par photo-pléthysmographie (PPG) grâce à l'appareil pOpmètre (Axelife sas-France).

La PPG est une technique de mesure optique qui étudie les variations de volume sanguin dans le lit micro vasculaire. Elle présente plusieurs applications dans le domaine médical (évaluation de la saturation en oxygène, du débit cardiaque, de la fonction autonome, détection des maladies vasculaires périphériques ...). Le signal fournit permet notamment de mesurer la vitesse de l'onde pouls et ainsi d'estimer la rigidité artérielle. Plus la paroi de l'arbre vasculaire est rigide, plus la vitesse de l'onde de pouls sera rapide.

L'appareil est composé de deux principaux éléments optoélectroniques :

- Un émetteur lumineux formé d'une diode électroluminescente avec une longueur d'onde déterminée, placé au contact direct de la peau.
- Un récepteur de lumière. Les fluctuations du volume sanguin entraînent de fines variations de la lumière reflétée vers le récepteur et permette ainsi de définir l'onde de pouls.

A noter qu'à la différence de la mesure de l'onde de pouls carotido-fémorale par tonomètre à aplation (gold standard), la méthode fournie par photo-phlethysmographie nous apporte des indications à propos de la microcirculation des capillaires de part sa localisation très distale.

Le système Popmètre recueille donc cette onde de pouls à deux endroits différents : la troisième phalange du pouce et la deuxième phalange de l'hallux. Il permet ainsi, à l'aide d'un algorithme comprenant la taille du sujet, d'estimer, par la soustraction des deux signaux, la vitesse de l'onde de pouls. A partir de même ce signal, nous avons analysé les aires sous la courbe du signal de la main et du signal pied avec l'aire systolique définie et l'aire diastolique.

Cette mesure est réalisée sur un patient au repos depuis plusieurs minutes en décubitus dorsal juste avant et après son traitement par aphérese dans un lieu calme et à température ambiante (après avoir réchauffer les extrémités si nécessaire). Deux capteurs photo-pléthysmographies sont installés unilatéralement au doigt et à l'orteil, le côté est choisi de manière aléatoire.

Nous avons recueilli les paramètres suivants dérivés du signal Popmètre :

- La VOP pré traitement (pré-VOP)
- La VOP post traitement (post-VOP)
- Le DeltaVOP (la différence entre pré-VOP et post-VOP)
- L'aire systolique de l'onde de pouls recueillie au pouce (AUC_systolique doigt)
- L'aire systolique de l'onde de pouls recueillie à l'orteil (AUC_systolique pied)
- L'aire diastolique de l'onde de pouls recueillie au pouce (AUC_diastolique doigt)
- L'aire diastolique de l'onde de pouls recueillie à l'orteil (AUC_diastolique pied)

3. Analyses statistiques

Pour la réalisation de nos statistiques, nous avons utilisé un test de corrélation de Pearson afin de comparer les variables quantitatives. Ensuite nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis afin de comparer les effets des variables qualitatives sur les variables quantitatives (corrélation entre aphérese et paramètres de l'onde de pouls ou atteinte d'organes ou prise d'HU) avec les paramètres de l'onde pouls).

RÉSULTATS

1. Population

Du 23 février 2021 au 17 mars 2021, notre étude a répertorié 38 patients dans le service d'aphérèse de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil qui ont bénéficié d'un échange érythrocytaire dans le cadre d'un programme transfusionnel régulier pour le traitement d'une drépanocytose SS à l'état stable avec mesure de la vitesse de l'onde de pouls en pratique standard.

Au total, 34 patients ont été inclus dans nos résultats. **Figure 10.**

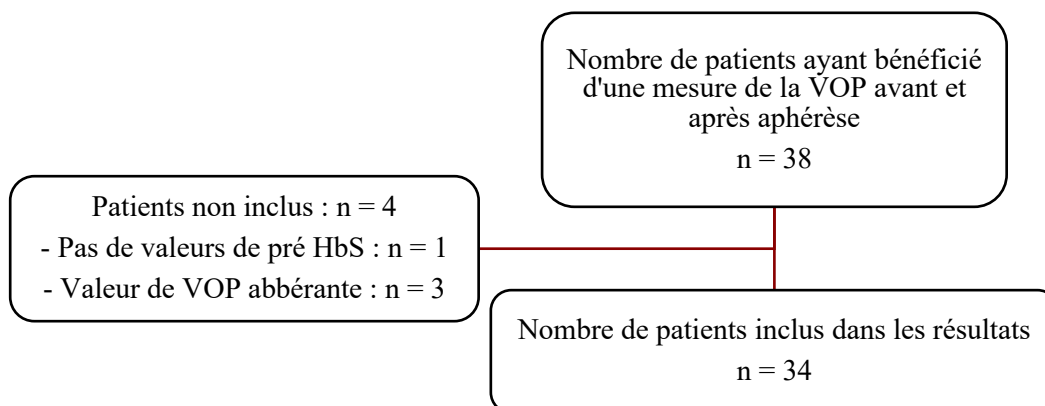


Figure 10 : Diagramme de flux de la population étudiée

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	Résultats
Population totale (effectif)	34
Sex Ratio H/F	0,7 (14/20)
Âge moyen (en années) - DS	39 (+/-11)
Âge médian (en années) – min/max	39 (20/59)
Moyenne durée du traitement (en année) – DS	7,2 (6,1)
Médiane durée du traitement (en année) – min/max	6 (1/22)
Traitement par hydroxyurée (% population)	23 (65,7)
ANTÉCÉDENTS	
Ulcères de jambe (% population)	9 (26)
Rétinopathie (% population)	20 (57)
Néphropathie (% population)	19 (54)
Vasculopathie cérébrale (% population)	17 (49)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Le **tableau 1** détaille les caractéristiques de notre population, les atteintes d'organes secondaires à la drépanocytose, les paramètres hémodynamiques et biologiques.

La population était composée entièrement de patients drépanocytaires SS, majoritairement de sexe féminin, avec un âge moyen de 39 ans et une durée de traitement moyenne de 7,2 ans. Soixante-cinq pourcent d'entre eux étaient traités par de l'HU.

Les antécédents pertinents disponibles de nos patients étaient les suivants : 26% des patients présentaient un ulcère de jambe (actif ou guéri), 57% une rétinopathie, 54% une néphropathie et 49% une vasculopathie cérébrale (sténosante ou avec antécédents d'AVC symptomatique ou silencieux).

PARAMÈTRES	PRÉ TRAITEMENT	POST TRAITEMENT	P Value
HÉMODYNAMIQUES			
TA systolique (mm Hg)	122	118	0,18
TA diastolique (mm Hg)	69	69	0,41
FC (/min)	77	78	0,37
Saturation (%) - DS	98 (3,5)	99 (1,23)	0,01
BIOLOGIQUES			
Hémoglobine (g/dL) min/max	9,2 (6,9/12,6)	9,2 (7,5/10,8)	0,47
Hématocrite (%) min - max	26,3 (36/20)	26,2 (32/20)	0,45
Hémoglobine S (%) min -max	42 (29,7/65)	18,5 (10/38,6)	7,1*10⁻⁵
Réticulocytes (G/L) – moyenne - DS	197 (121)	NC	NC
LDH (U/L) –moyenne - DS	397 (158)	NC	NC
NT pro BNP (ng/dl) médiane – min/max	89,5 (7-1386)	NC	NC
ONDE DE POULS			
VOP – moyenne en m/s (min - max)	9,01 (4,6/35,4)	8,46 (4,8/26,6)	0,72

Tableau 2 : Caractéristiques avant et après traitement

2. Corrélation entre aphérèse et biomarqueurs

Notre étude met en évidence une corrélation statistiquement significative entre l'aphérèse et l'hémoglobine S ($p = 7,1 * 10^{-5}$) : la moyenne du taux l'HbS en prétraitement était de 49 % (min 29,7/ max 65) pour une valeur à 18,5 % en post traitement (min 10/ max 38,6).

Il n'a pas été observé de corrélation significative entre l'aphérèse et l'hémoglobine, ni entre l'aphérèse et l'hématocrite. **Tableau 2.**

3. Corrélation entre aphérèse et différents composants du signal de l'onde de pouls

Selon l'application du test de Kruskal-Wallis notre étude ne met pas en évidence de corrélation statistiquement significative sur la vitesse de l'onde de pouls ($p = 0,72$).

En revanche, on peut noter que l'aphérèse a un effet statistiquement **significatif sur l'aire sous la courbe systolique de la main ($p = 0,045$)**.

PARAMÈTRES	p-value
VOP	0,72
AUC systolique main	0,045
AUC systolique pied	0,29
AUC diastolique main	0,070
AUC diastolique pied	0,31

Tableau 3 : Corrélation entre aphérèse et différents composants du signal de l'onde de pouls

On ne note pas d'effet du traitement sur les aires sous la courbe diastolique de la main ($p=0,07$) ni des aires systoliques et diastoliques du pied (respectivement $p=0,29$ et $p=0,31$).

Tableau 3.

4. Corrélation entre la vitesse d'onde de pouls et les caractéristiques de la population

En prétraitement, la vitesse de l'onde de pouls présente une corrélation positive statistiquement significative avec l'âge. En revanche il n'est pas mis en évidence de corrélation entre la pré-VOP et les deux autres paramètres : la pré-Hb et la pré PAM. **Tableau 4**

En post-traitement, on ne met pas en évidence de corrélation statistiquement significative entre la post-VOP et les paramètres suivants : l'âge, la post-Hb et la post PAM. **Tableau 5**

Variables	p-value
Pré-Hémoglobine	0,13
Pré-Pression artérielle moyenne	0,810
<u>Âge</u>	<u>0,049</u>

Tableau 4 : Corrélation entre pré- VOP et caractéristiques de la population

Variables	p-value
Post-Hémoglobine	0,943
Post-Pression artérielle moyenne	0,12
Âge	0,804

Tableau 5 : Corrélation entre post- VOP et caractéristiques de la population

5. Corrélation entre les atteintes d'organe et la pré-VOP

Atteinte d'organe	Effectif (sans/avec)	VOP (moyenne – DS)	p-value
Ulcère de jambe	Sans	8,3 (3,5)	$1,8^{e-12}$
	Avec	8,2 (2,6)	
Vasculopathie cérébrale	Sans (16)	8,7 (3,1)	$1,3^{e-12}$
	Avec (17)	7,8 (3,2)	
Rétinopathie	Sans (12)	7,4 (1,6)	$2,4^{e-12}$
	Avec (20)	8,9 (3,8)	
Néphropathie	Sans (12)	6,8 (1,5)	$5,6^{e-12}$
	Avec (19)	9,1 (3,6)	

Tableau 6 : Corrélation entre la présence d'une atteinte d'organe et la pré-VOP

La présence d'un ulcère ou d'une vasculopathie cérébrale est statistiquement associée à une pré VOP plus basse. La présence d'une néphropathie ou d'une rétinopathie est statistiquement associée à une pré VOP plus élevée. **Tableau 6.**

6. Corrélation entre paramètres d'hémolyse et paramètres dérivées de l'onde de pouls

On ne retrouve pas de corrélation significative entre les taux de LDH et les paramètres de l'onde de pouls. On retrouve une corrélation statistiquement significative entre la pré-VOP et le taux de réticulocytes ($p = 0,041$). **Tableau 7.**

Paramètres de l'onde de pouls	LDH	Réticulocytes
Pré - VOP	$p = 0,54$	$p = 0,041$
Delta - VOP	$p = 0,85$	$p = 0,12$
Pré AUC systolique main	$p = 0,91$	$p = 0,36$
Pré AUC diastolique main	$p = 0,13$	$p = 0,41$
Pré AUC systolique pied	$p = 0,89$	$p = 0,63$
Pré AUC diastolique pied	$p = 0,14$	$p = 0,58$

Tableau 7 : Corrélation entre les paramètres de l'onde de pouls et LDH et taux de réticulocytes

7. Corrélation entre la valeur du NT pro-BNP et les différents composants du signal l'onde de pouls

On ne retrouve pas de corrélation significative statistiquement entre les taux NT pro-BNP et les différents composants de l'onde de pouls. **Tableau 8.**

Paramètres de l'onde de pouls	p value
Pré - VOP	0,87
Delta - VOP	0,40
Pré AUC systolique main	0,39
Pré AUC diastolique main	0,35
Pré AUC systolique pied	0,53
Pré AUC diastolique pied	0,54

Tableau 8 : Corrélation entre le NT pro-BNP sur les paramètres de l'onde de pouls

8. Corrélation entre la prise d'Hydroxyurée et les différents composants du signal de l'onde de pouls

La population étudiée est divisée en deux groupes : un groupe traité par HU et un groupe non traité par HU. Il est retrouvé des différences significatives entre les deux groupes : la population traitée par HU est à majorité de femme et est plus âgée. On retrouve également des taux d'HbF significativement plus élevée dans cette population. **Tableau 9.**

Concernant la vitesse de l'onde de pouls, les patients qui bénéficient du traitement par HU présentent une vitesse de l'onde de pouls significativement inférieure aux patients qui n'en bénéficient pas ($p = 4,2 \times 10^{-13}$) **Figure 11.** Les autres composants du signal de l'onde de pouls présentent également des différences significatives entre les deux groupes.

	Pas de traitement par HU - N = 11	Traitement par HU - N = 23	p-value
Age (années – min/max)	32,7 (20/49)	41,6 (23/59)	0,015
Sexe ratio (H/F)	7/4	7/16	0,035
TAs (mmHg)	119	116	0,34
TAd (mmHg)	72	68	0,10
FC (/min)	77	78	0,35
Hb (g/dL)	9,4	9,1	0,23
HbS (%)	44	41	0,21
HbF (%)	2,2	5,6	0,011
VOP (m/sec) moyenne – (DS)	9,9 (6,6)	7,3 (1,7)	p = 4,2 e-13

Tableau 9 : Comparaison de la population en fonction de l'utilisation d'un traitement par Hydroxyurée

Paramètres de l'onde de pouls	p value
Pré - VOP	4,3e-13
Delta - VOP	4,3e-13
Pré AUC systolique main	9,8e-13
Pré AUC systolique pied	6,3e-10
Pré AUC diastolique main	9,8e-13
Pré AUC diastolique pied	6,3e-10

Tableau 10 : Corrélation entre le traitement par HU et les composants du signal de l'onde de l'onde de pouls

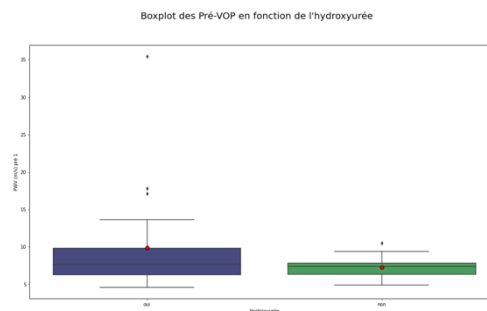


Figure 11 : Effet de l'utilisation de l'HU sur le VOP

DISCUSSION

1. Résultats du traitement :

Les échanges érythrocytaires ont une importance majeure dans la prise en charge thérapeutique de la drépanocytose que ce soit dans les situations aiguës (telles que l'AVC à la phase aiguë ou encore le syndrome thoracique aigu), la gestion du péri-opératoire ou encore à l'état stable en prévention primaire ou secondaire des complications chroniques.

Les recommandations de l'équipe de David et Cie, en 2016, nous propose des cibles thérapeutiques claires à propos de la gestion chronique des patients afin d'éviter une viscosité sanguine trop importante : **Hémoglobine S < 30%** dans la majorité des cas et **Hématocrite <30%**. (48)

En effet, il est admis que le risque d'hyperviscosité est lié à la fois au taux d'hématocrite sanguin et aux hématies falciformes d'autant plus qu'ils sont désoxygénés. Cette anomalie rhéologique est dangereuse pour les patients drépanocytaires car elle est associée négativement à la délivrance de l'oxygène aux organes ce qui induit à son tour une majoration de la falciformation. (49)

Dans notre étude, tous les patients bénéficiaient d'un échange érythrocytaire régulier à l'état stable pour la prise en charge d'ulcères, de vasculopathie cérébrale, de rétinopathie ou de néphropathie. Le traitement délivré aux patients a permis de réduire significativement ($p= 7,1 \times 10^{-5}$) le taux d'hémoglobine S en atteignant les cibles (moyenne post-Hbs : 18,5, min = 10, max = 29). Nous pouvons en conclure que l'échange érythrocytaires était correctement réalisé dans cette cohorte.

2. Objectif principal de l'étude

a. Effet de l'aphérèse sur la vitesse de l'onde de pouls

L'objectif principal de l'étude était de rechercher un effet de l'échange érythrocytaire sur la rigidité artérielle à travers la vitesse de l'onde de pouls chez le patient drépanocytaires SS.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les valeurs pré VOP et post VOP dans notre cohorte ($p = 0,72$). Aucune donnée de la littérature à notre connaissance n'avait auparavant étudié l'effet de l'aphérèse sur la VOP.

Nous pourrions expliquer ce résultat par le fait que la rigidité artérielle est une caractéristique des artères assez stable dans le temps et qui ne se modifie par instantanément à la suite d'un traitement.

Nous avons émis l'hypothèse d'une modification de la VOP secondaire au traitement en se basant sur l'équation de Bramwell-Hill. C'est une approximation de la VOP dans le contexte d'un fluide incompressible (le sang) contenu dans un tube compressible (l'arbre artériel). Cette équation nous dit que la VOP dépend directement de la viscosité sanguine :

$$PWV = \sqrt{\frac{V \cdot dP}{\rho \cdot dV}}$$

(ρ = viscosité sanguine – V = volume – dP/dV = compliance artérielle)

Or les patients de notre cohorte sont des patients suivis dans des programmes d'aphérèse très régulièrement. Ces programmes ont pour but de maintenir des taux d'Hbs et d'hématocrite stables et bas afin de ne pas engendrer d'hyperviscosité et donc de complications. Il serait possible que nos résultats soient négatifs parce que la population étudiée ne présente que peu de variation de la viscosité sanguine d'une séance d'échange érythrocytaire à l'autre.

Une étude a été réalisée sur la variation de la VOP dans une population de patient obèse avec des mesures réalisées de manière longitudinale. En effet, l'équipe du Dr FREY a analysé l'impact de la chirurgie bariatrique sur la rigidité artérielle à travers la vitesse de l'onde de pouls (mesurée par Popmètre). Il était suggéré une amélioration significative de façon indépendante de la VOP à 3 mois de la chirurgie chez les patients qui présentaient les mesures de VOP les plus élevées. (50)

Il serait ainsi intéressant d'observer les changements de VOP dans une étude longitudinale avec des mesures réalisées avant même l'inclusion dans le programme transfusionnel.

b. VOP et caractéristiques de la population

Dans les précédentes études réalisées sur la vitesse de l'onde de pouls en population générale, il était retrouvé une association significative et indépendante de trois facteurs : l'âge (association positive), la pression artérielle moyenne (association négative) et l'hémoglobine (association positive). (51, 52)

Dans notre étude, la seule variable associée positivement avec la pré-VOP était l'âge (0,345, $p=0,049$). Aucune de ces trois variables n'était associée à la post VOP.

Notre étude manquait très probablement de puissance pour démontrer cela.

3. Objectifs secondaires de l'étude

a. Corrélation entre l'aphérèse et les différents composants du signal de l'onde de pouls

Il n'est retrouvé qu'une seule modification significative du signal de l'onde de pouls à la suite du traitement. Seule l'aire sous la courbe systolique à la main est modifiée de manière significative ($p = 0,045$). Comme représenté sur le graphique ci-dessous, on observe une amplitude plus haute de l'AUC systolique à la main en post traitement. **Figure 12**

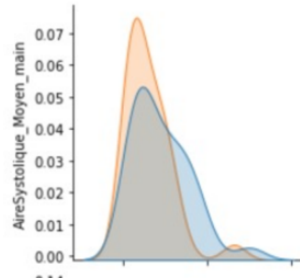


Figure 12 : Modification de l'aire sous la courbe systolique au doigt en fonction de l'aphérèse (bleu : pré traitement, orange : post traitement)

Nous pourrions expliquer ce phénomène par une amélioration de la fonction myocardique après traitement.

Seule la saturation et l'hémoglobine S présentent des modifications statistiquement significatives après traitement par apheresis. La modification de la saturation est statistiquement significative mais cliniquement non significative. En effet, les patients sont systématiquement mis sous deux litres d'oxygène en post traitement immédiat et les valeurs avant et après traitement ne varient pas de manière importante sur le plan clinique.

Il a été prouvé une amélioration de l'hématose sanguine après érythraphérèse. (9) Elle serait être due à l'amélioration de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène par l'augmentation du taux d'hémoglobine A circulante. Cette meilleure oxygénation des tissus va permettre une meilleure oxygénation myocardique. Nous pourrions alors imaginer une meilleure diastole cardiaque avec un volume d'éjection systolique (VES) amélioré.

Or nous avons expliqué précédemment que la phase systolique de l'onde de pouls était dépendante entre autres du VES. Comme abordé précédemment, de nombreuses hypothèses sont fournies pour expliquer la dysfonction diastolique. Dans ces hypothèses, on retrouve la toxicité directe de l'hème ou de l'hémoglobine sur le myocarde ? (31)

Cette modification n'est observable qu'au signal main et pas au signal pied.

L'onde de pouls, à mesure qu'elle s'éloigne du cœur, est modifiée par les ondes réfléchies à chaque bifurcation artérielle qu'elle rencontre. Comme représenté sur la **Figure 13**, l'onde de pouls présente une enveloppe très différente au niveau des axes fémoraux en comparaison à l'onde aortique. L'hypothèse est que l'onde recueillie au pied est plus modifiée que l'onde à la main en comparaison avec l'onde à la sortie du cœur compte tenu de la distance plus longue à parcourir. La corrélation avec le volume d'éjection systolique n'est soit plus significative soit est moins importante et le manque de puissance de notre étude ne nous permet pas de la mettre en évidence.

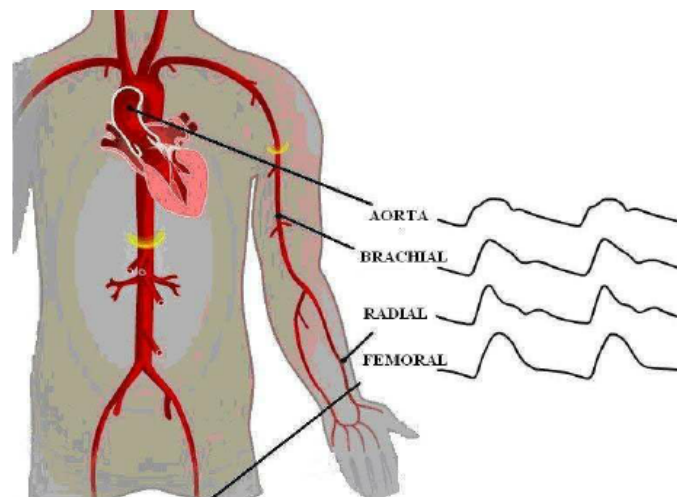


Figure 6 : Modification de l'onde de pouls à travers l'arbre vasculaire

b. Effet d'une atteinte d'organe sur la vitesse de l'onde de pouls prétraitement

Des différences significatives des pré-VOP sont apparues en fonction des atteintes d'organes précitées (ulcère de jambe, néphropathie, vasculopathie et rétinopathie).

La pré-VOP est apparue augmentée dans le groupe des patients présentant des néphropathies en comparaison à celui qui n'en présentait pas. Cette observation est en concordance avec les données actuelles de la science. Il est admis que la maladie rénale chronique est associée à une rigidité artérielle accrue. (10)

En revanche, pour les 3 autres atteintes, les vitesses de l'onde de pouls ne varient pas toutes dans le même sens en fonction de l'atteinte d'organe.

Ainsi la présence d'un ulcère de jambe est associée à une VOP plus basse que la présence d'une rétinopathie sera associée à une VOP plus élevée. L'équipe de BILONG Y. et Cie avait déjà mis en évidence une tendance à une association négative entre les ulcères de jambe et la rétinopathie drépanocytaire ($p=0,058$). (11)

Kato et Cie a tenté d'expliquer ces phénotypes différents en dichotomisant les complications de la drépanocytose en deux groupes avec des physiopathologies différentes : (12)

- Profil hémolytique : hypertension pulmonaire, priapisme, ulcère de jambe, accident vasculaire cérébral. La physiopathologie serait principalement médiée par une diminution de la biodisponibilité du NO engendrant alors un déséquilibre entre vasoconstriction et vaso-dilatation. Pour appuyer cette hypothèse, il est retrouvé dans d'autres études des associations entre d'autres formes d'anémie hémolytiques et les affections suivantes : hypertension pulmonaire, priapisme, ulcère de jambe, rétinopathie. (53, 54)
- Profil visco-vaso-occlusif : crise vaso-occlusive, ostéonécrose, syndrome thoracique aigu.

Des études supplémentaires seront nécessaires pour valider ces différences de VOP en fonction des complications et ensuite afin d'essayer de comprendre leur physiopathologie.

c. Corrélation entre paramètres d'hémolyse et pré-VOP

Les deux paramètres de l'hémolyse comparés étaient le LDH et les réticulocytes qui devraient être tous les deux augmentés en cas d'anémie hémolytique. Il n'était pas retrouvé de corrélation entre la pré VOP et les LDH, en revanche une corrélation entre réticulocytes et pré VOP était retrouvé ($p = 0,041$).

Bien que le LDH soit un bon paramètre d'hémolyse, le taux de réticulocytes dans un contexte de drépanocytose est peu informatif. Il peut être abaissé pour des causes centrales tel que des carences vitaminiques.

Dans ce contexte cette association entre pré-VOP et taux de réticulocytes pourrait simplement être liée à l'hémoglobine / HU aussi.... En effet, les réticulocytes sont des cellules de la lignée érythrocytaires qui deviendront des globules rouges. Or il a déjà été discuté plus haut de l'association positive entre le taux d'hémoglobine et la VOP.

Nous ne pouvons pas conclure sur les corrélations entre hémolyse et rigidité artérielle. Il serait intéressant à l'avenir de recueillir un maximum de données biologiques afin de bien caractériser le syndrome hémolytique (Transaminases et bilirubine notamment).

d. Corrélation entre NT pro-BNP et pré-VOP

On ne retrouve pas de corrélation entre la pré-VOP et le NT pro-BNP. Ce marqueur pronostic est associé à l'hypertension pulmonaire. La population étudiée dans l'étude présente un niveau de sévérité de la pathologie élevé. Il serait intéressant de rechercher une corrélation entre le NT pro-BNP et la VOP dans une population plus diversifiée en termes de gravité de l'atteinte drépanocytaire.

e. Effet de l'hydroxyurée sur les paramètres dérivés de l'onde de pouls

La cohorte étudiée a été divisée en deux groupes :

- Un groupe traité par HU qui est significativement plus âgé et constitué de plus femmes,
- Un groupe non traité.

Le taux d'HbF est significativement plus élevé dans le groupe traité ($p = 0,011$). Ce résultat était attendu. En effet, l'effet principalement connu et utile de l'HU dans la drépanocytose est son augmentation du taux d'HbF. (39) En revanche, il n'y avait pas de différence sur l'hémoglobine et le taux d'HbS (respectivement $p = 0,23$, $p = 0,21$).

L'âge induit une augmentation de la VOP. Or malgré cela, les patients qui bénéficiaient du traitement par HU présentaient une vitesse de l'onde de pouls significativement inférieure aux patients qui n'en bénéficiaient pas.

Il y a encore de nombreuses incertitudes sur les bénéfices et les risques à long terme de ce traitement chez la population drépanocytaire. Nous allons tenter d'expliquer cette corrélation entre HU et diminution de la VOP.

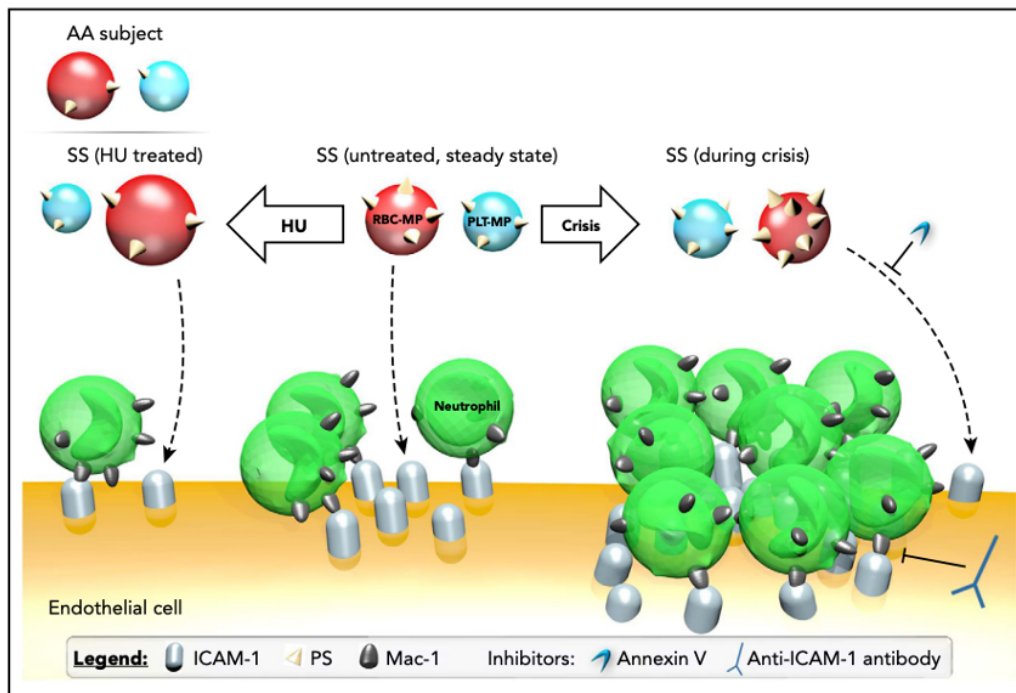
En juillet 2020, l'équipe de GARNIER Y. et Cie a réalisé une étude qui a analysé l'impact des microparticules sur l'adhésion leucocytaire chez des patients AA, des patients SS et SC dans différentes conditions : à l'état stable, lors de crises vaso-occlusive, après 2 ans de traitement par HU. (55)

Les microparticules sont de petites vésicules membranaires pouvant provenir des plaquettes, des érythrocytes, des cellules endothéliales et des leucocytes. Ce sont des excroissances contenant du cytoplasme et qui exprime à leur surface les molécules de surface de la cellule mère. Elles sont présentes dans la circulation sanguine des sujets sains. Leurs taux plasmatiques sont augmentés dans de nombreuses maladies thrombotiques. (56) Il a été démontré que ces microparticules permettaient notamment de contrôler le tonus vasculaire, la coagulation, l'inflammation et l'adhésion des cellules circulantes à l'endothélium. Dans la population drépanocytaire, elles sont particulièrement augmentées lors de crises vaso occlusives et sont également associées à des marqueurs d'hémolyses. (57, 58)

Dans l'étude de GARNIER et Cie (55), chez les sujets SS, il est retrouvé :

- une surexpression des molécules d'adhésions endothéliales (ICAM-1) en comparaison aux sujets sains. Cette surexpression serait secondaire aux microparticules provenant des érythrocytes.
- chez les patients traités depuis 2 ans par HU, les microparticules étaient moins efficaces pour induire une réaction endothéliale pro inflammatoire de l'endothélium en comparaison aux microparticules recueillis chez ces mêmes patients avant introduction de l'HU. **Figure 6.**

Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'HU, en permettant la diminution de l'expression des molécules d'adhésion endothéliale, diminue la dysfonction endothéliale et, à terme, permettrait une protection vasculaire qui s'exprimerait par une vitesse de l'onde de pouls diminuée.



Impact of MPs on the proadhesive phenotype of ECs. PS exposure by plasma PLT-MPs and RBC-MPs, which may facilitate the binding of SS MPs to ECs, is increased during crisis but decreased after treatment with HU for 2 years. These changes in MP quality explain, at least in part, why MPs of HU-treated SS patients decreased ICAM-1 expression levels, whereas crisis MPs increased the expression of this adhesion protein. Neutrophil adhesion was consistently decreased using plasma MPs from HU-treated SS patients, whereas crisis MPs triggered increased adhesion. ICAM-1 overexpression and increased adhesion of neutrophils with crisis MPs were abolished by AV and ICAM-1 blocking, respectively. AA MPs cause a decrease in ICAM-1 at the mRNA and protein levels in ECs, as well as neutrophil adhesion, compared with MPs from untreated SS patients.

Figure 6 : Illustration du rôle des microparticules dans l'adhésion endothéliale des leucocytes neutrophiles.

Notre étude présente tout de même de nombreuses limites. La taille de la cohorte étudiée est très limitée et ne présente pas une puissance assez importante pour permettre de mettre en évidence des corrélations faibles. Néanmoins, nous avons tenté palier à ce manque de puissance par le fait que chaque patient soit son propre témoin.

Les patients étudiés présentent un niveau de sévérité de la pathologie assez importante pour nécessiter des échanges érythrocytaires réguliers. Il aurait été intéressant de comparer nos résultats avec des témoins drépanocytaires SS aux complications moindres ou présentant plutôt un profil visco-vaso-occlusif sans atteinte d'organe cible.

D'autre part, le registre ne présentait pas toutes les données cliniques pertinentes telles que le poids, ou encore les facteurs de risques CV (HTA, diabète, dyslipidémie, glycémie à jeun). Les données biologiques étaient également insuffisantes : il aurait fallu plus de paramètres d'hémolyses (transaminase, bilirubine). Les réticulocytes, comme expliqué précédemment présentent une variabilité trop importante dans ce contexte de drépanocytose (carence vitaminique, hydroxyurée ...) et ne peuvent pas être considéré comme le reflet de l'hémolyse.

Trop de patients ont dû être exclu pour cause de vitesse de l'onde pouls aberrantes. La vérification de la valeur de la VOP n'est pas faite systématiquement après la mesure, et induit une perte de puissance par exclusion des valeurs aberrantes.

CONCLUSION

La vasculopathie drépanocytaire a une physiopathologie complexe médiée notamment par la lyse des GR et la présence d'hémoglobine libre dans le système vasculaire. Elle induit ainsi une dysfonction endothéliale secondaire à la baisse de la biodisponibilité du NO et à l'expression de nombreuses molécules de l'inflammation.

Les modifications des composants de l'onde de pouls après traitement sont une piste pour essayer de comprendre les différents phénotypes de la maladie et permettre de mieux cibler les thérapeutiques en fonction des atteintes.

L'étude plus approfondie des différents composants de l'onde de pouls sur une cohorte plus diversifiée et plus importante pourrait aider à mieux comprendre ce dysfonctionnement microcirculatoire.

L'hypothèse d'une amélioration des paramètres de contraction myocardique sera évaluée dans une prochaine étude avec la réalisation d'une échocardiographie pré et post traitement par aphérèse.

RESUME

INTRODUCTION

La vasculopathie drépanocytaire est un pourvoyeur de morbi-mortalité importante dans une population jeune et encore active. L'échange érythrocytaire est un des traitements proposés en prévention primaire ou secondaire des affections cardio-vasculaires. L'objectif principal de cette étude est de comparer la mesure de la rigidité artérielle avant et après dans une population de sujets drépanocytaires SS.

METHODE

Une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique fut réalisée dans l'unité d'aphérèse de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil sur une période de 22 jours de temps du 23 février au 17 mars 2021. La population d'intérêt est une population de patients drépanocytaires SS qui bénéficiaient d'un programme d'échange transfusionnel régulier à l'état stable. Nous avons recueilli leur données clinico-biologiques et leur signal d'onde de pouls (avec l'appareil Popmètre) avant et après traitement. Le critère d'évaluation principal était la modification de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) après traitement.

RESULTATS

Sur 38 patients étudiés, 34 ont été inclus avec un âge moyen de 39 ans, avec une durée moyenne de traitement par érythraphérèse de 7,2 ans et 65,7% de patients traités par hydroxyurée.

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre la Vop prétraitement et la VOP post traitement ($p = 0,72$). En revanche, l'étude suggère en revanche une modification statistiquement significative de l'aire sous la courbe systolique de l'onde de pouls après traitement ($p = 0,045$)

Les patients traités pas hydroxyurée présentaient une diminution statistiquement significative de la pré VOP comparativement aux patients qui ne bénéficiaient pas de ce traitement malgré une population plus âgée dans le groupe traité (pré VOP : 7,3 m/s vs 9,9m/s ; $p = 4,3 \times 10^{-13}$).

CONCLUSION

Ces résultats suggèrent une modification de l'onde de pouls après traitement possiblement reflet d'une meilleure fonction cardiaque. Ces observations pourraient à l'avenir nous aider à mieux comprendre la microcirculation et les effets des traitements. Une étude sera prochainement proposée avec une évaluation de la fonction myocardique par échocardiographie transthoracique avant et après traitement afin d'étayer notre hypothèse.

Mots clés : drépanocytose ; vasculopathie ; erythraphérèse ; vitesse de l'onde de pouls.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) HAS. Syndrome drépanocytaires majeurs de l'adulte. Programme national de dépistage et de soins pour une maladie rare. 2010. Available from: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_a_dulte_web.pdf
- (2) Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997 Sep 11;337(11):762-9
- (3) Brugnara C. Sickle cell dehydration: Pathophysiology and therapeutic applications. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(2-3):187-204. doi: 10.3233/CH-189007. PMID: 29614632.
- (4) Perutz MF, Liguori AM, Eirich F. X-ray and solubility studies of the haemoglobin of sickle-cell anaemia patients. *Nature*. 1951 Jun 9;167(4258):929-31
- (5) Hebbel RP. Reconstructing sickle cell disease: a data-based analysis of the "hyperhemolysis paradigm" for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine. *Am J Hematol*. 2011 Feb;86(2):123-54
- (6) Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 2017 Mar 1;127(3):750-760. doi: 10.1172/JCI89741. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28248201; PMCID: PMC5330745.
- (7) Barabino GA, Platt MO, Kaul DK. 2010 Sickle cell biomechanics. *Annu. Rev. Biomed. Eng* 12:345–67 [PubMed: 20455701]
- (8) Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. 2010 Sickle-cell disease. *Lancet* 376:2018–31 [PubMed: 21131035]
- (9) Bunn HF. 1997 Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N. Engl. J. Med* 337:762–69 [PubMed: 9287233]
- (10) Kaul DK, Finnegan E, Barabino GA. 2009 Sickle red cell-endothelium interactions. *Microcirculation* 16:97–111 [PubMed: 18720225]
- (11) Poludasu S, Ramkissoon K, Saliccioli L, Kamran H, Lazar JM. 2013 Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: a meta-analysis. *J. Card. Fail* 19:333–41 [PubMed: 23663816]
- (12) Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, Barst RJ, Machado RF, et al. 2011 Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation* 124:1452–60 [PubMed: 21900080]
- (13) Connes P, Lamarre Y, Waltz X, Ballas SK, Lemonne N, et al. 2014 Haemolysis and abnormal haemorheology in sickle cell anaemia. *Br. J. Haematol* 165:564–72 [PubMed: 24611951]
- (14) Nouraie M, Lee JS, Zhang Y, Kanas T, Zhao X, et al. 2013 The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe. *Haematologica* 98:464–72 [PubMed: 22983573]
- (15) Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. 2015 Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov* 14:623–41 [PubMed: 26265312]

- (16) Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, et al. 2002 Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat. Med* 8:1383–89 [PubMed: 12426562]
- (17) Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. 2005 The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 293:1653–62 [PubMed: 15811985]
- (18) Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, Thein SL. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016 Sep 8;128(10):1436-8
- (19) Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, Gilliam FR, De Castro LM. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010 Jan;85(1):36-40
- (20) Rothman SM, Fulling KH, Nelson JS. 1986 Sickle cell anemia and central nervous system infarction: a neuropathological study. *Ann. Neurol* 20:684–90 [PubMed: 3813497]
- (21) Merkel KH, Ginsberg PL, Parker JC Jr., Post MJ. 1978 Cerebrovascular disease in sickle cell anemia: a clinical, pathological and radiological correlation. *Stroke* 9:45–52 [PubMed: 622745]
- (22) Prohovnik I, Pavlakis SG, Piomelli S, Bello J, Mohr JP, et al. 1989 Cerebral hyperemia, stroke, and transfusion in sickle cell disease. *Neurology* 39:344–48 [PubMed: 2927641]
- (23) Kato GJ, Hsieh M, Machado R, Taylor JVI, Little J, et al. 2006 Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension. *Am. J. Hematol* 81:503–10 [PubMed: 16755569]
- (24) Wang WC, Pavlakis SG, Helton KJ, McKinstry RC, Casella JF, et al. 2008 MRI abnormalities of the brain in one-year-old children with sickle cell anemia. *Pediatr. Blood Cancer* 51:643–46 [PubMed: 18478575]
- (25) Calvet D, Tuilier T, Mele N, Turc G, Habibi A, et al. 2017 Low fetal hemoglobin percentage is associated with silent brain lesions in adults with homozygous sickle cell disease. *Blood Adv.* 1:2503–9 [PubMed: 29296901]
- (26) Kassim AA, Pruthi S, Day M, Rodeghier M, Gindville MC, et al. 2016 Silent cerebral infarcts and cerebral aneurysms are prevalent in adults with sickle cell anemia. *Blood* 127:2038–40 [PubMed: 26941400]
- (27) Koshy M, Thomas C, Goodwin J. 1990 Vascular lesions in the central nervous system in sickle cell disease (neuropathology). *J. Assoc. Acad. Minor. Phys* 1:71–78 [PubMed: 2136620]
- (28) Novelli EM, Hildesheim M, Rosano C, Vanderpool R, Simon M, et al. 2014 Elevated pulse pressure is associated with hemolysis, proteinuria and chronic kidney disease in sickle cell disease. *PLOS ONE* 9:e114309 [PubMed: 25478953]
- (29) Merkel KH, Ginsberg PL, Parker JC Jr., Post MJ. 1978 Cerebrovascular disease in sickle cell anemia: a clinical, pathological and radiological correlation. *Stroke* 9:45–52 [PubMed: 622745]
- (30) Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):820-8. doi: 10.1182/blood-2015-08-618561. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26758918; PMCID: PMC4760088.
- (31) Ingoglia G, Sag CM, Rex N, De Franceschi L, Vinchi F, et al. 2017 Hemopexin counteracts systolic dysfunction induced by heme-driven oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med* 108:452–64 [PubMed: 28400318]

- (32) Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, Barst RJ, Machado RF, et al. 2011 Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation* 124:1452–60 [PubMed: 21900080]
- (33) Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, et al. 2007 Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J. Am. Coll. Cardiol* 49:472–79 [PubMed: 17258093]
- (34) Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, Khoury PR, et al. 2016 Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. *JACC Cardiovasc. Imaging* 9:243–52 [PubMed: 26897687]
- (35) Niss O, Fleck R, Makue F, Alsaied T, Desai P, et al. 2017 Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. *Blood* 130:205–13 [PubMed: 28507082]
- (36) . Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, et al. 2006 N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 296:310–18 [PubMed: 16849664]
- (37) Saraf SL, Zhang X, Kaniyas T, Lash JP, Molokie RE, et al. 2014 Haemoglobinuria is associated with chronic kidney disease and its progression in patients with sickle cell anaemia. *Br. J. Haematol* 164:729–39 [PubMed: 24329963]
- (38) da Silva GB Jr., Liborio AB, Daher Ede F. 2011 New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. *Ann. Hematol* 90:1371–79 [PubMed: 21901339]
- (39) Kapoor S, Little JA, Pecker LH. *Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease*. Mayo Clin Proc. 2018 Dec;93(12):1810-1824. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.001. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414734
- (40) Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography.
Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D
N Engl J Med. 1998 Jul 2; 339(1):5-11.
- (41) Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, Adams RJ; STOP Study Investigators. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):847-52. doi: 10.1182/blood-2005-10-009506. PMID: 16861341; PMCID: PMC1895848.
- (42) *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1): 625–631.
doi: 10.1182/asheducation-2016.1.625 PMCID: PMC6142434 PMID: 27913538
Sickle cell disease: when and how to transfuse Jo Howard
- (43) Biller E, Zhao Y, Berg M, Boggio L, Capocelli KE, Fang DC, Koepsell S, Music-Aplenc L, Pham HP, Trembl A, Weiss J, Wool G, Baron BW. Red blood cell exchange in patients with sickle cell disease-indications and management: a review and consensus report by the therapeutic apheresis subsection of the AABB. *Transfusion*. 2018 Aug;58(8):1965-1972. doi: 10.1111/trf.14806. PMID: 30198607.

- (44) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061. PMID: 20338492.
- (45) LAURENT S, COCKCROFT J, VAN BORTEL L et al. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 2 588-605
- (46) Ranque B, Menet A, Boutouyrie P, Diop IB, Kingue S, Diarra M, and al. Arterial Stiffness Impairment in Sickle Cell Disease Associated With Chronic Vascular Complications: The Multinational African CADRE Study. *Circulation*. 2016 Sep 27;134(13):923-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021015. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27582423.
- (47) B. Lamia a, D. Chemla. Interprétation de la courbe de pression artérielle au cours des états de choc The arterial pressure wave in shock states. *Réanimation* 15 (2006) 96–102
- (48) Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion
- (49) Schmalzer EA, Lee JO, Brown AK, et al. Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels: implications for transfusion. *Transfusion* 1987;27:228-33.
- (50) Frey S., Jacobi D., Pichelin M., Cariou B., Mirallié E., Blanchard C. - Improvement in arterial stiffness (pOpmètre®) after bariatric surgery. Results from a prospective study. Doi : 10.1016/j.ando.2020.01.002
- (51) Lemogoum D, Van Bortel L, Najem B, Dzudie A, Teutch C, Madu E, Leeman M, Degaute JP, van de Borne P. Arterial stiffness and wave reflections in patients with sickle cell disease. *Hypertension*. 2004 Dec;44(6):924-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000148506.73622.ba. Epub 2004 Nov 8. PMID: 15534075.
- (52) Zhang ZZ, Wang P, Kong XL, Mao WL, Cui MY. Association of hemoglobin with arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity among Chinese adults. *Chronic Dis Transl Med*. 2018 Jul 13;5(2):122-128. doi: 10.1016/j.cdtm.2018.06.001. PMID: 31367701; PMCID: PMC6656875.
- (53) Bordi B, Rosaria DM, Guariglia R, Capobianco G, Bordi E, Tirelli A. A case of congenital dyserythropoietic anemia type II, Gilbert's syndrome and malleolar trophic ulcers. *Hematology* 2002;7:197–199. [PubMed: 12243985]
- (54) Lawrence P, Aronson I, Saxe N, Jacobs P. Leg ulcers in hereditary spherocytosis. *Clinical and Experimental Dermatology* 1991;16:28–30. [PubMed: 2025930]
- (55) Garnier Y, Ferdinand S, Garnier M, Cita KC, Hierso R, Claes A, and al. Plasma microparticles of sickle patients during crisis or taking hydroxyurea modify endothelium inflammatory properties. *Blood*. 2020 Jul 9;136(2):247-256. doi: 10.1182/blood.2020004853. PMID: 32285120.
- (56) Sabatier F, Lacroix R, Leroyer AS, Cointe S, Dignat-George F. Rôle des microparticules cellulaires à l'interface des réponses prothrombotiques et inflammatoires [Cell-derived microparticles: key players at the crossroad between inflammation and thrombosis]. *Transfus Clin Biol*. 2011 Apr;18(2):62-9. French. doi: 10.1016/j.tracli.2011.02.003. Epub 2011 Mar 27. Æ®
- (57) Hierso R, Lemonne N, Villaescusa R, Lalanne-Mistrih ML, Charlot K, Etienne-Julan and al. Exacerbation of oxidative stress during sickle vaso-occlusive crisis is associated with decreased anti-band 3 autoantibodies rate and increased red blood cell-derived microparticle level: a prospective study. *Br J Haematol*. 2017 Mar;176(5):805-813. doi: 10.1111/bjh.14476. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27984639.

(58) Romana M, Connes P, Key NS. Microparticles in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;68(2-3):319-329. doi: 10.3233/CH-189014. PMID: 29614639.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.