

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

## FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

LEMEE Gildas

Né le 05/02/1981 à Dinan (22)

Présentée et soutenue publiquement le 01/10/2013

**Etude des facteurs cliniques et biologiques associés aux formes proliférantes  
de rétinopathie drépanocytaire**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA  
Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT  
Monsieur le Professeur Yves GRUEL  
Madame le Docteur Sophie ARSENE  
Madame le Docteur Marie Laure LE LEZ

## Résumé

**INTRODUCTION :** la forme proliférante de rétinopathie drépanocytaire correspond à une évolution grave de la maladie sur le plan ophtalmologique. Elle peut atteindre 55% des hétérozygotes et nécessite un dépistage régulier. Le but de notre étude est de faire un état des lieux des patients suivis au CHU de Tours et d'identifier l'impact d'un traitement de fond sur la rétinopathie. Nous recherchons également une association entre la gravité des différentes atteintes cliniques et biologiques rencontrées et la présence d'une rétinopathie proliférante (RP).

**MATERIELS ET METHODES :** il s'agit d'une étude monocentrique, prospective réalisée entre mars 2013 et juillet 2013 au CHU de Tours. Quarante sept patients, examinés sur le plan ophtalmologique, ont été répartis en fonction de leur stade de rétinopathie. L'analyse des données générales (cliniques et biologiques), récupérées à partir des dossiers du suivi hématologique, a été faite en séparant les formes proliférantes des autres formes de rétinopathie.

**RESULTATS :** une RP a été retrouvée chez 70% des patients hétérozygotes et 24,7% des homozygotes. Chez ces derniers, la prise d'un traitement de fond n'apparaît pas comme protecteur pour la rétinopathie ( $p = 0,78$ ). Aucune corrélation n'est observée avec la fréquence des crises vaso-occlusives ( $p = 0,43$ ). En revanche, nous identifions des variables associées aux formes proliférantes comme le sexe masculin ( $p = 0,001$ ), un faible taux d'hémoglobine F ( $p = 0,001$ ) ou l'existence d'une protéinurie ( $p = 0,01$ ).

**CONCLUSION :** notre étude rapporte une association entre la présence d'une protéinurie et la RP. Cet élément est nouveau pour la drépanocytose et paraît intéressant dans la démarche thérapeutique. En effet, dans d'autres pathologies générales comme le diabète, cette association est reconnue et permet d'adapter la prise en charge. Le suivi ophtalmologique doit rester systématique, optimisé par ces éléments biologiques, afin de réaliser un traitement laser préventif le plus précis possible

**Mots clés :** drépanocytose, rétinopathie, protéinurie, traitement.

## **Study of clinical and biological factors associated with proliferative forms of sickle cell retinopathy**

### **Abstract**

**INTRODUCTION :** proliferative sickle cell retinopathy correspond to a severe ophtalmological disease progression. It can reach 55% of heterozygous and requires regular screening. The aim of our study is to make an inventory of patients treated at the University Hospital of Tours and to identify the impact of treatment on retinopathy. We are looking for a link between the severity of different clinical and biological lesions and the presence of proliferative retinopathy.

**MATERIALS AND METHODS :** it is a single-center study, prospective, conducted between March 2013 and July 2013 at the University Hospital of Tours. Forty-seven patients were divided according to their stage of retinopathy. The analysis of general data was made by separating the proliferative forms of retinopathy from the other.

**RESULTS :** proliferative forms was found in 70% of the heterozygous and 24,7% of homozygous. In the latter, taking background therapy does not appear as a protector for retinopathy ( $p = 0,78$ ). No correlation was observed with the frequency of vaso-occlusive crises ( $p = 0,43$ ). However, we identify variables associated with proliferative forms as male ( $p = 0,001$ ), a low hemoglobin F ( $p = 0,001$ ) or existence of proteinuria ( $p = 0,01$ ).

**CONCLUSION :** our study report an association between the presence of proteinuria and proliferative forms of retinopathy. This element is new for sickle cell disease and is interesting in the therapeutic approach. Indeed, in other general diseases such as diabetes, this association is recognized and used to adapt management. The eye tracking should remain systematic, optimized by these biological elements, in order to perform a preventive laser treatment the most accurate.

**Key words :** sickle cell, retinopathy, proteinuria, treatment

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESEURS**

Professeur Daniel ALISON, Moyens  
Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI  
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI  
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.  
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.  
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.  
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.  
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Héléne	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière

	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
MM.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

### **CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM**

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre dynamisme et vos qualités humaines. Merci également pour votre façon de gérer ce service et d'y faire régner cette atmosphère « familiale » où il est si agréable et enrichissant de travailler au quotidien ; presque autant que sur les côtes bretonnes à 40 nœuds ou le long de celles de Balagne ! Merci également de la confiance que vous m'accordez et de m'avoir laissé prendre très tôt une route « rétinienne » de la spécialité.

A Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT, merci d'accepter de juger ce travail et de nous faire bénéficier de votre expérience en représentant le service d'onco-hématologie pédiatrique.

A Monsieur le Professeur Yves GRUEL, merci de participer à ce jury, et de l'intérêt que votre service a porté à ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes remerciements et de ma reconnaissance.

Au Docteur Marie Laure LE LEZ, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir encadré avec bienveillance durant ce travail. Merci du temps que tu m'as consacré et de tes conseils toujours avisés notamment sur l'orthographe ! Merci également pour ton implication dans le service au quotidien et particulièrement pour nous les internes que ce soit au staff devant une énième diapo hypo hyper hypo hypo (alors, c'est quoi ?). Sans oublier Georges, le magnifique, qui devrait être remercié dans toutes les thèses d'ophtalmo. Travailler à tes côtés est un réel bonheur et une chance que j'ai hâte de poursuivre.

Au Docteur Sophie ARSENE : chère Sophie, merci de faire partie de ce jury. Merci également de ton accompagnement quotidien dans le service et de m'avoir transmis très tôt ta passion pour la rétine chirurgicale. Ton investissement dans tout ce que tu fais est un exemple pour nous et un atout précieux. Merci de tes conseils, de ta formation chirurgicale, ainsi que d'avoir initié ce travail.

Aux Docteur Jean Baptiste VALENTIN et au Docteur Béatrice FIMBEL, merci pour votre accueil et vos conseils avisés qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Au Docteur Odile LEJARS, merci de m'avoir accueilli et pour vos explications sur le suivi pédiatrique des patients.

**Un grand merci à :**

- L'ensemble de l'équipe des consultations, de chirurgie ambulatoire, d'hospitalisation et du bloc opératoire du service d'ophtalmologie pour votre gentillesse et votre accompagnement.
- Au Docteur Samuel MAJZOUB, pour ses nombreuses explications surtout sur « LA VALVE ».
- Au Docteur Jean RATEAU pour les éclats de rire quotidiens.
- Mes cointernes et chefs que j'ai croisé : Thomas, Anne, Manue, Claire, Axel, Mathilde, Christian, Sawsen, Marie, Arnaud, Florie, Léa, Sarah, Imane, Guillaume, Naoual.
- A Hameed, pour ta gentillesse et ton intégration dans le service durant ces 5 années.

A ma mère, Danielle, jeune grand-mère ! Qui n'a cessé de me soutenir durant toutes ces années et qui m'a permis de faire mes études en m'accompagnant et encourageant sans relâche. Merci de garder cette joie de vivre qui nous fait du bien malgré les événements de la vie et nos caractères de breton ! J'espère être à la hauteur de celle que tu es pour moi et Florian, je t'aime.

A mon père regretté, merci de tout ce que tu m'as apporté et notamment de ton amour pour la médecine que tu as poursuivi jusqu'à la fin et que tu m'as transmis.

A mon frère Florian et à Marion, je vous souhaite plein de bonheur pour l'heureux événement à venir et vous souhaite d'avance bon courage pour ces tonnes de couches que vous allez utiliser !

A Liliane, ma marraine et Jacques, ainsi qu'à mon parrain Jean et sa femme Gaby pour votre accompagnement.

A Cécile, qui partage ma vie depuis plusieurs années. Avancer à tes côtés est un bonheur chaque jour qui passe. Merci de ton amour quotidien dont mon équilibre dépend désormais, ainsi que de m'avoir donné la plus belle des filles.

A Lise, ma fille chérie.

A Kojak, fidèle en amitié depuis les bancs de la deuxième année de médecine. Merci pour tous ces instants : soirées Rennaises où tu faisais des prouesses pour une clope, les bonnes bouffes et les voyages. Tu restes à jamais le maître incontesté de l'envolée lyrique. Merci pour ces instants magiques de navigation en Irlande et en Angleterre et de cette fameuse 3<sup>ème</sup> place à Cowes-Dinard. On garde en commun un des meilleurs souvenirs de voile de Bretagne sud (ou disons plutôt de bateau!), à refaire sur un First 26! Merci également à Delphine qui partage ta vie désormais.

A Youenn et Charlotte, nos amis bretons, merci de votre amitié et de m'avoir initié au sh'bam (mais je crois que je vais m'arrêter là!)

A Julien et Audrey, nos amis parisiens. Julien, merci de partager ces pas de danses inimitables sur des musiques funk (c'est sûr tu es black au fond de toi même). Merci pour tous les bons moments passés à Tours, Paris et Majorque et vivement les suivants.

A Yves et Dorothee, merci de votre amitié, de nous faire découvrir la côte nantaise et ses habitants! J'espère qu'un jour j'arriverai à avoir un peu de votre organisation. Par contre pour le « trivial poursuit », je crois que c'est peine perdue, il est définitivement trop fort !

A Cédric et Noémie, merci pour tous les instants partagés et votre amitié précieuse. Cédric merci de m'avoir fait découvrir la navigation méditerranéenne. Bon courage pour votre installation à Bordeaux où nous ne manquerons pas de venir vous saluer.

A Ronan, le maître de l'organisation et le meilleur pianiste à bord d'un bateau ainsi qu'à Clothilde pour votre spontanéité et votre gentillesse, sans oublier les clothilderies, inimitables...

A Marine et Simon, qui reste le meilleur chanteur de chansons paillardes. C'est sûr, on va la refaire cette régates !

A David et Valérie, merci d'être toujours au taquet, notamment pour ces soirées que tu honores à chaque fois. Cécile me dit que je suis hyperactif, mais là... Je suis battu.

A Jérémie et Angéline, merci pour la formation professionnelle que vous m'avez apportée initialement et pour les liens d'amitiés que nous avons noués par la suite.

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<hr/>	
<b>I GENERALITES</b>	<b>15</b>
<b>I.1 EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>15</b>
<b>I.2 L'HEMOGLOBINE</b>	<b>15</b>
I.2.1 FORME ET STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE	15
I.2.2 HEMOGLOBINE NORMALE	16
I.2.3 HEMOGLOBINES PATHOLOGIQUES	16
I.2.4 HEMOGLOBINE F	19
<b>I.3 LA DREPANOCYTOSE</b>	<b>19</b>
I.3.1 PHYSIOPATHOLOGIE	20
I.3.2 MANIFESTATIONS GENERALES DE LA MALADIE	20
I.3.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE GENERALE	22
<b>I.4 L'ŒIL</b>	<b>22</b>
I.4.1 LA RETINE	22
I.4.2 RESEAU VASCULAIRE OCULAIRE	23
I.4.3 RESEAU VASCULAIRE RETINIEN	24
I.4.4 TECHNIQUES D'EXPLORATIONS	25
I.4.5 ŒIL ET DREPANOCYTOSE	26
I.4.6 EPIDEMIOLOGIE DES LESIONS RETINIENNES	27
I.4.7 RETINOPATHIE	29
<b>I.5 OBJECTIFS DU TRAVAIL</b>	<b>33</b>
<hr/>	
<b>II MATERIELS ET METHODES</b>	<b>34</b>
<b>II.1 TYPE D'ETUDE</b>	<b>34</b>
<b>II.2 POPULATION</b>	<b>34</b>
<b>II.3 DONNEES OPHTALMOLOGIQUES</b>	<b>34</b>
<b>II.4 STADES DE RETINOPATHIE</b>	<b>35</b>
<b>II.5 DONNEES GENERALES</b>	<b>35</b>
II.5.1 DONNEES PHYSIQUES	35
II.5.2 DONNEES BIOLOGIQUES	36
<b>II.6 STATISTIQUES</b>	<b>38</b>
<hr/>	
<b>III RESULTATS</b>	<b>39</b>
<b>III.1 EFFECTIFS</b>	<b>39</b>
<b>III.2 FORME SS</b>	<b>40</b>
III.2.1 RETINOPATHIE	40
III.2.2 DONNEES GENERALES – ANALYSES UNIVARIEES	41
III.2.3 TRAITEMENT	44
III.2.4 ANALYSES MULTIVARIEES	45
<b>III.3 FORMES HETEROZYGOTES</b>	<b>46</b>
III.3.1 RETINOPATHIE	46
III.3.2 DONNEES GENERALES	46
III.3.3 TRAITEMENTS	47
<hr/>	
<b>IV DISCUSSION</b>	<b>48</b>
<hr/>	
<b>V CONCLUSION</b>	<b>55</b>
<hr/>	
<b>VI REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>56</b>

# INTRODUCTION

---

La drépanocytose est une hémoglobinopathie, maladie résultant d'anomalies génétiques, et qui entraîne des altérations fonctionnelles et structurales des chaînes de globine. Les syndromes drépanocytaires majeurs sont déterminés par des combinaisons de 2 allèles anormaux du gène de la  $\beta$  globine dont au moins un porte la mutation de l'hémoglobine S. La présence d'hématies peu déformables mène aux accidents vaso-occlusifs qui atteignent principalement les artéioles pré capillaires. Les manifestations cliniques sont variées, de formes aiguës et chroniques. Aucun traitement général n'est curatif en dehors de la greffe de moelle osseuse, l'essentiel de la prise en charge est préventif et symptomatique.

Au niveau ophtalmologique, la rétine fait partie des sites potentiellement lésés. L'analyse du fond d'œil, affinée par l'angiographie à la fluorescéine, permet de déterminer plusieurs types de lésions. La plus grave est la forme proliférante de la rétinopathie correspondant aux stades 3,4 et 5 de la classification de Goldberg. Elle concerne 54,6% des personnes présentant une forme hétérozygote (SC) et 18,1% des patients homozygotes (SS) [1]. Cette atteinte clinique est asymptomatique aux premiers stades et justifie une prise en charge ophtalmologique préventive. La sévérité de la rétinopathie est indépendante de la gravité des manifestations générales. Certains facteurs sont connus pour être protecteurs, comme un taux élevé d'hémoglobine fœtale, et d'autre aggravant, comme les formes SC de la maladie. Parmi toutes les variables cliniques et biologiques, l'effet de la prise régulière d'un traitement de fond sur les formes proliférantes de rétinopathie n'est pas connu.

En collaboration avec les services d'hématologie adulte et d'onco-hématologie pédiatrique, nous présentons un état des lieux de la population drépanocytaire suivie dans la région Centre au CHU de Tours. Nous proposons un dépistage des atteintes ophtalmologiques afin d'établir si une corrélation existe entre la prise d'un traitement de fond régulier et la prévalence de la forme proliférante de la rétinopathie.

Nous évaluons également l'existence d'une association entre la gravité des différentes atteintes cliniques rencontrées et la présence d'une rétinopathie proliférante.

L'impact sera d'adapter notre surveillance et notre prise en charge des patients, en identifiant les formes à risque d'évolution péjorative.

# I Généralités

## I.1 Epidémiologie

Environ 2 à 3% de la population mondiale présente les gènes caractéristiques des hémoglobinopathies (drépanocytose et thalassémie) jusqu'à 25% dans certaines régions du globe, ce qui fait de cette pathologie l'atteinte génétique la plus répandue. On considère que 60000 personnes aux Etats-Unis et 10000 au Royaume-Uni sont porteurs de la maladie [2]. Avec une drépanocytose pour 1200 naissances et environ 300000 enfants atteints de forme grave d'hémoglobinopathie par an dans le monde [3], elle est trois fois plus fréquente que la mucoviscidose avec des variations inter-ethniques importantes (1/65 naissances en Afrique noire et 1/260 naissances aux Antilles). En France métropolitaine, 7000 personnes sont atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur avec 250 nouveaux cas annuels [4]. Ces chiffres sont en constante augmentation depuis l'instauration du diagnostic néonatal ciblé en 1995 et grâce à la prise en charge générale qui augmente l'espérance de vie de ces patients estimée pour la forme SS aux alentours de 50 ans.

## I.2 L'hémoglobine

### I.2.1 Forme et structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine, contenue dans les globules rouges, est une protéine de 64458 daltons dont la fonction principale est d'assurer le transport du dioxygène. Elle se présente sous forme dissoute au sein de leur cytosol et représente environ 30% de la masse de des hématies.

L'hémoglobine se compose de deux parties : la première, protéique, est constituée par l'association de 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2 avec deux chaînes "alpha", composées chacune de 141 acides aminés, et deux chaînes "non alpha" qui varient avec l'âge de l'individu. Elles sont formées d'une seule sous-unité chacune ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ).

La seconde est non protéique : l'hème qui comporte un atome de fer à l'état ferreux et qui permet de fixer du dioxygène de manière réversible. Chaque sous-unité de globine est associée à une molécule d'hème.

### 1.2.2 Hémoglobine normale

Plusieurs types d'hémoglobine sont rencontrés au cours du développement. Sa composition varie au cours de la vie embryonnaire, fœtale et après la naissance. Chez l'embryon, on retrouve deux sortes d'hémoglobine dites Gower 1 et Gower 2, qui sont associées durant la vie fœtale à l'hémoglobine F formée de deux chaînes  $\alpha$  et de deux chaînes  $\gamma$ . A l'âge adulte, le globule rouge normal comporte plus de 97% d'hémoglobine A faite de 2 chaînes alpha et de deux chaînes Béta ( $\alpha_2\beta_2$ ) et environ 3% d'hémoglobine A2 faite de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes delta ( $\alpha_2\delta_2$ ).

### 1.2.3 Hémoglobines pathologiques

La séquence d'acides aminés définit la structure primaire, qui elle même permet d'adopter des structures secondaires et tertiaires (liaisons non covalentes). En effet, chacune des chaînes adopte une conformation spatiale qui leur donne une forme globuleuse. Cette particularité permet d'optimiser la fixation de l'oxygène, et d'augmenter la solubilité de la molécule en positionnant les acides aminés hydrophiles en périphérie. La cohérence du tétramère (structure quaternaire de l'hémoglobine) résulte de liaisons entre les chaînes latérales hydrophobes. Dans le cadre des hémoglobinopathies, il se produit des mutations dans la séquence

nucléotidique des gènes (plus de 600 pour la globine  $\beta$ ). Elles sont responsables de changements dans la séquence des acides aminés, ce qui modifie la fonction et la plasticité de la molécule.

### I.2.3.1 Hémoglobine S

L'hémoglobine S est la plus fréquente de ces hémoglobines tronquées. Il se produit une mutation ponctuelle par substitution d'un nucléotide au niveau du 6ème codon du gène responsable de la synthèse de la globine  $\beta$ , situé sur le bras court du chromosome 11. Cette mutation provoque l'apparition d'un acide aminé différent (remplacement du glutamate par une valine) et aboutit à des modifications structurales importantes avec une apparition de motifs hydrophobes permettant une polymérisation entre les chaînes  $\beta_1$  et  $\beta_2$  de deux molécules d'hémoglobines.

Ce mécanisme est favorisé en cas d'hypoxie, et provoque une diminution de la solubilité, une déformation moins importante des hématies avec un aspect en faucille, ainsi qu'une augmentation des molécules d'adhérences à la surface des réticulocytes [5]. (Figure 1)

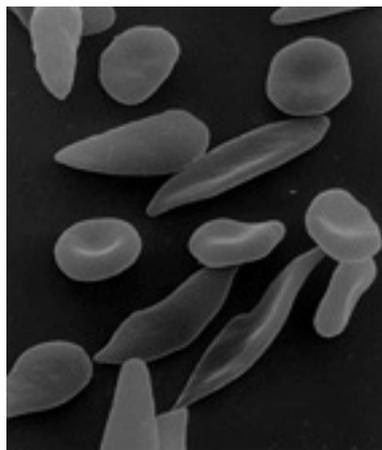
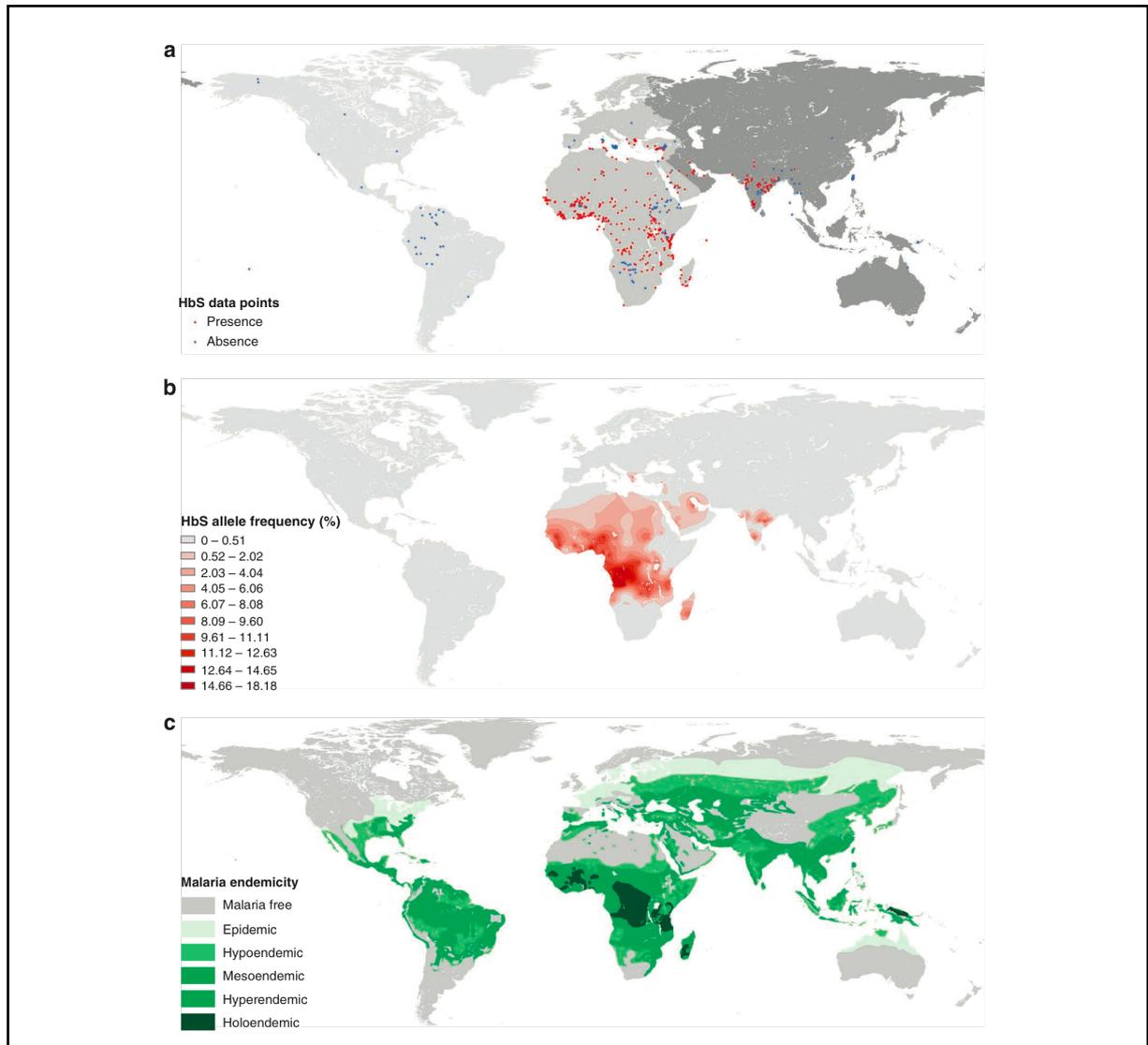


Figure 1: Photo représentant des hématies normales et drépanocytaires. *Cliché Dr Noguchi*

Les populations africaines présentent la plus grande fréquence des génotypes associés à l'HbS. Cette donnée est également vraie pour les personnes vivant sur le

pourtour méditerranéen, aux Antilles, en Amérique centrale et en Amérique du sud ainsi qu'à l'est de l'Inde. Cette répartition est en rapport avec une protection relative de ces personnes face au paludisme [6]. (Figure 2)



**Figure 2: Répartition globale des gènes drépanocytaire. (a) représentation de la présence (rouge) ou de l'absence (bleu) de ces gènes. (b) cartographie de la fréquence de l'allèle HbS. (c) représentation endémique de la malaria. On remarque une superposition des deux cartes au niveau de l'Afrique et de l'Inde. Cartographie extraite de la référence [7]**

### 1.2.3.2 Hémoglobine C

L'hémoglobine C concerne également une mutation sur le gène de la globine  $\beta$ , mais elle aboutit à un acide aminé différent (remplacement du glutamate par une lysine). Les patients homozygotes pour l'allèle C présentent une anémie hémolytique

modérée avec des hématies plus petites. L'association de l'allèle S et de l'allèle C est à l'origine de la drépanocytose SC, hétérozygote, connue pour être moins sévère sur le plan général.

#### I.2.4 Hémoglobine F

Il s'agit d'un type d'hémoglobine fonctionnelle qui est synthétisé chez le fœtus et le nouveau né et qui disparaît ensuite ou qui ne reste présent qu'à l'état de trace. Une synthèse peut persister, notamment en cas d'hémoglobinopathie. Chez les drépanocytaires, il semble que le taux résiduel d'HbF inhibe la falciformation surtout s'il est supérieur à 10% et permette une diminution de la sévérité de la maladie. [8]

### I.3 La drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique liée à une anomalie de structure de l'hémoglobine qui aboutit à la formation de l'hémoglobine S. Il s'agit d'une maladie héréditaire avec un mode de transmission autosomique et une codominance des deux gènes, exprimés simultanément. Ainsi pour l'expression phénotypique, il est nécessaire d'avoir deux copies de l'HbS ou une copie associée à un autre variant du gène de la  $\beta$  globine. L'association de deux gènes pathologiques définit les syndromes drépanocytaires majeurs parmi lesquels l'homozygotie HbS/HbS (SS) est la plus fréquente (70%). On retrouve aussi des hétérozygoties composites comme HbS/HbC (SC) (25%), HbS/Hb  $\beta$  thalassémie (5%) et d'autres plus rares. Les sujets hétérozygotes dits A/S sont asymptomatiques ou porteurs sains et ne sont pas considérés comme des syndromes drépanocytaires majeurs.

Les personnes présentant une drépanocytose homozygote (SS) ont deux copies de l'allèle S et présentent une hémoglobine principale pathologique. L'atteinte clinique est liée à la synthèse de cette hémoglobine tronquée avec des patients qui présentent une anémie chronique associée à des symptômes en rapport avec des

anomalies rhéologiques. Les autres sont des doubles hétérozygotes (SC, S $\beta$ Thal) avec une hémoglobine totale comprenant en général 50% d'HbS, ce qui diminue la sévérité des atteintes cliniques générales. La fréquence de l'allèle C est plus faible que l'allèle S mais la prévalence des deux formes s'équilibre avec l'avance en âge des patients compte tenu de la quasi-normalité de l'espérance de vie des patients SC [9].

### I.3.1 Physiopathologie

Normalement, les hématies sont d'aspect discoïde et déformable. Avec l'hémoglobine S, elles prennent une forme incurvée en raison d'une polymérisation de cette hémoglobine pathologique. Ce mécanisme est favorisé par l'hypoxie, l'acidose, une déshydratation ou une hyperthermie. Les hématies prennent alors une forme de faucille (falciformation) et finissent par se fragiliser amenant à l'hémolyse chronique. L'augmentation des hématies peu déformables mène aux accidents vaso-occlusifs qui atteignent principalement les artérioles pré capillaires. Il s'agit d'un mécanisme multifactoriel comme des adhérences excessives avec l'endothélium, des phénomènes thrombotiques ainsi qu'une prolifération intimale.

### I.3.2 Manifestations générales de la maladie

Les signes cliniques apparaissent quelques mois après la naissance, lors de la disparition de l'hémoglobine fœtale. Ils sont marqués initialement par un retard de croissance et une susceptibilité accrue aux infections [10].

### I.3.2.1 Manifestations aiguës

Les crises vaso-occlusives, définies par des territoires d'occlusions artérielles, peuvent se manifester dans plusieurs régions du corps (thorax, abdomen, os, pénis). Elles sont douloureuses et constituent la première cause d'hospitalisation des adultes drépanocytaires. Certains patients présentent une anémie hémolytique. Le taux d'hémoglobine est en général compris entre 7 et 9 g/dl et une baisse de 2 g/dl est considérée comme une urgence diagnostique.

Au niveau neurologique l'accident vasculaire cérébral survient principalement dans l'enfance et concerne 10 à 15% des patients homozygotes.

Enfin les infections sont plus fréquentes et plus sévères (pneumocoque, méningocoque), en partie à cause de l'asplénie fonctionnelle.

### I.3.2.2 Manifestations chroniques

Ce sont les atteintes ostéo-articulaires, avec des douleurs de type inflammatoire, les atteintes cutanées avec des ulcères souvent prolongés, prédominant aux membres inférieurs.

L'apparition d'une néphropathie est fréquente : 40% des patients de plus de 40 ans ont une protéinurie et 5 à 18% sont en insuffisance rénale.

L'étage cardio-thoracique est marqué par des atteintes pulmonaires avec des troubles ventilatoires restrictifs, des atteintes cardiaques, principalement à type d'ischémie myocardique ou d'hypertension artérielle pulmonaire chronique.

L'atteinte hépatique est fréquente avec une cytolyse le plus souvent modérée.

Enfin il existe des lésions de la sphère ORL provoquant des vertiges et des atteintes ophtalmologiques, qui seront détaillées ci-dessous.

### I.3.3 Prise en charge thérapeutique générale

A la phase aiguë, l'objectif est de permettre une gestion rapide et optimale des crises vaso-occlusives, avec une oxygénothérapie, une hyperhydratation et des antalgiques adaptés.

La phase chronique est basée sur le suivi et le dépistage des différentes complications de manière multidisciplinaire. Un traitement de fond peut être instauré, pour les patients qui présentent des complications fréquentes et graves. Le programme transfusionnel ou "échanges érythrocytaires" permet de corriger l'anémie et de remplacer une partie des hématies pathologiques. Il est prescrit en fonction du taux d'hémoglobine et de la situation clinique. Parfois, des saignées seules sont organisées pour les patients symptomatiques, avec un taux d'hémoglobine correct et une surcharge en fer importante. L'autre traitement de fond est l'hydroxycarbamide ou hydroxyurée. Il permet de réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses et est donc réservé aux patients présentant plus de trois épisodes vaso-occlusifs par an ou un syndrome thoracique aigu. Enfin, l'allogreffe de moelle osseuse est réservée aux formes graves.

## I.4 L'œil

### I.4.1 La rétine

La rétine est une fine membrane de 550  $\mu\text{m}$  d'épaisseur qui tapisse la face interne du globe oculaire. Ce tissu neuro-sensoriel permet de capter les informations visuelles et de les transmettre au système nerveux central. Elle est constituée d'une dizaine de couches différentes. Les plus externes correspondent aux photorécepteurs qui reposent sur l'épithélium pigmentaire. Macroscopiquement ce tissu s'étend de la papille optique (correspondant à l'émergence du nerf optique) jusqu'à l'ora serrata (périphérique) (Figure 3). On distingue une région centrale maculaire d'un diamètre de 5,5 mm et centré sur la fovéa. Cette zone est capitale et

prend en charge les 10 degrés centraux du champ visuel. L'autre partie correspond à la rétine périphérique et peut être subdivisée en moyenne périphérie (des vaisseaux temporaux à l'équateur) et en extrême périphérie (de l'équateur à l'ora serrata).

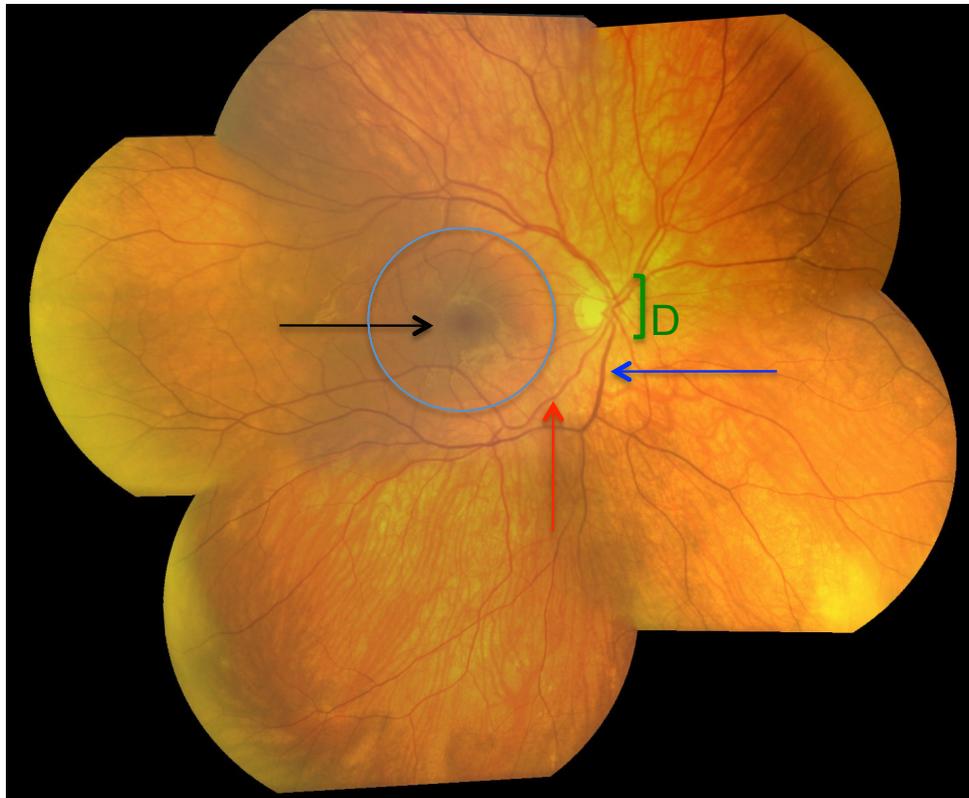


Figure 3 : Photo montage représentant un fond d'œil droit. D : papille correspondant à la tête du nerf optique, point de départ de la vascularisation rétinienne qui se divise en deux hémibranches supérieures et inférieures. Flèche noire : fovea correspondant au point de fixation située au centre de la macula (cercle). Flèche rouge : branche artérielle temporelle inférieure. Flèche bleue : branche veineuse temporelle inférieure. *Cliché Dr LE LEZ.*

#### I.4.2 Réseau vasculaire oculaire

Hormis quelques annexes oculaires qui sont vascularisées par le système carotidien externe, la vascularisation artérielle endo-oculaire dépend du système carotidien interne. L'artère centrale de rétine et les artères ciliaires courtes postérieures qui vascularisent les structures visuelles rétiniennes et choroïdiennes dérivent d'une artère ophtalmique primitive commune. Cette artère ophtalmique naît de l'artère carotide primitive au niveau de sa portion supracaverneuse. Son diamètre moyen est

de 2 mm à son origine. Elle présente trois segments dont le dernier, intraorbitaire, donne plusieurs artères collatérales destinées au globe oculaire comme l'artère centrale de rétine, les artères du nerf optique, les artères ciliaires antérieures et postérieures.

### I.4.3 Réseau vasculaire rétinien

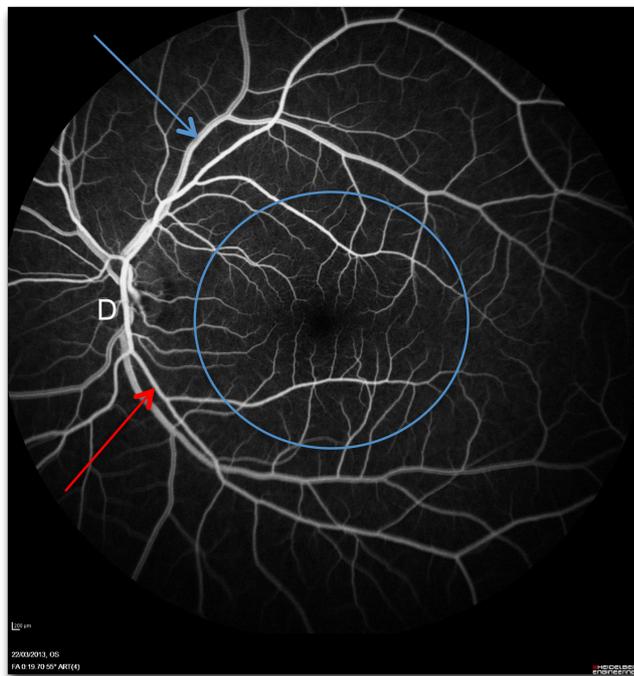
Cette vascularisation provient de l'artère centrale de rétine qui est issue dans 50% des cas de l'artère ophtalmique ou d'une artère ciliaire longue postérieure. Elle longe la partie inférieure du nerf optique et pénètre dans ce nerf environ 8 à 12 mm en arrière de la papille (émergence intra-oculaire du nerf optique). La vascularisation rétinienne périphérique émerge de cette artère centrale de rétine qui mesure environ 0,2 mm de diamètre à son origine. Elle apparaît en intra-oculaire suite au passage de la lame criblée et devient visible au fond d'œil. Elle se divise en deux hémibranches supérieures et inférieures de 100  $\mu\text{m}$  de diamètre environ.

Chacune de ces branches se sub-divise en deux branches temporale et nasale, puis en artérioles secondaires jusqu'en périphérie rétinienne. Cette vascularisation est de type terminale, exempt d'anastomoses entre les artérioles et donc sans possibilité de suppléance en cas d'occlusion. Les capillaires qui en sont issus bourgeonnent à partir des artérioles formant des tubules de 5 à 6  $\mu\text{m}$  de diamètre. Ce réseau capillaire s'organise en trois couches, la première est située au niveau de la surface interne de rétine (couche des cellules ganglionnaires) au niveau des vaisseaux temporaux et les deux autres dans les couches nucléaire interne et plexiforme externe [11]. En périphérie rétinienne en revanche, les capillaires sont disposés en une seule couche. Cette vascularisation rétinienne constitue une des deux voies d'apport nutritif de la rétine et vascularise les fibres optiques et les couches internes de la rétine. Le reste est vascularisé par le tissu choroïdien.

## I.4.4 Techniques d'explorations

### I.4.4.1 Angiographie à la fluorescéine

Le réseau vasculaire rétinien est bien visualisé par l'examen du fond d'œil. Toutefois la méthode de choix d'exploration fine de la vascularisation rétinienne maculaire ou périphérique est l'angiographie à la fluorescéine. Le principe de cet examen est d'injecter par voie veineuse de la fluorescéine, colorant orange hydrosoluble de faible poids moléculaire (376 DA) qui circule sous deux formes lié aux protéines (85%) et libre. Ce colorant présente un pic d'absorption pour une lumière "d'excitation" de 465 à 490 nm, et émet une lumière de longueur d'onde différente (520 à 530 nm) permettant une analyse sélective des vaisseaux à l'aide de filtre. La réalisation de cet examen nécessite une caméra "angiographe" possédant un filtre d'excitation laissant passer la lumière bleue (entre 465 et 490 nm) et un filtre barrière (525 – 530 nm) ou des angiographes à balayage laser, plus précis. (Figure 4)



**Figure 4:** Cliché angiographique d'un fond d'œil gauche. D correspond au nerf optique d'où partent l'artère et la veine centrale de rétine. Elle se divise en 2 hémibranches supérieures et inférieures. Flèche bleu : branche veineuse temporale supérieure. Flèche rouge : branche artérielle temporale inférieure. Cercle bleu : macula, centré par une zone avasculaire correspondant au point de fixation

#### I.4.4.2 Particularités anatomiques

La rétine neuro sensorielle est transparente sauf au niveau du centre (fovéa) qui apparaît différent en raison de la présence du pigment xanthophylle protecteur (lutéine et zéaxanthine). Les jonctions serrées des capillaires rétinien constituent la barrière hémato-rétinienne interne qui empêche la diffusion des molécules de fluorescéine dans le tissu voisin dans les conditions normales. Au dessous de cette rétine neurosensorielle, on retrouve un épithélium pigmentaire qui contient de la mélanine dont la concentration varie d'un individu et d'une ethnie à l'autre. En angiographie, ce pigment agit comme un filtre qui atténue la fluorescence diffuse de la choroïde sous jacente qui n'est donc pas individualisée finement par cette méthode. Ainsi seul l'arbre vasculaire rétinien est observé. On définit plusieurs temps en fonction du délai après l'injection dans la veine et de l'avancée du colorant au sein du réseau vasculaire: pré artériel (8 à 12 secondes), artériel, artério-veineux (capillaire), veineux et tardif. Le colorant est ensuite éliminé par voie urinaire en quelques heures.

#### I.4.5 Œil et drépanocytose

L'œil est un organe privilégié où nous pouvons observer directement les phénomènes vaso-occlusifs de la drépanocytose grâce à l'accès aisé de la vascularisation rétinienne. Toutes les structures vascularisées de l'œil peuvent être atteintes.

La conjonctive peut présenter une raréfaction des vaisseaux et une modification de leur forme en "saucisse" chargée d'hématies sans retentissement clinique [12].

Au niveau de l'iris on retrouve des plages d'atrophies associées parfois à des pupilles irrégulières, secondaire aux infarctus iriens [13]. Dans un contexte traumatique, un hyphéma peut survenir (sang dans la chambre antérieure de l'œil), avec un risque d'hypertonie liée à la difficulté d'élimination des hématies par le trabéculum (pores de 0,3 à 2  $\mu\text{m}$ ).

Pour la partie postérieure de l'œil, les atteintes concernent la papille, la rétine centrale (macula) et la rétine périphérique. Les anomalies papillaires sont dues à des petites occlusions vasculaires apparaissant sous forme d'amas rougeâtres et fluctuant sans retentissement clinique décelable. En revanche l'atteinte maculaire ischémique, heureusement rare, assombrit le pronostic visuel (figure 5). Les principales lésions sont donc rétiniennes périphériques. Leur association avec les manifestations systémiques est variable et peu prévisible, et la sévérité de la rétinopathie est fonction du phénotype. Ainsi, les doubles hétérozygotes (SC) présentent les lésions oculaires les plus graves alors que leur pronostic général est meilleur.

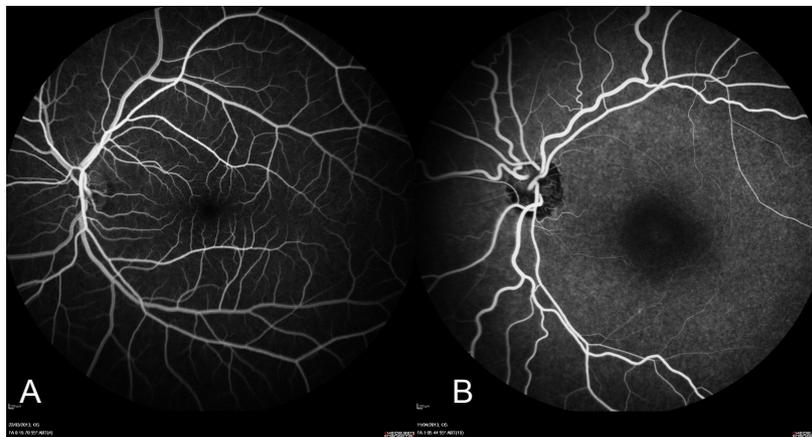


Figure 5 : Angiographie représentant un fond d'œil normal (A) et un fond d'œil ischémique (B). On remarque la raréfaction des vaisseaux dans l'aire maculaire sur le cliché B.

## I.4.6 Epidémiologie des lésions rétiniennes

### I.4.6.1 Rétinopathie drépanocytaire

L'intérêt des examens ophtalmologiques de dépistage est important puisque les altérations visuelles et les plaintes fonctionnelles sont rapportées chez seulement 10 à 20% des patients ayant une drépanocytose [14]. Elles sont principalement secondaires à l'apparition d'une rétinopathie proliférante [15], qui devient symptomatique au stade des complications comme les hémorragies intra vitréennes ou les décollements de rétine.

Ainsi, lorsque les patients sont examinés de manière systématique, Leveziel et al, retrouvent :

Dans les drépanocytoses SS : des lésions rétiniennes dans 65% des cas dont 18% de formes proliférantes.

Dans les drépanocytoses SC : des lésions rétiniennes dans 80,8% des cas dont 55% de formes proliférantes [1].

#### I.4.6.2 Age de survenue

La prévalence de la forme proliférante est connue pour être plus importante chez les hétérozygotes et se présente plus tôt dans l'enfance, décrite à l'âge de 8 ans pour la forme SC [16]. Le pic d'apparition de la rétinopathie proliférante se situerait aux alentours de 25-39 ans pour les formes SS et de 15-24 ans pour les autres. L'âge est un facteur connu de rétinopathie drépanocytaire mais il existe des formes pédiatriques de la maladie. Dans une étude parue en 2008 dont le but était de déterminer la prévalence et l'âge de survenue des atteintes ophtalmologiques chez les patients pédiatriques on retrouve une moyenne d'âge de survenue de 13,7 ans [17]. Par ailleurs les auteurs ont retrouvé peu de formes proliférantes, évaluées à 8% des formes SC et 0,6% des formes SS. Leurs conclusions étaient d'organiser un dépistage à partir de 9 ans pour les formes SC et de 13 ans pour les formes SS [17]. D'autres équipes ont trouvé des lésions dans 24% des cas dont 5,6% de formes proliférantes chez des patients âgés de 5 à 36 ans et conseille un examen systématique dès l'âge de 10 ans. [18]

#### I.4.6.3 Rôle de l'hémoglobine foétale

Au niveau des facteurs hématologiques, peu d'associations sont connues hormis un faible taux d'hémoglobine foétale pour les deux sexes et un fort taux d'hémoglobine chez les hommes en cas de patients homozygotes SS, qui seraient associés à une plus grande fréquence des formes proliférantes de la maladie [15].

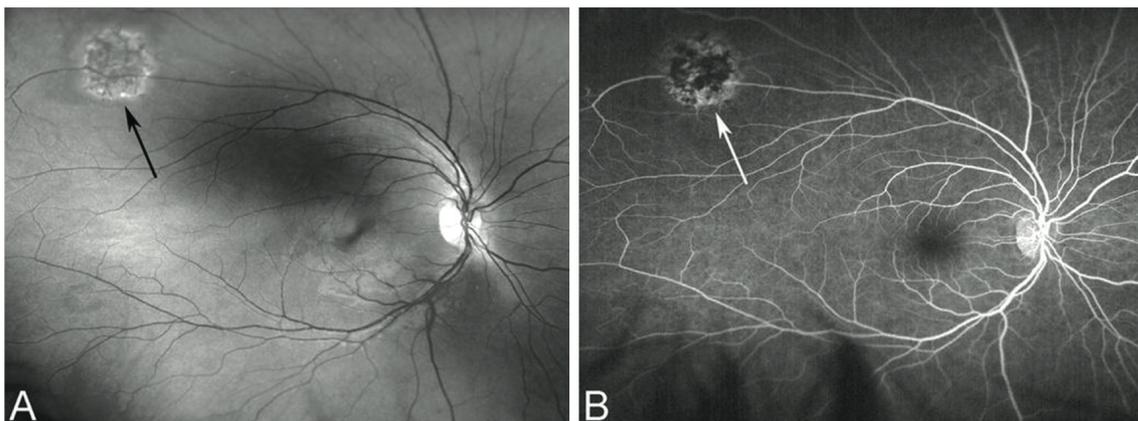
## I.4.7 Rétinopathie

### I.4.7.1 Rétinopathie non proliférante

Le stade initial est la rétinopathie drépanocytaire non proliférante. Elle est marquée par une tortuosité vasculaire qui correspond au tout premier signe ophtalmologique de falciformation, principalement en rapport avec des anastomoses artériolo veinulaires périphériques. Les artéριοles peuvent avoir un aspect en fil d'argent correspondant aux lits vasculaires occlus.

Des plaques rouges saumonées peuvent être observées. Situées en avant de la rétine sensorielle et des vaisseaux rétinien, elles correspondent à des hémorragies pré-rétiniennes ou intra-rétiniennes superficielles. Elles sont fluctuantes et peuvent laisser des amas pigmentés.

En périphérie, des tâches noires solaires, planes, de 1 à 2 surfaces papillaires sont retrouvées chez un tiers des patients (figure 6). Elles témoigneraient d'une migration des cellules de l'épithélium pigmentaire en réponse à une accumulation de sang contre cet épithélium et la rétine neuro sensorielle.



**Figure 6:** Clichés représentant un œil droit avec une lésion de tâche noire solaire. Lésion plane, pigmentée, située sur l'arcade temporale supérieure. Le cliché angiographique (B) montre une petite imprégnation hétérogène de la lésion sans néovascularisation.

Enfin on retrouve une association avec la présence de stries angioïdes, chez 1 à 10% des patients. Il s'agit de lignes pigmentées irrégulières, correspondant à des ruptures de la membrane de Bruch qui sépare la rétine et l'épithélium pigmentaire de la choroïde. Elles sont radiaires depuis la papille et peuvent se compliquer de néovascularisation ou de rupture notamment en cas de traumatisme minime.

#### 1.4.7.2 Rétinopathie proliférante, classification de Goldberg

Dans la forme proliférante de la maladie, les lésions apparaissent au niveau de la jonction entre les zones de rétine vascularisées et ischémiques. La classification de Goldberg est couramment utilisée pour classer la rétinopathie. Elle comporte 5 stades:

Le stade 1 correspond à des occlusions des artérioles rétiniennes périphériques, caractérisées en angiographie par un arrêt du colorant et un aspect de vaisseau déshabité en regard.

Le stade 2 correspond à la présence d'anastomoses artério-veineuses périphériques, à la zone frontière entre les zones ischémiques et les zones perfusées (figure 7).

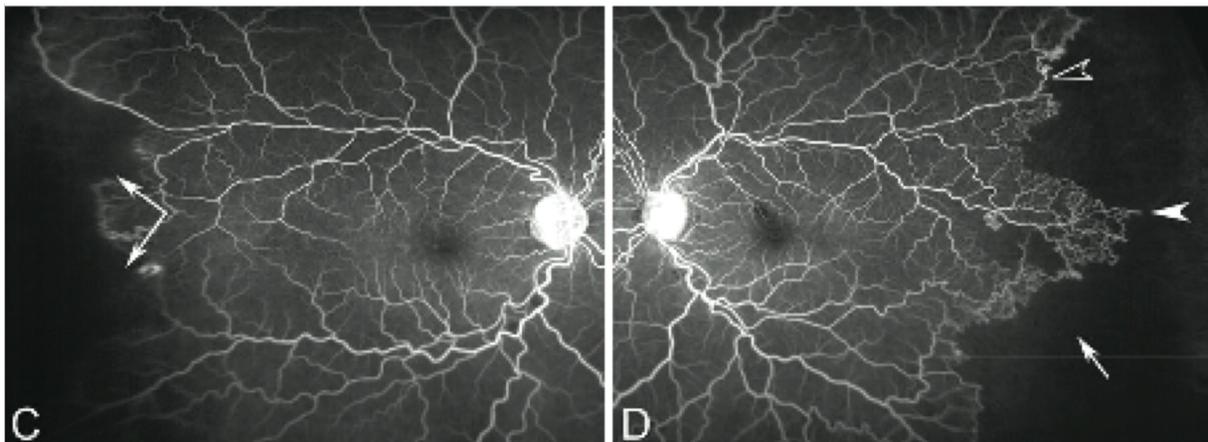
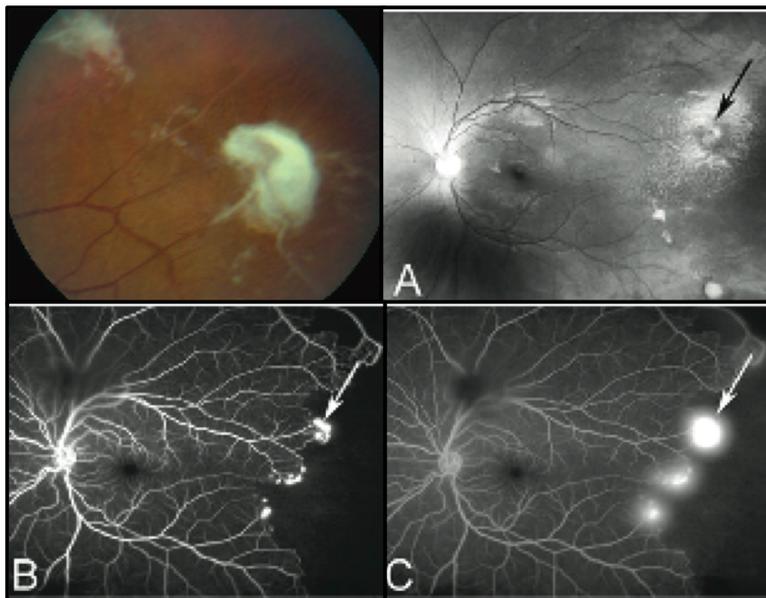


Figure 7 : Clichés angiographiques d'un stade 2 de Goldberg. On retrouve le mécanisme initial du lit capillaire occlus (D, tête de flèche blanche) a proximité de la rétine non vascularisée (flèche). Par ailleurs on observe les anastomoses artério-veineuses (D : tête de flèche noire) signant le stade 2 de rétinopathie.

Le stade 3 correspond à la survenue de néo-vaisseaux pré-rétiniens. Ils bourgeonnent à partir des anastomoses et ont classiquement un aspect en éventail "sea fan". En angiographie, ces lésions apparaissent hyperfluorescentes aux temps précoces avec une diffusion du produit de contraste aux temps tardifs. Ces néo-vaisseaux peuvent involuer à la suite d'auto infarctus et se présentent alors comme des lésions fibreuses grisâtres, sans traduction angiographique (figure 8).



**Figure 8 : Cliché couleur montrant un "sea-fan" autoinfarci. On observe les lits vasculaires occlus en fil d'argent en supérieur.**

**Sur les clichés angiographiques d'un autre patient, on remarque la séquence caractéristique de ces "sea-fan". Ils sont situés à la jonction de la rétine vascularisée/non vascularisée (A,B), s'imprègnent rapidement de fluorescéine (B) et laisse diffuser le produit de contraste sur les temps tardifs (C).**

Le stade 4 est défini par une hémorragie intravitréenne.

Le stade 5 est caractérisé par une prolifération vasculaire intra-vitréenne et un décollement de rétine tractionnel.

Cette classification permet surtout de différencier les formes non proliférantes de la maladie (Stade 0,1 et 2) des formes proliférantes (stade 3,4 et 5). Elle sera utilisée par la suite dans notre étude.

### I.4.7.3 Evolution

Malgré le caractère progressif de ces lésions, les baisses d'acuité visuelle consécutives à la rétinopathie proliférante restent limitées. Le mécanisme invoqué serait un auto-infarctissement des néo vaisseaux, plus fréquent dans les formes SS que dans les formes SC, diminuant ainsi la prévalence des formes proliférantes chez les personnes homozygotes SS [19]. De la même manière, les complications à type d'hémorragie intravitréenne sont plus souvent retrouvées dans les formes SC (25%) que dans les formes SS (4%) [20]. Certaines études ont permis de suivre les patients sur 10 ans et retrouvent une baisse d'acuité visuelle en rapport avec la rétinopathie sur 10% des yeux non traités avec une incidence de 0,031 yeux/an pour les formes proliférantes et de 0,014 yeux/an pour les formes non proliférantes [14]

### I.4.7.4 Traitement ophtalmologique

Les zones ischémiques vont tenter de se revasculariser en sécrétant des facteurs de croissance (VEGF), et en créant un environnement propice à l'angiogenèse. Ceci induit la formation de néo-vaisseaux qui ont une fragilité accrue et augmentent le risque d'hémorragie intra vitréenne et de décollement de rétine tractionnel [1]. Plusieurs attitudes thérapeutiques sont débattues. La première est peu interventionnelle et conseille de surveiller ces lésions sans réaliser de photocoagulation laser. Elle se base sur l'évolution spontanée des néo-vaisseaux asymptomatiques, qui régressent dans certaines études dans 30% des cas [21]. L'option plus courante est de réaliser une photocoagulation laser des zones non vascularisées à proximité des boucles néo-vasculaires afin de stopper leur évolution. Le laser permet une diminution significative des hémorragies sans augmenter les complications [22].

## I.5 Objectifs du travail

Nous proposons de faire un état des lieux ophtalmologique et épidémiologique de la population drépanocytaire suivi dans la région Centre au CHU de Tours par les centres d'hématologie adulte et d'onco-hématologie pédiatrique en proposant à tous les patients un dépistage systématique des atteintes ophtalmologiques.

L'objectif principal est d'établir si une corrélation existe entre la prise d'un traitement de fond régulièrement et la prévalence des formes proliférantes de la rétinopathie.

Les objectifs secondaires seront d'établir si une corrélation existe entre la gravité des différentes atteintes clinico-biologiques rencontrées et la présence d'une rétinopathie proliférante.

Les résultats permettront d'adapter notre surveillance et notre prise en charge en identifiant les formes à risque d'évolution péjorative.

## II MATERIELS ET METHODES

### II.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective réalisée entre le 01 mars 2013 et le 01 juillet 2013 au CHU de Tours entre les services d'ophtalmologie, d'hématologie adulte et d'onco-hématologie pédiatrique.

### II.2 Population

Les patients suivis par ces deux services sont contactés par téléphone afin de leur proposer un dépistage de ces lésions ophtalmologiques. Tous les patients sont porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur correspondant aux formes SS, SC et S/thal de la maladie. Le principal critère d'exclusion concerne le trait drépanocytaire seul (AS).

### II.3 Données ophtalmologiques

Tous les patients qui répondent favorablement sont examinés dans le service d'ophtalmologie du CHU de Tours. Cet examen comprend une mesure décimale de la meilleure acuité visuelle corrigée de loin et de près, une mesure du tonus oculaire à l'air pulsé, un examen à la lampe à fente et un fond d'œil dilaté en ophtalmoscopie indirecte à l'aide d'une lentille Superfield de 90 dioptries. La présence d'une rétinopathie est relevée aux deux yeux et le stade est précisé selon la classification de Goldberg décrite ci-dessus, ainsi que la présence de stries angioïdes. Une angiographie à la fluorescéine est réalisée si l'examen clinique montre une rétinopathie afin de classer cette dernière de manière précise. Après dilatation pupillaire par deux gouttes de tropicamide et pose d'une voie veineuse périphérique, les clichés monochromatiques et autofluorescents sont effectués. Puis une injection

de 5 ml de fluorescéine sodique 10% est réalisée (fluorescéine sodique 10,00g, carbonate de sodium anhydre qsp pH 9,3, eau pour préparation injectable qsp 100,00 ml). Un chronomètre est déclenché à l'injection. Plusieurs clichés sont pris aux temps artériels, artério-veineux, et tardifs du pôle postérieur. En périphérie, 9 clichés sont réalisés en supérieur, temporal supérieur, temporal, temporal inférieur, inférieur, nasal inférieur, nasal, nasal supérieur à l'aide d'un appareil HRA Heidelberg. En cas de découverte d'une rétinopathie proliférante, un traitement par photocoagulation au laser argon est réalisé sur la zone non perfusée en angiographie, à proximité des boucles vasculaires.

## II.4 Stades de rétinopathie

Deux groupes sont définis:

- Groupe A: pas de rétinopathie ou rétinopathie non proliférante (stade 0, 1, 2 de Goldberg).
- Groupe B: présence d'une rétinopathie proliférante (stade 3, 4 et 5 de Goldberg).

## II.5 Données générales

### II.5.1 Données physiques

→ L'âge.

→ Le nombre de crises vaso-occlusives au cours des quatre dernières années est calculé. Seules sont prises en compte les crises graves ayant nécessité une hospitalisation.

→ Les ostéonécroses : nous retenons les ostéonécroses validées par un examen d'imagerie (radiographie ou scanner).

→ L'atteinte cérébrale : elle doit être validée par un examen d'imagerie (IRM).

→ L'atteinte cardiaque : avec une évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) mesurée en échographie. Les patients sont répartis en deux groupes (A : normale, B < à 60%).

## II.5.2 Données biologiques

L'ensemble des données suivantes sont récupérées sur les dossiers informatiques de suivi hématologique des patients :

→ Le type d'hémoglobinopathie: SS, SC, S $\beta$ thal :

- Groupe A : Homozygotes SS
- Groupe B : hétérozygotes (SC, S $\beta$ thal)

→ Le taux résiduel d'Hémoglobine fœtale (HbF)

- Groupe A : < à 1%
- Groupe B : de 1% à 5%
- Groupe C :  $\geq$  à 5%

→ Le taux d'hémoglobine (Hb)

- Groupes A :  $\leq$  9 g/dL
- Groupe B : > 9 g/dL

→ Le taux de ferritine

- Groupe A : < à 1000  $\mu$ g/L
- Groupe B :  $\geq$  1000  $\mu$ g/L

→ Le taux de lactates déshydrogénase (LDH)

- Groupe A : < 499 UI/L
- Groupe B : de 500 à 999 UI/L

- Groupe C :  $\geq 1000$  UI/L

→ La protéinurie des 24 heures

- Groupes A : pas de protéinurie
- Groupe B : protéinurie  $\geq 300$  mg/L
- Groupe C : protéinurie  $\geq 1$ g/L

→ Nous analysons également la présence d'un traitement de fond (depuis un an au minimum) et son type:

- Groupe A : absence de traitement
- Groupe B : hydroxyurée
- Groupe C : échanges érythrocytaires

Variables	Groupes	Correspondance
<b>Type d'hémoglobinopathie</b>	A	Homozygotes SS
	B	Hétérozygotes SC/S $\beta$ thal
<b>Taux résiduel d'hémoglobine fœtale</b>	A	< à 1%
	B	De 1% à 5%
	C	$\geq$ à 5%
<b>Taux d'hémoglobine</b>	A	$\leq$ à 9 g/dl
	B	> à 9 g/dl
<b>Ferritine</b>	A	< à 1000 $\mu$ g/L
	B	$\geq$ à 1000 $\mu$ g/L
<b>LDH</b>	A	< à 500 UI/L
	B	de 500 à 999 UI/L
	C	$\geq$ à 1000 UI/L
<b>Protéinurie des 24 H</b>	A	Absence de protéinurie
	B	Protéinurie de 300 mg/L à 1 g/L
	C	Protéinurie $\geq$ à 1 g/L
<b>Traitement de fond (depuis au moins un an)</b>	A	Absence
	B	Hydroxyurée
	C	Echanges plasmatiques

## II.6 Statistiques

Pour les analyses statistiques, les formes de drépanocytose ont été séparées en formes homozygotes et hétérozygotes. L'ensemble des données des patients du groupe homozygote SS est analysé grâce au logiciel SAS.

Une analyse univariée est réalisée dans un premier temps afin de rechercher une association entre la rétinopathie proliférante et les différentes variables. Pour les variables quantitatives nous utilisons un test de Student ( $n > 30$ ). Pour les variables qualitatives, nous utilisons un test du Chi2 ou un test exact de Fisher en cas d'effectif théorique inférieur à 5. Les variables qualitatives à trois modalités (protéinurie, hémoglobine F, traitement et LDH) ont été binarisées dans un deuxième temps.

Puis les données statistiquement significatives sont analysées de manière multivariée.

# III RESULTATS

## III.1 Effectifs

Cinquante et un patients ont été examinés sur le plan ophtalmologique sur 62 contactés. Nous retenons 47 dossiers complets qui permettent une analyse de l'ensemble des données.

Une rétinopathie est retrouvée dans 66% des cas (31 patients sur 47) qui sont répartis de la manière suivante :

- Stade 1 : 4 patients (8,5%)
- Stade 2 : 11 patients (23 ,4%)
- Stade 3 : 16 patients (34%)
- Stade 4 : 0 patients
- Stade 5 : 0 patients

La forme proliférante atteint 16 patients sur 47, soit 34% des patients toutes formes de drépanocytose confondues. Elle concerne 9 patients sur 37 (24,7%) présentant la forme SS et 7 des 10 patients hétérozygotes (Figure 9)

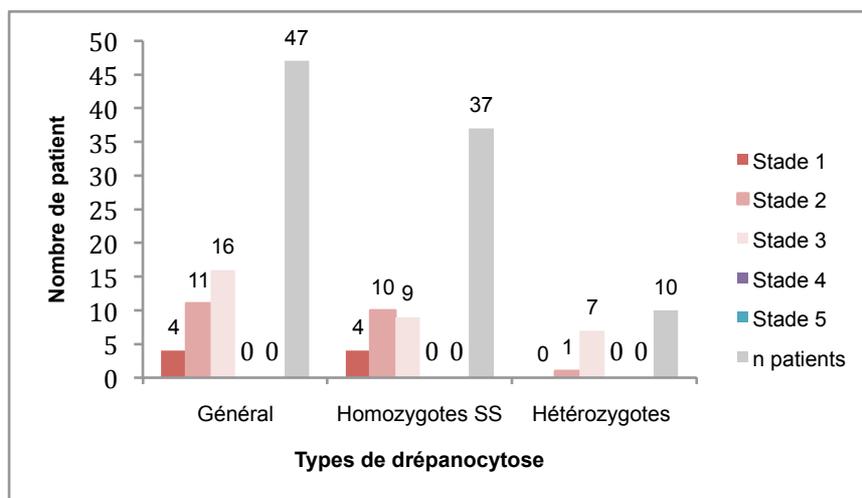


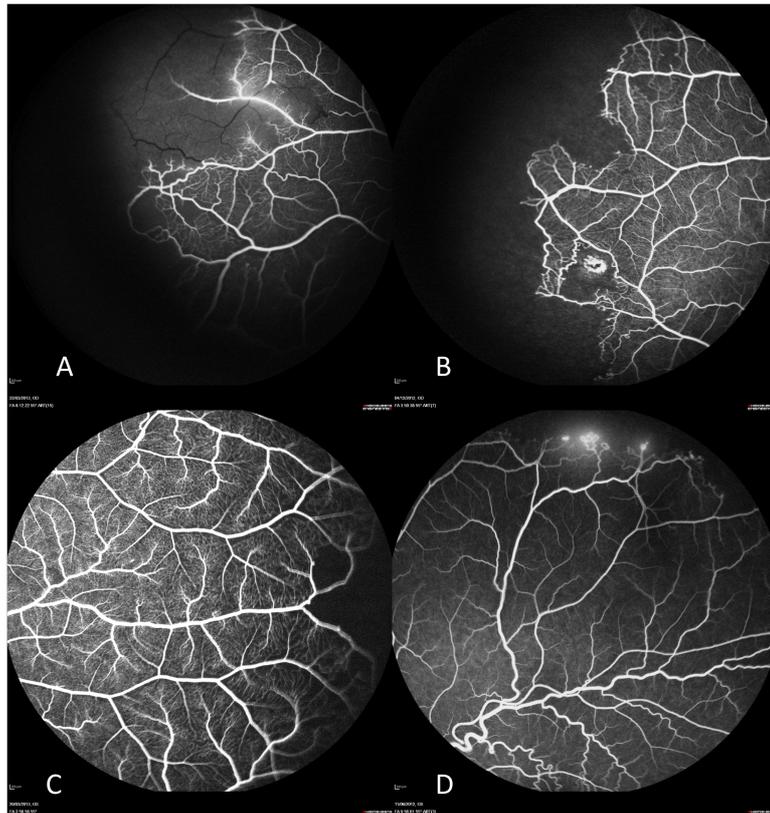
Figure 9 : Répartition des différents stades de rétinopathie au sein de notre population. En général et en séparant les différentes formes de la maladie (SS) et (SC)

## III.2 Forme SS

Cette forme concerne 37 patients sur 47 (78,7%), avec 19 hommes et 18 femmes. La moyenne d'âge est de 23,8 ans au sein de ce groupe

### III.2.1 Rétinopathie

Nous observons une rétinopathie chez 23 patients sur 37 (62% des cas). 4 patients présentent un stade 1 (10,8%), 10 patients un stade 2 (27%) et 9 patients un stade 3 (24,3%). Aucun patient ne présente de stade 4 et 5 (figure 10).



**Figure 10: Exemples de clichés angiographiques. A : rétinopathie de stade 2, on observe des lits vasculaires occlus ainsi que des anastomoses vasculaires. B : aspect de néovaisseau autoinfarci, le long de la séparation entre rétine vascularisée et avasculaire, sans traduction angiographique. C : stade 1, occlusion vasculaire périphérique seule. D : stade 3 avec un aspect de sea-fan supérieur laissant diffuser le produit de contraste.**

## III.2.2 Données générales – analyses univariées

### III.2.2.1 Signes physiques

- **Sexe** : Les neuf personnes qui ont présenté une forme proliférante sont des hommes avec une différence qui est statistiquement significative pour cette variable ( $p = 0,0011$ ).
- **Age** : La moyenne d'âge est de 23,8 ans avec 19 hommes (20,31 ans) et 18 femmes (27,6 ans). Il n'existe pas d'association statistique entre cette variable et la présence d'une rétinopathie proliférante ( $p = 0,5$ ).
- **Crises vaso-occlusives** : 25 patients sur 37 (67,5%) ont fait moins de 3 crises au cours des quatre dernières années. 12 patients en ont fait 3 ou plus (32,5%). Aucune différence statistique n'est mise en évidence pour cette variable ( $p = 0,43$ ).
- **Atteintes osseuses**: 4 patients sur 37 (10,8%) ont présenté une ostéonécrose. Cette pathologie n'apparaît pas statistiquement associée à la survenue d'une rétinopathie proliférante ( $p = 0,55$ ).
- **Atteinte cardiaque**: une valeur de FeVG < 60% est retrouvée chez 10 patients sur 37 (27%) sans qu'une association statistique ne puisse être établie avec la présence d'une rétinopathie proliférante ( $p = 0,39$ ).
- **Atteintes cérébrales**: 3 cas sur 37 (8% présente une lésion cérébrale. Aucune association statistique n'est mise en évidence entre cette variable et la rétinopathie proliférante.

### III.2.2.2 Signes biologiques

- **Hémoglobine F**: la répartition des patients est ainsi définie:
  - Groupe A : 6 patients (16,2%)

- Groupe B : 10 patients (27%)
- Groupe C : 21 patients (56,8%).

Une association significative est notée entre le faible taux d'hémoglobine F et la présence d'une rétinopathie proliférante dans chacun des intervalles testés ( $p = 0,0013$ ). En analysant les variables de manière binarisée, cette différence statistique se confirme avec une diminution des formes proliférantes de rétinopathie corrélée à l'augmentation du taux d'HbF ( $p = 0,0016$ ) (Figure 11).

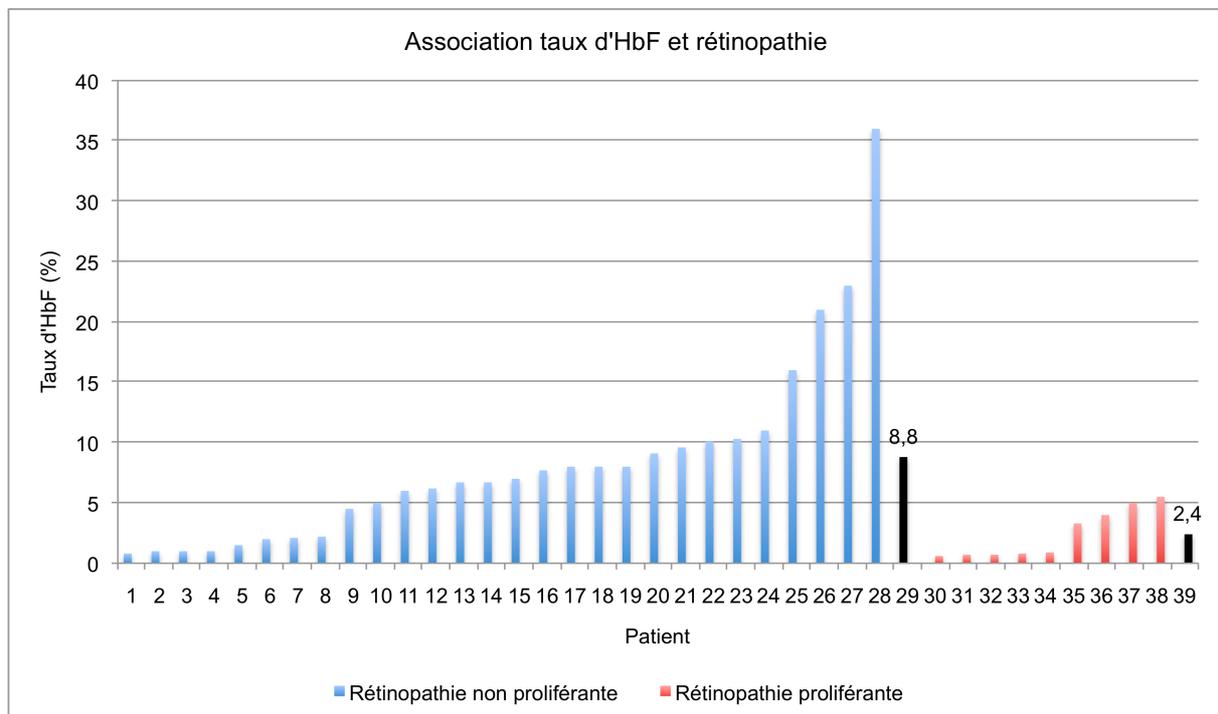


Figure 11: graphique représentant le taux d'HbF résiduel de chaque patient. Apparaît également la présence d'une rétinopathie proliférante (rouge). Sont notée en noir les moyennes de chaque groupe, soit 8,8 pour les formes non proliférantes et 2,4 pour les formes proliférantes.

- **LDH** : une élévation des LDH est retrouvée chez 31 patients sur 37 (83,7%)
  - Groupe A : 0 patient
  - Groupe B : 16 patients (43,2%)
  - Groupe C : 15 patients (40,5%)

Aucune association significative n'est mise en évidence entre l'élévation des LDH et la présence d'une rétinopathie proliférante dans les intervalles testés ainsi qu'en analyse binarisée ( $p = 0,62$ ).

**- Ferritine :**

- Groupe A : 33 patients (89,2%)

- Groupe B : 4 patients (10,8%)

L'analyse statistique ne montre pas d'association entre le taux de ferritine et la présence de rétinopathie proliférante ( $p = 0,55$ ).

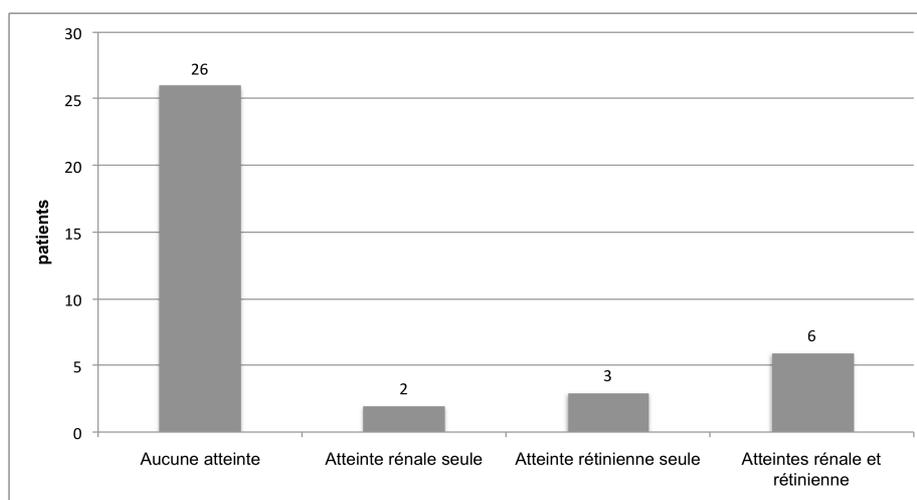
**- Protéinurie :** une atteinte rénale est mesurée chez 8 patients sur 37 (21,6%)

- Groupe A : 29 patients (78%)

- Groupe B : 4 patients (10,8%)

- Groupe C : 4 patients (10,8%)

On retrouve une différence statistiquement significative entre la présence d'une atteinte rénale (protéinurie) et la rétinopathie proliférante en analysant les intervalles testés séparément ( $p = 0,006$ ), ainsi qu'en analysant les variables binarisées ( $p = 0,011$ ) (Figure 12).

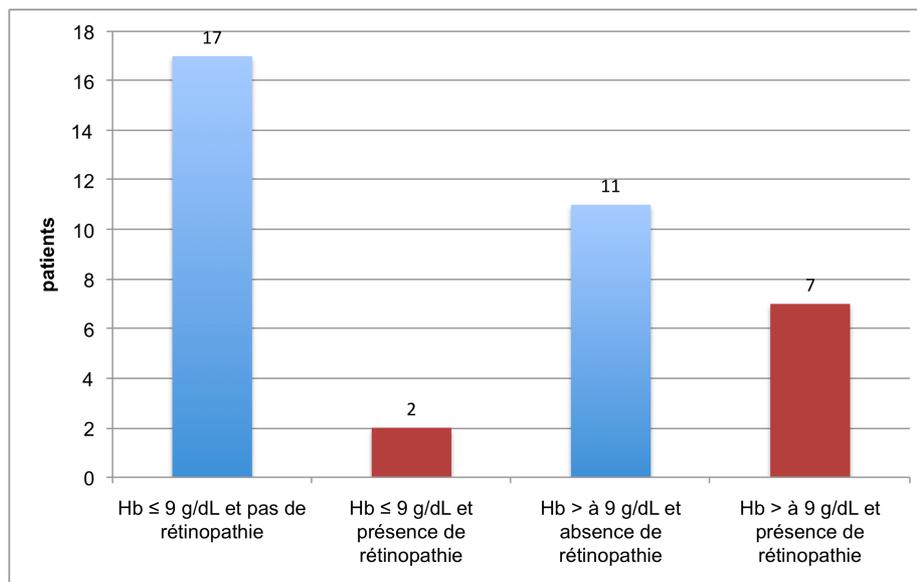


**Figure 12 : Détail de la variable protéinurie pour le groupe de patient SS. On remarque que 6 patients présentent une association entre l'atteinte rénale et l'existence d'une rétinopathie proliférante. 26 d'entre eux n'ont présenté aucune des deux atteintes. Cette différence est statistiquement significative.**

## - Hémoglobine :

- Groupe A : 19 patients (51,3%)
- Groupe B : 18 patients (48,7%)

Aucune différence significative n'est mise en évidence entre le taux d'hémoglobine et la présence d'une rétinopathie proliférante ( $p = 0,06$ ) (figure 13).



**Figure 13 : détail de la répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine et de la présence d'une rétinopathie proliférante. Malgré une tendance à l'association entre ces deux variables, aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée ( $p = 0,06$ )**

### III.2.3 Traitement

La prise d'un traitement général concerne 19 patients de ce groupe sur 37 (51,4%).

- Groupe A : 18 patients (48,6%)
- Groupe B : 8 patients (21,6%)
- Groupe C : 11 patients (29,7%)

Aucune association statistiquement significative n'est retrouvée entre la prise d'un traitement de fond et la prévalence de la rétinopathie proliférante ( $p = 0,78$ ). En

réalisant une analyse binarisée (absence de traitement – présence de traitement sans en préciser le type), aucune différence statistiquement significative n'est également mise en évidence ( $p = 0,71$ ).

Au niveau ophtalmologique, le traitement par photocoagulation laser concerne les 9 patients sur 37 de ce groupe qui présentent une forme proliférante de rétinopathie (24,3%) (Figure 14).

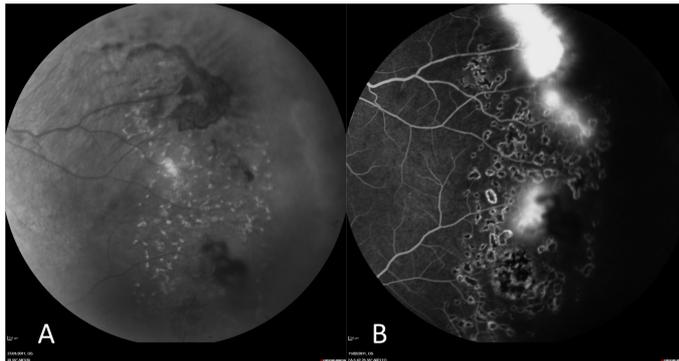


Figure 14 : Clichés sans injection de produit de contraste (A) puis avec (B). On remarque un sea-fan situé au milieu d'une zone déjà antérieurement traitée au laser mais de manière insuffisante. Un complément a donc été réalisé en regard de l'ensemble de la zone ischémique périphérique

### III.2.4 Analyses multivariées

Les variables avec  $p < 0,05$  sont : le sexe, l'hémoglobine F et la protéinurie. La variable « sexe » n'a pas été incluse car elle entraîne une non convergence du modèle qui devient non valide. Nous avons inclus les variables avec  $p < 0,2$ , soit l'hémoglobine. Les résultats sont présentés dans la figure 15.

Tableau des p		Variable	p
		hb	0,0794
		protéinurie_bin	0,0354
		hemoglobinef_bin	0,0146

Tableau des OR [IC95%]			
Variable		OR	Intervalle de confiance à 95 %
hb	B vs A	16,789	0,719 392,223
protéinurie_bin	B + C vs A	16,587	1,212 226,949
hemoglobinef_bin	bin B + C vs A	0,037	0,003 0,522

Figure 15 : Résultats de l'analyse multivariée, précisons que le modèle est potentiellement fragile car avec peu de sujets. Un sujet atypique pouvant faire varier de façon importante les coefficients du modèle

### III.3 Formes hétérozygotes

Elles concernent 10 patients sur 47 (21,5%). 9 patients présentent une forme SC de la maladie et 1 patient une forme S $\beta$ thal. La moyenne d'âge est de 28,7 ans avec 4 hommes et 6 femmes.

#### III.3.1 Rétinopathie

Une rétinopathie est identifiée chez 8 des 10 patients (80%) : aucun stade 1, un stade 2 (10%), sept stades 3 (70 %), aucun stade 4 et 5.

Ainsi, le stade proliférant de la rétinopathie concerne 7 patients sur 10 ; soit 70% (3 hommes et 4 femmes).

A noter qu'une personne de ce groupe présente des stries angioïdes bilatérales et qu'une autre possède de manière séquelle une ischémie maculaire.

#### III.3.2 Données générales

##### III.3.2.1 Signes physiques

- **Crises vaso-occlusives** : Aucun patient de ce groupe n'a fait plus de 3 crises au cours des quatre dernières années.

- **Ostéonécroses** : Aucune ostéonécrose n'est remarquée au sein de ce groupe

- **Atteinte cardiaque** : Une valeur de FeVG < 60% est retrouvée chez 1 patient sur 10 (10%)

- **Atteintes cérébrales** : une atteinte cérébrale retrouvée dans 1 seul cas (10%)

### III.3.2.2 Signes biologiques

- **LDH** : une élévation des LDH est retrouvée chez 6 patients sur 10 (60%). Cette élévation est modérée s'échelonnant de 500 UI/L à 1000 UI/L. Aucun patient ne présente une élévation supérieure à 1000 UI/L.
- **Ferritine** : aucun patient ne présente une élévation du taux de ferritine dans ce groupe.
- **Atteinte rénale** : une protéinurie est retrouvée chez 1 patient sur 10 (10%). Aucun patient ne présente de protéinurie supérieure à 1 g/L.
- **Hémoglobine** : tous les patients du groupe ont un taux d'hémoglobine supérieur à 9 g/dL.

### III.3.3 Traitements

Aucun patient de ce groupe n'a nécessité la mise en place d'un traitement de fond. Au niveau ophtalmologique, une photocoagulation laser est réalisée chez 7 patients sur 10. Aucune complication n'est relevée.

## IV DISCUSSION

Les complications ophtalmologiques au cours de la drépanocytose ont une prévalence importante. Dans notre étude, nous notons 66% de rétinopathies (toute forme confondue). Elles concernent 62% des formes SS et 80% des formes SC. Ces chiffres sont comparables à ceux donnés par Leveziel (64% pour les formes SS et 81% pour les formes SC) [1]. Une étude réalisée sur 89 patients faite dans un centre de référence au Burkina Faso retrouvait 49% de rétinopathies chez 89 patients dont 20% de rétinopathies proliférantes [23]. La variabilité de ces valeurs peut s'expliquer par des méthodologies différentes. En effet, une forme de rétinopathie non proliférante de stade 1, périphérique, peut s'avérer être difficile à diagnostiquer par le seul examen clinique; l'angiographie à la fluorescéine permet, chez les personnes photophobes et les enfants, une évaluation plus précise.

Aucun stade 4 et 5 de rétinopathie n'a été retrouvé dans notre population. Ces formes sont en effet plus rares et se présentent souvent avec une symptomatologie urgente. Dans une démarche de dépistage, elles sont moins fréquentes et notre résultat peut être biaisé par cet élément. Par ailleurs tous les patients sont issus de centres de référence adulte ou pédiatrique où l'examen ophtalmologique fait partie du bilan. Les traitements ophtalmologiques étant mis en œuvre précocement, il est probable que la proportion de ces formes graves de rétinopathies soit minimisée. Seul un patient présente un état de cécité légale (< 1/10), secondaire à une ischémie maculaire (Figure 5).

Nous avons volontairement séparé les formes SS et SC de la maladie en raison de leurs différences sur les plans ophtalmologiques et généraux et afin de ne pas induire de biais. Nous observons une association forte entre la forme SC et la rétinopathie proliférante. Nous confirmons qu'un des éléments déterminant dans l'apparition d'une rétinopathie de forme grave reste le phénotype SC de la maladie, une donnée qui concorde avec la littérature. Ceci s'expliquerait par une fréquence moindre d'auto infarcissement des néovaisseaux dans ces formes hétérozygotes, qui poursuivent ainsi leur prolifération.

On avance comme autre hypothèse que dans les formes SS l'ensemble de la lumière de l'artériole est obstruée par des amas d'hématies pathologiques « trapping », alors que dans la forme SC se surajouteraient d'autres mécanismes physiopathologiques comme une augmentation des propriétés d'adhérences et une activation endothéliale [24].

Il semble dans la littérature que quelques facteurs généraux soient associés à ces formes de rétinopathies proliférantes, il s'agit du volume globulaire moyen, du taux d'hématocrite et du taux d'HbF ce que nous ne pouvons vérifier dans notre population compte tenu du faible effectif de notre échantillon [15].

Au vu des données récentes [25], [26], la différence entre les formes homozygotes et hétérozygotes concernant les cas graves de rétinopathie s'équilibre. Les auteurs l'expliquent par un allongement de l'espérance de vie de ces patients homozygotes grâce aux traitements et de nouvelles complications en perspective.

Un des objectifs de ce travail est d'analyser l'efficacité d'un traitement de fond sur la prévention de la rétinopathie proliférante. Dans notre cohorte, 19 patients (sur 37 SS) bénéficient d'un traitement de fond depuis plus d'un an qui permet à 57 % d'entre eux de faire moins d'une crise vaso-occlusive par an (11 patients/19). Ces traitements ne permettent pas une diminution significative de la rétinopathie proliférante ( $p = 0,78$ ). Ce résultat est contradictoire avec l'effet de certaines molécules comme l'hydroxyurée qui augmentent le taux résiduel d'HbF dont l'effet est de stopper la polymérisation de l'HbS. Nous pensons que de tels résultats nécessiteraient des effectifs plus importants et des analyses prospectives plus longues. Ainsi, des études récentes seraient en faveur d'une prévention de la rétinopathie par l'hydroxyurée chez les enfants traités [27]. Compte tenu du caractère indépendant de l'évolution de la rétinopathie, l'examen ophtalmologique de dépistage régulier doit garder sa place pour l'ensemble des patients, y compris ceux paraissant équilibrés sur le plan général par ces traitements.

Les syndromes drépanocytaires majeurs montrent d'importantes hétérogénéités cliniques. Comme nous l'avons signalé, le premier déterminant est le phénotype, avec des formes SS connues pour être plus sévère que les formes SC sur le plan général. D'autres éléments interviennent dont l'aptitude à produire de l'HbF. Son taux

est corrélé à une réduction de la sévérité clinique en inhibant la falciformation des hématies. L'hémoglobine F disparaît quasiment totalement après l'âge de 6 mois, mais de très petites quantités d'hémoglobine F peuvent être retrouvées chez les adultes, préférentiellement dans certaines conditions comme les anémies, les leucémies myéloïdes et les crises drépanocytaires. Dans notre étude de la population SS, ce taux est apparu comme protecteur au delà de 1 % avec une association significative sur le plan statistique ( $p = 0,001$ ). Ainsi parmi les 6 patients sur 37 (16%) qui présentent un taux d'HbF inférieur à 1%, 5 ont une rétinopathie proliférante (83%). Parmi les 10 patients qui présentent un taux entre 1 et 5% (27%), 2 présentent une rétinopathie proliférante (20%). Enfin, parmi les 21 qui ont une HbF supérieur à 5% (56%) seulement 2 présentent une rétinopathie proliférante (9%).

L'apport de la biologie moléculaire est important et permet de classer les complications de la maladie en deux groupes. Le premier dont fait partie la rétinopathie est due aux phénomènes vaso-occlusifs comme l'ostéonécrose ou l'insuffisance rénale. Le deuxième serait en rapport avec les phénomènes hémolytiques et serait une des conséquences de la réduction de la biodisponibilité du NO, incluant le priapisme, les ulcères de jambe et les AVC. Les lésions sont consécutives à des interactions entre les hématies, l'endothélium, des facteurs vaso-actifs et les autres cellules sanguines [28].

Dans notre étude aucune corrélation n'a pu être établie entre les données physiques (ostéonécroses, atteinte cardiaque, atteinte cérébrale) et la rétinopathie proliférante. De plus, le nombre de crises vaso-occlusives n'apparaît pas comme un élément significatif. Ces éléments cliniques révélateurs de l'équilibre général et de la sévérité de la maladie semblent évoluer indépendamment des lésions ophtalmologiques et ne peuvent orienter notre surveillance ophtalmologique.

Dans la littérature, l'âge est associé aux formes proliférantes avec un pic de prévalence autour de 25-39 ans pour les formes SS [9]. Notre moyenne est concordante (23,4 ans), mais cette variable n'apparaît pas statistiquement significative dans notre étude ( $p = 0,5$ ). Cette donnée serait plus aisément identifiable sur des analyses prospectives avec un suivi pendant plusieurs années des patients [19], [14]. Ainsi une évolution de la rétinopathie d'un stade non

proliférant à un stade proliférant a pu être observée chez 21% des patients SC pendant un suivi moyen de 18 mois [29].

La littérature rapporte une parité concernant les formes proliférantes de rétinopathie pour les drépanocytoses SS. Cette donnée n'est pas confirmée dans notre étude où 100 % des patients SS atteints sont des hommes. Par ailleurs, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence pour les formes SC alors qu'il semblerait que les hommes soient plus atteints dans ce cas [15]. Nous ne pensons donc pas que cette variable doive modifier notre prise en charge concernant le rythme de dépistage.

Au niveau biologique nous retrouvons une association significative de la rétinopathie proliférante avec l'atteinte rénale que ce soit pour la présence d'une protéinurie supérieure à 300 mg/L ou supérieure à 1 g/L ( $p = 0,006$ ).

Cette corrélation est peu décrite dans la drépanocytose mais est reconnue dans d'autres pathologies comme le diabète. Dans ce cas, les mécanismes lésionnels sont une inflammation chronique associée à un stress oxydatif particulièrement délétère pour ces deux réseaux capillaires. On retrouve au niveau rétinien un épaissement des membranes basales, une augmentation de la perméabilité capillaire et la formation de microanévrismes, aboutissant à une coagulation intravasculaire puis aux phénomènes ischémiques. Au niveau rénal, les mécanismes sont similaires avec également un épaissement des membranes basales, une fibrose interstitielle et une artériosclérose [30]. Cette atteinte est associée à un risque de progression vers les formes proliférantes de rétinopathie diabétique et intervient dans les décisions thérapeutiques [31].

Pour la drépanocytose, l'augmentation du stress oxydatif est également considérée comme un mécanisme physiopathologique dans le développement des atteintes cardiovasculaires, cérébrales mais aussi vasculaires périphériques [32]. Dans la néphropathie drépanocytaire ce stress oxydatif est provoqué par les anomalies métaboliques, l'inflammation et l'ischémie. Les anomalies rénales concernent la structure et la fonction avec des lésions hémodynamiques, des déficits tubulaires et une glomérulopathie. L'âge moyen au moment du diagnostic de cette atteinte est de 25 ans et pourrait concerner 28% des patients [33].

La néphropathie glomérulaire est fortement corrélée à l'âge et s'associe à un risque de mortalité précoce [34]. Elle commence souvent par une hyperfiltration glomérulaire qui résulte de l'hypersécrétion de prostaglandines vasodilatatrices et de la synthèse de NO. Cliniquement on observe une micro-hématurie dans une majorité de cas qui peut se transformer en hématurie macroscopique en cas de nécrose papillaire rénale. Par la suite il se développe une glomérulopathie qui se manifeste par une microalbuminurie, une albuminurie puis une insuffisance rénale [35]. La chronicité de cette atteinte et l'alternance de périodes d'hypoxie et de reperfusion induit la production de radicaux libres avec au niveau histologique, les lésions de type glomérulosclérose segmentaire et focale.

Comme pour le diabète, l'association entre la néphropathie drépanocytaire et la rétinopathie proliférante semble être statistiquement significative. Nous en apportons une preuve par l'analyse de la protéinurie. Soixante deux pour cent de nos patients qui ont une protéinurie présentent une rétinopathie proliférante et 55% de ceux chez qui nous avons mis en évidence une rétinopathie proliférante ont une protéinurie. Une vigilance accrue sur le plan ophtalmologique doit être apportée chez ces patients jusqu'à ce que des études de cohorte plus grande apportent d'autres éléments. Par ailleurs, il pourrait être intéressant d'analyser l'association entre la prévalence de la rétinopathie proliférante et la présence d'une microalbuminurie pour nous orienter encore plus précocement.

Des stries angioïdes ont été constatées chez un seul patient. Agé de 48 ans, il présente une HbC > 90% sans que cette association puisse être validée de manière statistique ni confirmée dans la littérature. La présence de stries angioïdes est retrouvée dans environ 2% des séries et serait plutôt associée au phénotype SS. Cette lésion est fortement associée à l'âge mais reste bénigne dans la majorité des cas lorsqu'elle est associée aux hémoglobinopathies [36]. Aucun traitement curatif n'est à instaurer mais une autosurveillance de l'acuité visuelle et des métamorphopsies est préconisée. Un rôle préventif est également important en limitant les sports de combats ou les exercices physiques intenses qui peuvent provoquer des ruptures le long de ces zones de fragilité.

L'intérêt de notre dépistage est aussi de proposer une prise en charge thérapeutique. Parmi les différentes lésions rencontrées, seule la rétinopathie proliférante nécessite un traitement. La photocoagulation laser permet de stopper l'évolution de la rétinopathie et son passage vers des formes plus graves, nécessitant un geste chirurgical. Cette conduite thérapeutique est validée par l'analyse de cohorte dans les zones où l'accès au soin est difficile ou coûteux. Le suivi aléatoire de ces patients est pourvoyeur de rétinopathie grave avec pour Diallo 6,35% d'hémorragie du vitré (stade 4) révélatrice de la maladie dans des études de cohorte ne bénéficiant pas de prise en charge ophtalmologique [23].

Nous avons proposé à tous les patients présentant une forme de rétinopathie proliférante un traitement par photocoagulation laser soit 16 patients sur 47 (34%) sans avoir de complications liées au geste. Cette attitude est débattue : certains auteurs ne préconisent pas le laser, dans l'hypothèse d'un autoinfarctissement de ces néovaisseaux. D'autres recommandent le traitement laser des plages ischémiques rétinienne de l'œil adelphe de néovascularisation, notamment chez les patients jeunes, de formes SC et de suivi aléatoire. En pratique, ce traitement est réalisé unanimement dans les cas de forme proliférante bilatérale, d'hémorragies intravitréennes spontanées, de larges sea-fan situés sur plus de 60° de périphérie, ou de progression avérée des néovaisseaux. Nous pensons qu'il est légitime de réaliser ce traitement systématiquement dès le stade 3 compte tenu de l'innocuité et de l'excellente tolérance du laser par rapport au risque de perte visuelle définitive en laissant évoluer une rétinopathie vers les stades avancés (stades 4 et 5)

Dans notre étude, les personnes présentant des lésions non proliférantes n'ont pas eu de traitement laser ophtalmologique.

Cette surveillance doit également concerner la population pédiatrique. En effet, nous avons remarqué des lésions rétinienne dans 11 cas sur 15 (73%) dont 3 cas de formes proliférantes (20%) nécessitant un traitement. Il s'agissait dans ce cas uniquement de la forme SC de la maladie avec un âge minimal de 12 ans. Les formes pédiatriques de rétinopathies sont présentes et nécessitent une surveillance régulière de cette population qui n'a pas atteint le pic d'apparition des lésions. En pratique, il semble que le suivi ophtalmologique doive être initié à partir de 6/8 ans pour les patients SC, les rétinopathies proliférantes les plus précocement décrites

étant à l'âge de 8 ans. Pour les formes SS de la maladie, il apparaît raisonnable de proposer ce dépistage autour de l'âge de 12 ans au vu des études, nos données ne permettant pas d'apporter d'éléments nouveaux.

## V CONCLUSION

La rétinopathie drépanocytaire constitue un risque important de perte visuelle fonctionnelle par sa forme proliférante. Sa prévalence est liée au phénotype SC de la maladie, qui reste le facteur majeur d'association avec les formes graves de rétinopathie.

Nos analyses statistiques ne permettent pas de retrouver d'association avec les différentes atteintes cliniques générales de la maladie, notamment par rapport au nombre de crises vasoocclusives. La prise d'un traitement de fond n'apparaît pas non plus comme protecteur vis à vis de la rétinopathie proliférante, malgré une efficacité sur le plan général et notamment sur ces crises. Ces variables ne permettent pas d'adapter le rythme de surveillance ophtalmologique.

Nous confirmons que certaines variables biologiques sont importantes comme le taux d'hémoglobine F, qui est associé à une protection ophtalmologique. Par ailleurs, chez les patients SS, l'étude rapporte une association entre une protéinurie et la rétinopathie proliférante. Cet élément est nouveau pour la drépanocytose et paraît intéressant dans la démarche thérapeutique. En effet, dans d'autres pathologies générales comme le diabète, cette association est reconnue et permet d'adapter la prise en charge et de moduler les traitements.

Notre attitude thérapeutique basée sur le dépistage précoce des lésions proliférantes est donc à poursuivre afin de les traiter le plus tôt possible et d'éviter les pertes fonctionnelles. Le rythme de surveillance doit être au minimum annuel et débiter dans l'enfance. L'évaluation initiale permet d'adapter le rythme de suivi, la progression de la rétinopathie étant variable d'un patient à l'autre. Nous pensons qu'en intégrant ces nouveaux éléments, notamment biologiques, notre surveillance peut être optimisée. Une généralisation de leur utilisation nécessiterait de les valider sur des cohortes plus importantes.

## VI REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Leveziel N, Lalloum F, Bastuji-Garin S, Binaghi M, Bachir D, Galacteros F, et al. [Sickle-cell retinopathy: Retrospective study of 730 patients followed in a referral center]. *J Fr Ophtalmol* 2012;35:343–7.
- [2] Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003427.
- [3] Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013;381:142–51.
- [4] Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–7.
- [5] Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997;337:762–9.
- [6] Aluoch JR. Higher resistance to *Plasmodium falciparum* infection in patients with homozygous sickle cell disease in western Kenya. *Trop Med Int Health* 1997;2:568–71.
- [7] Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun* 2010;1:104.
- [8] Thomas PW, Higgs DR, Serjeant GR. Benign clinical course in homozygous sickle cell disease: a search for predictors. *J Clin Epidemiol* 1997;50:121–6.
- [9] Elagouz M, Jyothi S, Gupta B, Sivaprasad S. Sickle cell disease and the eye: old and new concepts. *Surv Ophthalmol* 2010;55:359–77.
- [10] Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1995;86:776–83.
- [11] Bek T, Jensen PK. Three-dimensional structure of human retinal vessels studied by vascular casting. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:506–13.
- [12] Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings of elderly cases of homozygous sickle-cell disease in Jamaica. *Br J Ophthalmol* 1976;60:361–4.
- [13] Acheson RW, Ford SM, Maude GH, Lyness RW, Serjeant GR. Iris atrophy in

- sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1986;70:516–21.
- [14] Moriarty BJ, Acheson RW, Condon PI, Serjeant GR. Patterns of visual loss in untreated sickle cell retinopathy. *Eye (Lond)* 1988;2 ( Pt 3):330–5.
- [15] Fox PD, Dunn DT, Morris JS, Serjeant GR. Risk factors for proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1990;74:172–6.
- [16] Talbot JF, Bird AC, Maude GH, Acheson RW, Moriarty BJ, Serjeant GR. Sickle cell retinopathy in Jamaican children: further observations from a cohort study. *Br J Ophthalmol* 1988;72:727–32.
- [17] Gill HS, Lam W-C. A screening strategy for the detection of sickle cell retinopathy in pediatric patients. *Can J Ophthalmol* 2008;43:188–91.
- [18] Babalola OE, Wambebe CO. When should children and young adults with sickle cell disease be referred for eye assessment? *Afr J Med Med Sci* 2001;30:261–3.
- [19] Condon PI, Serjeant GR. Behaviour of untreated proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:404–11.
- [20] Condon PI, Whitelocke RA, Bird AC, Talbot JF, Serjeant GR. Recurrent visual loss in homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1985;69:700–6.
- [21] Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology* 2005;112:1869–75.
- [22] Farber MD, Jampol LM, Fox P, Moriarty BJ, Acheson RW, Rabb MF, et al. A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1991;109:363–7.
- [23] Diallo JW, Sanfo O, Blot I, Meda N, Sawadogo P, Ouedraogo A, et al. [Epidemiology and prognostic factors for sickle cell retinopathy in Ouagadougou (Burkina Faso)]. *J Fr Ophtalmol* 2009;32:496–500.
- [24] Luty GA, Phelan A, McLeod DS, Fabry ME, Nagel RL. A rat model for sickle cell-mediated vaso-occlusion in retina. *Microvasc Res* 1996;52:270–80.
- [25] Babalola OE, Wambebe CO. Ocular morbidity from sickle cell disease in a Nigerian cohort. *Niger Postgrad Med J* 2005;12:241–4.
- [26] Eruchalu UV, Pam VA, Akuse RM. Ocular findings in children with severe clinical symptoms of homozygous sickle cell anaemia in Kaduna, Nigeria. *West Afr J Med* 2006;25:88–91.

- [27] Estep JH, Smeltzer MP, Wang WC, Hoehn ME, Hankins JS, Aygun B. Protection from sickle cell retinopathy is associated with elevated HbF levels and hydroxycarbamide use in children. *Br J Haematol* 2013;161:402–5.
- [28] Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:177–85.
- [29] Raichand M, Goldberg MF, Nagpal KC, Goldbaum MH, Asdourian GK. Evolution of neovascularization in sickle cell retinopathy. A prospective fluorescein angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1543–52.
- [30] Vithian K, Hurel S. Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clin Med* 2010;10:505–9.
- [31] Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100:862–7.
- [32] Hebbel RP, Eaton JW, Balasingam M, Steinberg MH. Spontaneous oxygen radical generation by sickle erythrocytes. *J Clin Invest* 1982;70:1253–9.
- [33] Abdu A, Emokpae MA, Uadia PO, Kuliya-Gwarzo A. Proteinuria among adult sickle cell anemia patients in Nigeria. *Ann Afr Med* 2011;10:34–7.
- [34] Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sickle Cell Disease – Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1639–44.
- [35] Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int* 2000;57:1–8.
- [36] Clarkson JG, Altman RD. Angioid streaks. *Surv Ophthalmol* 1982;26:235–46.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.