

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique



REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FMOS

Année universitaire 2022 - 2023

Thèse N° :/.....

THESE

**ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES A LA MORTALITE PEDIATRIQUE DE LA
DREPANOCYTOSE AU CENTRE DE RECHERCHE ET DE LUTTE CONTRE LA
DREPANOCYTOSE (CRLD)**

Présentée et soutenue le 23/11/ 2023 devant la Faculté de Médecine
et d'Odonto-stomatologie par :

M^{me}. SAIZONOU Yabo Gloria

Pour obtention du grade Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : **Mr DIAKITE Abdoul Aziz, Professeur**
Membres : **Mme KANTA Mariam, Pédiatre**
Co-directeur : **Mr TOURE Boubacari Ali, Assistant**
Directeur : **Mr MAIGA Belco, Maître de conférences**

DEDICACES

Je dédie ce travail :

À **ma mère ZOUMENOU Arlette**, je loue le Seigneur qui m'a donné une si bonne mère. Tu es dans ce monde infernal mon étoile parmi les étoiles. Dans la maladie la sante, les larmes la joie, l'échec la réussite, en gros dans les mauvais comme les bons jours ; tu as toujours été là et tu n'as jamais faillir à ton rôle de mère. Je voudrais t'honore par ce travail qui est le fruit de ma reconnaissance pour toi. La lionne que tu es quand il est question de tes enfants m'a beaucoup inspiré pour mener ce travail au bout. Tu seras toujours ma merveille ; Je t'aime maman. Puisse le bon DIEU te donne la sante et t'accorde longue vie pour récolter ce que tu as semée Iya tché.

À **mon père SAIZONOU Zinsou Damien ONANGA**, les mots me manquent pour te témoigner ma reconnaissance. Je respecterai à jamais ce choix que t'as fait de placer l'éducation de tes enfants en premier. Tu es et tu as été pour moi le meilleur père. Je prie le bon Dieu de t'accorder santé et longévité afin que tu puisses manger les fruits de l'arbre que t'as planté. Ce travail est pour toi ; je t'aime papa.

À **mes frères et sœurs Marcy, Yollie, Arnold, Pyrrhis Pyrs, Marlyse, Junior, David ; mes nièces Ife et Marina** ; ce travail est le vôtre. Merci pour votre amour sans fin. Que DIEU veille sur nous. Amen.

À **tous les défunts drépanocytaires** spécialement à **feu EMMÉ Synelle** qui a été emporté trop tôt par la drépanocytose que Dieu t'accorde repos éternel, ce travail est pour toi.

REMERCIEMENTS

À l'Être Suprême, DIEU infiniment bon infiniment aimable ; DIEU unique en trois personnes distinctes : le Père le Fils et le Saint Esprit. Gloire et honneur à vous qui êtes qui étiez et qui vient dans les siècles des siècles, Amen. Je te remercie mon DIEU pour tes merveilles sans fin dans ma vie, pour le souffle de vie, la santé, la force dont tu m'as fait grâce depuis le commencement jusqu'à ce jour. Tu es le DIEU qui peut tout, le DIEU en qui tout est et sans qui rien n'est. Ce travail est le fruit de ta grâce Seigneur. Recevez, la SAINTE TRINITE la gloire qui vous êtes du par ce travail.

À **maman MARIE Rosa Mystica**, Vierge Immaculée, Mère des grâces. Par toi qui as porté celui qui porte tout, J'ai reçu la guérison la réussite et surtout l'accomplissement de ce travail. Reçois par ce dernier, Reine du ciel et de la terre toute ma gratitude. Assiste-moi sur ce chemin qui m'attend et donne-moi toujours de marcher selon les commandements de ton fils mon Seigneur et Sauveur, Amen.

À ma patrie le **Benin**, merci. Reste à jamais terre bénie pour la gloire de DIEU.

Au **Mali**, qui m'a accueilli en toute bonté. J'ai pu réaliser ce travail grâce à toi. Merci « I ni ce » ! Puisse l'Éternel y faire toujours régner stabilité et paix.

À **Dr TONIN Adébayo Franck** merci, que DIEU te bénisse.

À l'homme de DIEU **AGBANGLA Annonciation Antony**, mon père de Bamako tu as été pour moi tout au long de ce trajet un frère exceptionnel. Que DIEU t'assiste toujours et te donne la force d'accomplir encore plus son œuvre. Puisse-tu trouver dans ce travail toute ma reconnaissance.

A la direction et le corps enseignant de la **Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)**. Merci pour la qualité de l'enseignement reçu.

A la direction et à tout le **personnel du CRLD**. Spécialement à **Dr IBRAHIM KEITA BIOSTATICIEN**, **Mr Moussa COULIBALY de la media tec**, **Dr MODY COULIBALY**, **Dr DRISSA DIABATE**, **Dr TRAORE AISSATA**, **Dr SEKOU KENE** et **Dr Sory Ibrahim TARRE**, Vous avez fourni d'une manière ou d'une autre beaucoup d'effort pour l'accomplissement de cette œuvre malgré vos multiples occupations. Vous avez été de très bon encadreur pour nous. Nous ne saurons-vous remercier assez, recevez à travers ce travail notre gratitude.

À l'ensemble des infirmiers du CRLD particulièrement à **Mr Jean-Pierre, Mr Bengaly Mme Assetou Mme Djeneba Mme Dandjio Mme Tacko et Mme Absetou** vous resterez a jamais gravé en nous, merci et que DIEU vous assiste en tout.

À ma marraine, mes tantes et mes oncles aussi bien maternels que paternels ; à **mon parrain, mes cousins cousines neveux et nièces** je vous remercie pour vos soutiens, vos attentions et votre confiance. Que le bon DIEU nous assiste, Amen.

À mes frère et sœurs de Bamako **Zakyath Mizyath Franckèle Mouayid** merci pour tout.

À mes camarades et amis **Dr Julien NOUHOEFLIN, Dr Ahristode AKPLOGAN, Rumarce AHOYO, Koudous SANNI, Moussa COULIBALY, Léa EZINSE, Ninelle DOSSOU, Dr Alvine SAKITI, Sandrine** ; pour le soutien et les bons moments passer ensemble merci.

À mon cadet académique et fils de Bamako **Sidiki ABOUMON**, merci pour ta disponibilité et tes présences puisse DIEU te récompense.

À ma mère de Bamako **Dr YEDE Dorcas** ; a **Dr ANANDJEME Mariette et Dr KINDJINOU Theodore** merci pour tout

À ma sœur de tous les temps **Mme BADOU Christelle** merci pour ton amour et ton soutien depuis le Benin.

À tous **les membres du Renouveau Charismatique du Point G.**

À tous **les membres de l'AEESBM**

HOMMAGES AU MEMBRES DU JURY

À notre Maître et Président du jury :

Professeur ABDOUL AZIZ DIAKITE

- ❖ **Professeur titulaire à la Faculté de Médecine et d’Odonto Stomatologie (FMOS).**
- ❖ **Spécialiste en hématologie pédiatrique.**
- ❖ **Diplôme Universitaire en surveillance épidémiologique des maladies infectieuses tropicales.**
- ❖ **Responsable de l’Unité de Prise en charge des enfants atteints de drépanocytose au CHU-GT.**

Chers Maîtres

C’est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Votre simplicité, votre rigueur, l’abnégation du travail bien fait, le sens élevé du devoir, vos qualités scientifiques et humaines font de vous un maître admiré. Veuillez recevoir cher maître le témoignage de notre profonde gratitude et notre plus grand respect.

Qu’Allah vous donne une longue vie pleine de santé.

À notre Maître et Juge :

Docteur MARIAM KANTA

- **Médecin PEDIATRE.**
- **Chargée de recherche au CRLD.**
- **Praticienne au Centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose (CRLD).**

Cher Maître,

Ce fut pour nous une grande fierté de faire partie de vos étudiantes. Votre engagement dans le travail bien fait et pour la recherche scientifique, votre disponibilité, vos qualités de femme de science très méthodique font de vous une référence, une pédiatre admirée et sollicitée. Vous n'avez ménagé aucun effort pour suivre de près ce travail du début à la fin.

Recevez ici cher maître l'expression de notre haute considération.

Puisse le tout puissant vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

À notre Maître et Co-directeur de thèse :

Docteur BOUBACARI ALI TOURE

- **Médecin hématologiste.**
- **Assistant en hématologie à la FMOS.**
- **Responsable unité consultation hospitalisation au CRLD.**
- **Membre de la SAFHEMA (Société Africaine Francophone d'Hématologie).**
- **Membre de la SO.MA. HO (Société Malienne d'Hématologie et Oncologie).**

Cher Maître,

Nous vous remercions pour l'accueil spontané et affectueux que vous nous avez réservé et pour la confiance que vous avez placée en nous pour l'élaboration de ce travail.

Votre simplicité, votre haute qualité intellectuelle, votre abord facile ainsi que votre disponibilité malgré vos multiples occupations sont autant de qualité que vous incarnez, permettez-nous de vous exprimer cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Puisse le Tout Puissant vous couvre de sa Miséricorde et vous accorde longue vie.

À notre Maître et Directeur de thèse :

Professeur BELCO MAIGA

- **Maitre de conférences, agrégé à la FMOS.**
- **Chef de service des urgences pédiatrique et de réanimation au CHU Gabriel Toure.**
- **Praticien hospitalier au CHU-GT.**

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail malgré vos multiples occupations, nous a beaucoup marqué. Votre probité, votre simplicité, votre immense savoir et surtout vos multiples distinctions scientifiques font de vous une fierté légendaire dans l'art médical. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire et surtout de votre savoir-faire.

Permettez-nous cher maitre de vous exprimer notre profonde reconnaissance. Puisse le Tout Puissant vous bénisse.

SIGLES & ABRÉVIATIONS

SIGLE ET ABREVIATIONS

%	: pourcentage
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVP	: Accident de voie publique
AS	: Hétérozygote porteur sain
CRLD	: Centre de recherché et de lutte contre la drépanocytose
CVO	: Crise vaso occlusive
DTC	: Doppler trans crânien
DTC P	: Doppler trans crânien pathologique
FMOS	: Faculté de médecine et d'odontostomatologie
GB	: Globule Blanc
G6PD	: Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
Hb	: Hémoglobine
Hb A	: Hémoglobine normale A
Hb A1	: Hémoglobine A1
Hb A2	: Hémoglobine A2
Hb C	: Hémoglobine C
Hb S	: Hémoglobine S
HTA	: Hypertension artérielle
HU	: Hydroxy urée
IDR	: Indice de distribution des globules rouges
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
NO	: Monoxyde d'azote
ONA	: Ostéonécrose aigue
PCR	: Réaction en chaine de la polymérase
PIC	: Priapisme intermittent chronique
PTF	: Partenaires techniques et financiers
S β^+	: S beta plus thalassémie
S β^0	: S beta zéro thalassémie
SC	: Drépanocytaire hétérozygote composite
S_pO₂	: Saturation en oxygène
SS	: Homozygote drépanocytaire malade
STA	: Syndrome thoracique aigu
TLR4	: Toll Like Receptor 4

TABLES DES ILLUSTRATIONS

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des patients selon leurs résidences.	28
Tableau II : Répartition des enfants selon la scolarisation des parents.	28
Tableau III : Répartition des patients selon la moyenne d'âge au diagnostic et à l'inclusion.	28
Tableau IV : Répartition des enfants selon les circonstances de découverte.	29
Tableau V : Répartition selon l'état vaccinal des patients (vaccin spécifique).	29
Tableau VI : Répartition des patients en fonction des paramètres cliniques.	29
Tableau VII : Répartition des patients en fonction du nombre de crise par an.	30
Tableau VIII : Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisation par an.	30
Tableau IX : Répartition des patients selon les types des complications aiguës.	30
Tableau X : Répartition des patients selon les types de complication chronique.	31
Tableau XI : Répartition des patients selon les antécédents de transfusion.	31
Tableau XII : Répartition des patients selon le dernier motif de transfusion.	31
Tableau XIII : Répartition des patients en fonction des paramètres de l'hémogramme.	32
Tableau XIV : Répartition des patients selon le taux moyen d'Hb.	32
Tableau XV : Répartition des patients selon le taux moyen de globule blanc.	33
Tableau XVI : Répartition selon la nature du suivi médical des patients.	33
Tableau XVII : Répartition des patients selon les perdus de vue.	33
Tableau XVIII : Répartition des patients selon la durée du suivi au CRLD.	34
Tableau XIX : Répartition des patients selon le lieu de décès.	34
Tableau XX : Répartition des décédés selon les circonstances de décès.	35
Tableau XXI : Relation entre les circonstances de décès et l'âge au décès.	36
Tableau XXII : Relation entre les circonstances de décès et le phénotype.	36
Tableau XXIII : Relation entre circonstances de décès et taux moyen d'hémoglobine.	37
Tableau XXIV : Relation entre les circonstances de décès et la nature du suivi médical.	37
Tableau XXV : Relation entre circonstances de décès et la prise d'hydroxy urée.	38

Liste des figures

Figure 1 : Répartition de la drépanocytose dans le monde.	9
Figure 2 : Hématies en forme de "faucille" ou drépanocytes.....	10
Figure 3 : Syndrome pied-main (Pr Diallo D. Formation sur la	14
Figure 4 : Ulcères de jambe (Pr Diallo D. Formation sur la	17
Figure 5 : Falciformation des erythrocytes.	18
Figure 6 : Iso-electrofocalisation avec mise en évidence de l'hémoglobine S.	19
Figure 7 : Réparation des patients en fonction du sexe.....	27
Figure 8 : Répartition des patients décédés selon la tranche d'âge.	27
Figure 9 : Répartition des patients selon le phénotype hémoglobinique.....	32

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	4
1 GENERALITES	6
1.1 Définition.....	6
1.2 Historique	6
1.3 Génétique.....	8
1.4 Épidémiologie.....	8
1.5 Physiopathologie	9
1.6 Clinique	12
1.7 Diagnostic biologique.....	18
1.8 Traitement.....	20
2 METHODOLOGIE	23
2.1 Cadre d'étude.....	23
2.2 Type d'étude	23
2.3 Periode d'étude	23
2.4 Population d'étude	23
2.5 Échantillonnage	24
2.6 Critères d'inclusion.....	24
2.7 Critères de non inclusion	24
2.8 Recueil traitement et analyse des données	24
2.9 Variables étudiées.....	24
2.10 Considération éthique	25
2.11 Définitions opérationnelles.....	25
3 RESULTATS	27
3.1 Résultats globaux.....	27
3.2 Données sociodémographiques :	27
3.3 Données cliniques.....	28
3.4 Données biologiques.....	32
3.5 Données de suivi.....	33
3.6 Donnée du décès	34
3.7 Etude analytique:	35

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	40
CONCLUSION	44
RECOMMANDATIONS	46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	47
ANNEXES	52
Résumé	53
Summary	54
Serment d’Hippocrate	58

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie héréditaire à transmission autosomique cliniquement récessive et biologiquement co-dominante, caractérisée par la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S. Cette dernière est responsable de la falciformation des hématies en hypoxie. On distingue la drépanocytose forme hétérozygote AS ou trait drépanocytaire, qui est généralement asymptomatique, des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) qui regroupent la drépanocytose homozygote (SS) et les hétérozygoties composites associant l'hémoglobine S à une autre hémoglobine anormale (C, D, O-Arab) ou une β thalassémie [1].

Chaque année, on estime que 300 000 enfants naissent avec la maladie, dont les deux tiers en Afrique subsaharienne. Il s'agit de la première maladie génétique au monde et de la quatrième pandémie en Afrique. Alors que les symptômes particulièrement handicapants et douloureux peuvent être atténués par une prise en charge précoce, la drépanocytose demeure une cause majeure de souffrance et de mortalité infantile [2].

Au cours des 30 dernières années, la mortalité pédiatrique chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) a fortement diminué dans les pays à hauts revenus, passant de 1,1 à 0,13/ 100 patient-années entre 1980 et 2010 selon différentes études de cohortes [3]. Elle reste encore très élevée dans les pays à ressources limitées. Les données issues d'une méta analyse portant sur plus de 15 publications montre que la mortalité globale était estimée à 0,64 pour 100 ans d'observation d'enfants avec un taux plus élevé en Afrique qui est de 7,3% [4].

Le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) est un centre spécialisé dans la recherche sur la maladie et assure la prise en charge holistique des malades drépanocytaires. Depuis son ouverture au public en 2010 plus de 14.000 patients drépanocytaires sont inscrits dans un programme de suivi ; parmi eux des enfants. D'après une étude réalisée au CRLD sur l'estimation du risque de mortalité Infanto-juvénile attribuable à la drépanocytose en Afrique subsaharienne (Étude MIDAS), le taux de mortalité globale est significativement plus élevé dans les familles drépanocytaires que dans les familles non drépanocytaires [5]. Les résultats de cette dite étude soulignent l'intérêt de conduire des études dans des cohortes de drépanocytaires diagnostiqués dès la naissance en situation de suivi organisés ou non [5]. Ainsi notre étude, la première dans une cohorte d'enfant inclus dans un

programme de suivis au Mali, a donc portée sur la mortalité infanto-juvénile au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) afin d'identifier les circonstances de décès des enfants drépanocytaires au CRLD, de déterminer les facteurs évitables conduisant ou favorisant leur survenue et de faire des suggestions pour améliorer la prise en charge de ces enfants. Pour cela, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

OBJECTIFS

OBJECTIFS

1- Objectif général

Étudier les circonstances de décès des enfants drépanocytaires de 0 à 15 ans suivi au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose.

2- Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques socio démographiques, cliniques et biologiques des enfants drépanocytaires de 0 à 15 ans décédés au CRLD.
- Identifier les facteurs et / ou circonstances ayant aboutis au décès dans ce groupe d'âge.
- Formuler des suggestions en vue d'améliorer la prise en charge des enfants au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose.

GÉNÉRALITÉS

1 GENERALITES

1.1 Définition

La drépanocytose est une maladie génétique qui se caractérise par la présence dans les globules rouges de l'hémoglobine S (Hb S), une forme anormale de la protéine servant au transport de l'oxygène. Les personnes qui héritent d'un gène drépanocytaire de leurs deux parents sont des « homozygotes » et développent la maladie, alors que celles qui n'héritent d'un tel gène que d'un seul parent sont porteuses du trait drépanocytaire et sont asymptomatiques, mais peuvent transmettre la maladie à leurs enfants [6].

1.2 Historique

La première description moderne de la drépanocytose remonte peut-être à 1846 avec la publication aux États-Unis de l'autopsie d'un esclave fugitif dépourvu de rate.

Des cas d'esclaves montrant une résistance au paludisme et ayant tendance aux ulcères de la jambe ont également été décrits.

En 1874, un médecin africain de l'armée britannique originaire de Freetown, « James Beale » Africanus Horton, décrivit une rhumatic fever, équivalent clinique de la drépanocytose, correspondant aujourd'hui à une crise vaso-occlusive osseuse, mais ce travail passa inaperçu.

Les caractéristiques anormales des globules rouges ont été décrites pour la première fois en 1910 par Ernest Irons et James Herrick à partir du cas de Walter Clément Noel, un étudiant en odontologie d'une vingtaine d'années originaire de la Grenade, dans les Antilles : ce patient était traité à Chicago pour une anémie depuis 1904, puis pour des « rhumatismes musculaires » et des « attaques biliaires », avant de mourir d'une pneumonie à Saint-Georges en 1916. L'observation d'un frottis sanguin montra des globules rouges de forme inhabituelle en faucille, c'est-à-dire « falciforme » ou en feuille d'acanthé, résultat publié en novembre 1910. Quelques mois après cette publication, un autre article intitulé exactement de la même manière — Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia décrivit le cas d'un patient admis à l'hôpital de l'université de Virginie le 15 novembre 1910 ; la publication qu'en fit Verne Mason.

En 1917, Victor E. Emmel parvint à reproduire la falciformation in vitro chez certains sujets cliniquement sains, et conclut à l'existence de deux formes de la maladie.

Par la suite, des études familiales envisagèrent l'hypothèse d'une transmission héréditaire autosomique récessive avec des formes manifestes et des formes latentes ou silencieuses.

Les facteurs de falciformation furent précisés, dont la pression partielle d'oxygène, ainsi que la durée de vie plus courte des globules rouges falciformes.

En 1922 employait pour la première fois le terme « anémie falciforme » pour définir cette maladie.

C'est en 1933 que furent ainsi décrits la drépanocytose d'une part, et le trait drépanocytaire d'autre part, grâce aux travaux de Lemuel Diggs.

Il fallut attendre 1949 pour que James Neel établisse les propriétés génétiques de la maladie et l'existence d'une forme homozygote héritée de parents hétérozygotes.

C'est également en 1949 que les Américains Linus Pauling et Harvey Itano et al. Décrivirent la solubilité anormale de l'hémoglobine S et attribuèrent ces anomalies à la molécule d'hémoglobine elle-même, la discrimination entre hémoglobine S et hémoglobine A étant réalisée par électrophorèse des protéines ; ce fut la première description de la base moléculaire d'une maladie génétique.

La compréhension des liens entre paludisme et drépanocytose s'affina entre la fin des années 1940 et le début des années 1950, tandis que la nature précise de l'altération moléculaire conduisant à l'hémoglobine S — mutation d'un acide aminé sur la chaîne β de l'hémoglobine — fut précisée par le Britannique Vernon Ingram.

En 1956 et que l'affinage des techniques d'électrophorèse de l'hémoglobine permit en 1954 d'identifier d'autres hémoglobinopathies, comme celle à hémoglobinopathie SC, combinant hémoglobine S et hémoglobine C. Cela démontra pour la première fois que les gènes déterminent la nature de chaque acide aminé dans une protéine.

En 1978, Tom Maniatis isola le gène HBB de la chaîne bêta de l'hémoglobine sur le chromosome 11.

En 1980, Yuet Wai Kan met au point un test génétique prénatal de la drépanocytose.

La preuve épidémiologique de la protection de la drépanocytose contre le paludisme à *P. falciparum* fut apportée en 2002, confirmant ainsi l'hypothèse de Haldane en 1949 qui s'appuyait sur des superpositions de cartes géographiques (fréquence de la drépanocytose et du paludisme). La présence des gènes de la drépanocytose peut donc s'expliquer par une pression de sélection induite par le paludisme. C'est un avantage hétérozygote contre le paludisme, mais au risque de maladie sévère dans sa forme homozygote [7].

1.3 Génétique

La drépanocytose est une maladie génétique transmise selon le mode mendélien récessif autosomique. Les sujets hétérozygotes AS sont dits porteurs sains du trait drépanocytaire. Les homozygotes SS sont atteints par la maladie drépanocytaire. D'autres anomalies du gène β -globine, en particulier l'hémoglobine C ou la β -thalassémie, peuvent s'associer au gène β S chez un même sujet pour donner une hétérozygotie composite SC ou S β -thalassémique. Ces derniers sont également atteints par la maladie drépanocytaire. La drépanocytose homozygote SS et les hétérozygoties composites SC et S β thalassémiques sont regroupées sous le terme global de syndromes drépanocytaires majeurs [8].

1.4 Épidémiologie

La drépanocytose est certainement la maladie de l'hémoglobine la plus répandue dans le monde, elle concerne plus de 120 millions d'individus qui sont porteurs d'une mutation drépanocytaire [9].

Sa distribution géographique est particulière, se confondant avec les zones d'endémie palustre ou ayant une histoire d'endémie palustre [10].

Les plus hautes fréquences de la maladie se rencontrent en Afrique, mais la drépanocytose est une maladie qu'on rencontre actuellement sur plusieurs continents [11]. Schématiquement on distingue des foyers originels représentés par l'Afrique, le sous-continent indien et le Yémen (moyen orient) et des foyers secondaires apparus du fait des courants de migration des populations. Ces foyers sont l'Europe, l'Amérique, la méditerranée. En ce qui concerne l'Afrique, les plus hautes fréquences s'observent dans une zone comprise entre le 15ème parallèle Nord et le 20ème parallèle Sud baptisé « ceinture sicklenique de LEHMAN » où 30 à 40 % des sujets sont porteurs du gène d'hémoglobine S dans certaines ethnies, 05 à 20 % en Afrique du nord et en Afrique de l'ouest ; 09 % des noirs américains [11].

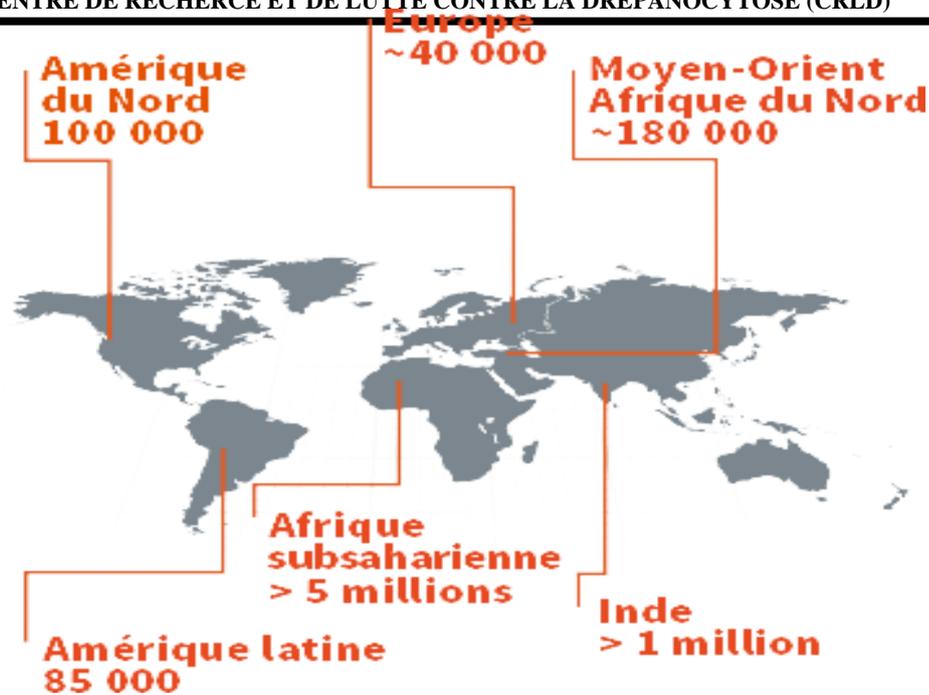


Figure 1 : Répartition de la drépanocytose dans le monde.

Au Mali la prévalence moyenne de la drépanocytose évaluée vers les années 1980 est d'environ 12 % [12,13] ; cette prévalence est variable d'une ethnie à l'autre et d'une région à l'autre. La dernière revue générale faite en 2002 rapporte que 1 à 3% d'enfants naissent avec la forme grave SS [12]. Une enquête de sondage conduite en 2005 fait état d'environ 500 naissances drépanocytaires majeurs à Bamako par an (étude non publiée).

Au Bénin, la prévalence du trait drépanocytaire S est de 22,3 % et celle de l'hémoglobine C de 10,21 %, on estime à environ 4 % le pourcentage de la population frappée par l'homozygotie SS et la double hétérozygotie SC [14]

1.5 Physiopathologie

La drépanocytose (anémie falciforme) est une hémoglobinopathie autosomique récessive. C'est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde avec environ 300 000 naissances par an, dont les deux tiers surviennent en Afrique [15]. Elle est causée par une mutation ponctuelle survenant sur le gène β -globine à l'origine de la production d'une hémoglobine (Hb) anormale, l'hémoglobine S(HbS). La forme la plus fréquente et sévère associe la mutation HbS à l'état homozygote, mais il existe d'autres formes de drépanocytose (hétérozygotie composite), associant l'HbS à une autre Hb mutée (HbC, D-Punjab, O-Arab par exemple) ou produite en quantité insuffisante (mutation β -thalassémique). En condition désoxygénée, l'HbS polymérise, ce qui conduit à la falciformation des globules rouges. Les globules rouges falciformés sont

fragiles et rigides, ce qui explique d'une part l'anémie hémolytique chronique des patients et d'autre part la survenue de crises vaso-occlusives douloureuses.

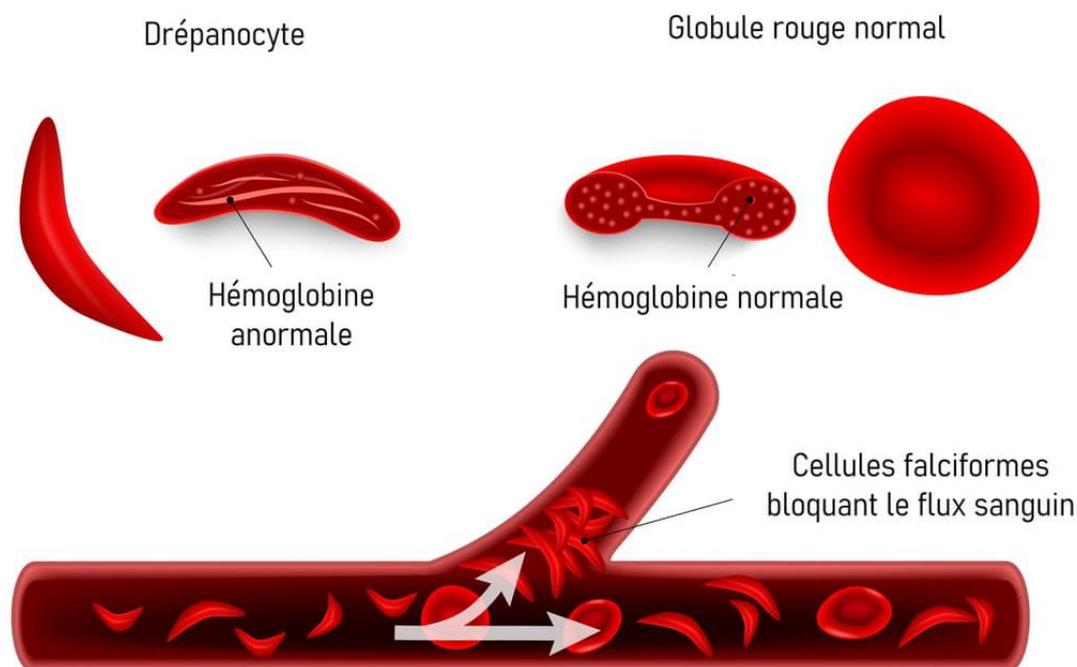


Figure 2 : Hématies en forme de "faucille" ou drépanocytes.

1.5.1 Vaso-occlusion :

Les complications vaso-occlusives (crises vaso-occlusives douloureuses, ostéonécrose, etc.) étaient classiquement considérées comme la conséquence directe de la perte de déformabilité des globules rouges à l'origine d'un blocage dans la microcirculation et d'une ischémie d'aval. Ce modèle physiopathologique simple ne rendait cependant pas compte de la grande variabilité clinique de la maladie, ce d'autant que le délai à la polymérisation de la désoxy HbS est théoriquement supérieur au temps de transit des globules rouges dans la microcirculation. Il a été montré que ce temps de transit était en réalité allongé en raison d'une adhérence accrue de plusieurs populations de cellules circulantes (neutrophiles, monocytes, plaquettes, globules rouges denses, réticulocytes) à l'endothélium. Ces phénomènes d'adhérence vasculaire accrue sont responsables d'un ralentissement circulatoire, favorisant la falciformation dans ces zones vasculaires au diamètre réduit. Ces phénomènes d'adhérence vasculaire accrue sont en partie liés au contexte pro-inflammatoire et pro-oxydant exacerbé dans la drépanocytose [16,17].

Il a également été montré que les patients avec un hémocrite, un taux d'Hb et une viscosité sanguine élevés étaient plus enclins à développer des crises vaso-occlusives fréquentes [18]. En effet, la diminution de la réserve vasomotrice liée à la diminution de la biodisponibilité en

monoxyde d'azote (un puissant vasodilatateur) ne permet pas de compenser l'hyperviscosité sanguine observée chez certains patients, augmentant ainsi le risque de crise vaso-occlusive [19].

Le traitement par hydroxycarbamide (HC) augmente la proportion d'Hb fœtale (HbF) dans les globules rouges drépanocytaires, réduisant ainsi la proportion d'HbS et sa polymérisation, ainsi que la tendance à la falciformation érythrocytaire. De plus, l'HC agit comme un donneur de monoxyde d'azote, améliorant ainsi la fonction vasculaire [20].

Le monoxyde d'azote provenant de l'HC semble également améliorer la rhéologie des globules rouges, et notamment leur déformabilité [21]. Enfin, l'HC limite les phénomènes d'adhérence vasculaire [20]. Pour ces raisons, l'HC réduit la survenue des événements vaso-occlusifs (crises vaso-occlusives et syndrome thoracique aigu) et améliore l'anémie des patients [20,22].

1.5.2 Anémie et hémolyse :

La drépanocytose est caractérisée par une anémie hémolytique chronique : le taux d'Hb moyen se situe à environ 7 à 8 g/dl pour les patients de génotype SS ou S β^0 . Les patients SC et S β^+ sont moins anémiques. Les patients dont les globules rouges sont les plus rigides ont un taux d'hémolyse plus important [23]. L'hémolyse intravasculaire exacerbée conduit à la libération d'Hb et d'hème plasmatique. Ces deux phénomènes perturbent le métabolisme du monoxyde d'azote en limitant sa biodisponibilité et stimulent la production d'espèces oxygénées réactives de l'oxygène. De plus, l'hème est responsable d'une activation des cellules endothéliales via son interaction avec TLR4 (Toll like receptor 4), aboutissant à la surexpression de molécules d'adhérence telles que la P-sélectine [24], et à un état pro-inflammatoire [25]. Ainsi, les patients développent progressivement une vasculopathie chronique marquée par une perte de réactivité du tonus micro- et macrovasculaire et une modification du phénotype endothélial qui devient pro-adhérent. Ainsi, l'hémolyse chronique participe à la survenue de complications vasculaires chez les patients drépanocytaires [26]

1.5.3 Le modèle des deux phénotypes clinicobiologiques :

Pour expliquer la variabilité d'expression clinique de la drépanocytose, mais aussi la variabilité pour un même patient au cours du temps, plusieurs équipes ont proposé un modèle physiopathologique fondé sur deux phénotypes clinico-biologiques: un phénotype hémolytique-dysfonction endothéliale et un phénotype visqueux-vaso-occlusif [26].

Le phénotype hémolytique-dysfonction endothéliale serait principalement lié aux conséquences délétères de l'Hb libre circulante sur la biologie vasculaire. L'Hb libre a une affinité 1 000 fois supérieure pour le monoxyde d'azote que l'Hb encapsulée dans les érythrocytes. La présence d'Hb libre, en diminuant la biodisponibilité du monoxyde d'azote, est à l'origine d'une perturbation du tonus vasculaire caractérisée par une diminution locale des capacités de vasodilatation. Ainsi, les patients les plus anémiés et les plus hémolytiques développeraient plutôt les complications suivantes : accident vasculaire cérébral ischémique, ulcères de jambes, priapisme et hypertension artérielle pulmonaire.

En revanche, les patients les moins anémiés et marqués par une viscosité sanguine plus importante développeraient plus fréquemment des complications vaso-occlusives telles que les crises vaso-occlusives douloureuses, le syndrome thoracique aigu et l'ostéonécrose.

La présence d'une alpha-thalassémie associée (un gène ou deux gènes alphadélétés), en réduisant l'hémolyse, est un facteur de risque pour les complications vaso-occlusives, mais un facteur protecteur pour les complications liées à l'hémolyse [27]. La réduction de l'hémolyse chez les patients drépanocytaires avec une alpha-thalassémie associée se traduit par une augmentation de la viscosité sanguine qui, si elle dépasse les capacités de vasodilatation de la microcirculation, peut se traduire par la survenue de crises vaso-occlusives [28,29].

En réalité, ces deux phénotypes coexistent et ne sont pas exclusifs.

1.6 Clinique

1.6.1 Expression Clinique :

De 0 à 3 mois : l'expression clinique est tout à fait asymptomatique du fait de l'effet protecteur du taux élevé de l'hémoglobine fœtale qui inhibe la polymérisation de l'oxyhémoglobine S dans le globule rouge. C'est la période où le diagnostic doit être fait en vue d'une meilleure prise en charge, avant l'apparition des complications [30].

De 3 mois à 5 ans : les premiers signes coïncident avec le remplacement progressif de l'hémoglobine fœtale par l'hémoglobine adulte porteuse de la mutation S. À partir du 4ème mois les manifestations telles que l'anémie, les infections, les crises vaso occlusives, apparaissent et dominent durant les 5 premières années de vie [18].

De 5 ans à l'adolescence : C'est une période qui est marquée par les crises vaso-occlusives douloureuses. La douleur prédomine au niveau des os. Ces complications sont redoutables car elles mettent en jeu le pronostic vital, et sont récidivantes. C'est à cette période que doit s'effectuer le dépistage actif des complications [30].

1.6.2 Complications:

1.6.2.1 Complications aiguës:

- Syndrome anémique :

L'anémie est constante et apparait souvent vers l'âge de trois mois. Elle peut s'exprimer par une pâleur cutanéomuqueuse d'importance variable, une asthénie importante et assez fréquemment inaugurale, une dyspnée d'effort voire de repos, des vertiges, des palpitations, des crises d'angor. Dans la drépanocytose homozygote SS, le taux moyen d'hémoglobine est aux alentours de 8g /dl. L'hémoglobine S ayant une affinité diminuée pour l'oxygène, l'adaptation fonctionnelle est satisfaisante dans la majorité des cas. Cependant, l'anémie chez l'enfant peut s'aggraver dans les circonstances suivantes :

L'érythroblastopénie aiguë transitoire liés à l'infection par l'érythrovirus (parvovirus B19).

Les crises de séquestration splénique sont bien particulières aux enfants. Elle est caractérisée par une anémie aiguë mal tolérée, une splénomégalie douloureuse, des ballonnements abdominaux. C'est une complication aiguë qu'il faut savoir faire rechercher par les parents de l'enfant drépanocytaire, en lui apprenant à palper l'abdomen à la recherche de cette énorme splénomégalie.

Enfin, les crises d'érythroblastopénie peuvent survenir dans la drépanocytose comme au cours de toute anémie hémolytique chronique congénitale ou acquise.

- Crises vaso occlusives :

Episodes douloureux provoqués par des micro-infarctus consécutifs à l'occlusion des vaisseaux sanguins. Chez l'enfant, la douleur peut toucher tous les organes : abdominal (splénique, rénal, iléal), thoracique, orbitaire, mais surtout ostéoarticulaire. Chez le nourrisson, peut survenir le syndrome pieds-mains. Il s'agit d'une crise douloureuse des extrémités avec un gonflement du dos des mains et des pieds associés à un gonflement des doigts (dactylite).



Figure 3 : Syndrome pied-main (Pr Diallo D. Formation sur la

Drépanocytose Mopti (2008).

Les douleurs les plus sévères sont décrites comme bruyantes, térébrantes. Le comportement est variable d'un enfant à un autre, avec plaintes, cris, pleurs, grimace de douleur (visage contracté, crispé), agitation parfois, ou au contraire repli sur soi, gémissements, immobilité totale, refus de jouer, refus de parler (atonie psychomotrice). Les facteurs déclenchant la crise comprennent l'exposition au froid (saison d'hiver, marche sous la pluie, bains en piscine, climatisation excessive...), l'infection, la déshydratation, l'exercice physique intense, tout ce qui pourrait être un facteur de demande d'oxygène majoré et de déséquilibre dans la microcirculation. Mais bien que des crises surviennent sans facteurs déclenchant identifié.

- Syndrome infectieux :

La gravité des infections chez les malades drépanocytaires est liée à leur risque vital et à la possibilité de déclenchement de crises de falciformation et de complications. Cette sensibilité à l'infection est d'origine multifactorielle : asplénie, anomalies du complément, anomalie de la réponse du polynucléaire neutrophile aux cytokines. Les infections les plus graves sont les bactériémies, les méningites, les ostéomyélites, les pneumopathies. Le pneumocoque et les salmonelles sont les bactéries les plus fréquentes, mais la prévention et l'hygiène ont modifié leur épidémiologie. Parmi les infections virales, le parvovirus B19 donne une érythroblastopénie aiguë en règle bien tolérée. La grippe peut provoquer des crises et des complications respiratoires justifiant la prévention vaccinale [31].

- Syndrome thoracique aigu (STA) :

Il apparait chez 50% des enfants drépanocytaires SS. C'est le second motif d'hospitalisation [18], et la première cause de décès quel que soit l'âge. Il se caractérise cliniquement par une douleur thoracique, associée à des anomalies radiologiques (infiltrat interstitiel ou épanchement pleural) dans un contexte fébrile. Une chute d'hémoglobine est souvent observée associée à une diminution éventuelle des plaquettes. Les anomalies radiologiques peuvent être parfois absentes initialement, ou systématisées, diffuses, uni ou bilatérales [32]. Son étiopathogénie de base serait un dysfonctionnement vasculaire localisé, dont l'expression clinique se situe au niveau du réseau pulmonaire et associé à une cascade d'activation de médiateurs inflammatoires qui sont stimulés par des facteurs tels que des agents infectieux (*Streptocoque pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Klebsièlles* ou *Parvovirus*) ou encore de produits lipidiques issus d'embolies graisseux [33].

- Priapisme :

Il est une complication de la drépanocytose et est défini comme une érection prolongée douloureuse et irréductible survenant en dehors de toute stimulation sexuelle et n'aboutissant à aucune éjaculation [34]. Il se manifeste sous 2 formes distinctes :

La forme aiguë, la plus connue, réalise une érection douloureuse, spontanément de longue durée, pouvant aboutir à l'impuissance.

La forme chronique, communément appelée priapisme intermittent chronique (PIC), se caractérise par la répétition d'épisodes nocturnes de courte durée pouvant s'étendre sur plusieurs mois voire années malgré le traitement [35]

- Les vasculopathies cérébrales:

Elles sont la 2ème cause de décès chez le sujet drépanocytaire SS. L'accident vasculaire cérébral est le plus redouté du fait de son caractère imprévisible, et de la sévérité des séquelles neurologiques [36].

1.6.2.2 Complications chroniques

- L'anémie chronique :

Elle est toujours présente avec un taux d'hémoglobine entre 6 et 10g/dl [9].

- Complications cardiaques :

Les manifestations cardiaques de la drépanocytose apparaissent souvent dès l'enfance. Des souffles systoliques éjectionnels ou d'insuffisance mitrale fonctionnelle, une hyperpulsatilité

artérielle, une cardiomégalie radiologique et des signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche peuvent être constatés chez le drépanocytaire. La myocardiopathie spécifique de la drépanocytose reste controversée.

- Les complications digestives et hépatobiliaires :
 - La lithiase biliaire : Elle est secondaire à l'hémolyse chronique et atteint préférentiellement les drépanocytaires homozygotes. Elle peut apparaître dès l'enfance.
 - L'atteinte hépatique : L'hépatomégalie sans anomalies biologiques associées est constatée chez la moitié des patients drépanocytaires. Elle s'accompagne aussi de fièvre, d'une hyperleucocytose, mais également, associée à une cholestase portant sur le gamma GT, les phosphatases alcalines et la bilirubine. La guérison est obtenue en règle en 1 à 3 semaines, bien que d'authentiques évolutions vers l'insuffisance hépatocellulaire avec syndrome hépatorénal et thrombopénie soient possibles.
 - Atteinte du tube digestif : La survenue d'un iléus paralytique lors d'une CVO de l'intestin grêle est vraisemblablement la conséquence d'une ischémie et/ou de lésions de reperfusion. Les infarctus sont rares en raison de la richesse de la vascularisation du grêle.

- Complications rénales :

L'atteinte rénale n'est pas rare. Elle concerne des anomalies structurales et fonctionnelles. La présence d'une protéinurie et même d'un syndrome néphrotique n'est pas rare. Les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale sont : la sévérité de l'anémie, l'hypertension, la protéinurie, le syndrome néphrotique et les hématuries microscopiques. Les infarctus rénaux sont fréquents bien que quasi asymptomatiques. La zone médullaire rénale est particulièrement exposée du fait des conditions locales prédisposant à la falciformation : hypoxie, hyper osmolarité, diminution du pH, stase circulatoire [30].

- Complications cutanées :

Les ulcères de jambe surviennent à la face interne du tibia, et sont extrêmement douloureux et de cicatrisation difficile [37].



Figure 4 : Ulcères de jambe (Pr Diallo D. Formation sur la Drépanocytose Mopti (2008).

- Complications ostéo-articulaires chroniques :

La répétition des crises vaso-occlusives, le caractère particulièrement fragile de la microcirculation sur certaines localisations aboutit à des zones de nécrose dont le ralentissement est très variable. Au niveau du rachis : Les vertèbres sont très souvent touchées par les crises vaso-occlusives. Leur répétition fait que la zone centrale du corps vertébral, qui est mal vascularisée, va moins bien croître que la périphérie. Ceci va aboutir à la vertèbre en H, qui peut se déformer et être à l'origine d'une cyphose locorégionale. Au niveau de l'extrémité supérieure de l'humérus : Les infarctus osseux sont fréquents à ce niveau. La tête humérale est alors déformée, parfois douloureuse. En pratique, cela ne pose pas de problèmes chez l'adolescent et l'adulte jeune, même si parfois les images radiologiques sont impressionnantes. Au niveau de la tête fémorale : Ici, le problème est tout autre. La vascularisation y est de type terminal. Cette ostéonécrose touche approximativement un drépanocytaire sur dix au cours de sa vie, dont la moitié aura une atteinte bilatérale [36-38]. Toute boiterie, toute douleur de hanche chez un enfant drépanocytaire impose de rechercher une limitation de la mobilité surtout présente en abduction et en rotation interne. Dans un premier temps, une radiographie du bassin de face et un profil des deux hanches sont demandés. L'IRM est aussi un examen très intéressant dans ce contexte, car elle donne très précocement et précisément une idée de l'étendue et de la localisation de la zone nécrosée [39]. Le traitement de l'ostéonécrose de hanche chez l'enfant drépanocytaire n'est pas codifié et la littérature purement pédiatrique est assez pauvre en la matière.

L'attitude thérapeutique repose sur la mise en décharge avec des cannes béquilles pendant toute la période douloureuse et tant que la hanche est raide. Par la suite, la remise de la douleur doit inciter à la modération. Il ne semble pas possible de proposer des décharges avec l'idée

d'empêcher l'éventuelle déformation de l'épiphyse fémorale, car la reconstruction, si elle se produit, va prendre de nombreux mois. Une consultation avec un orthopédiste pédiatre est indispensable. Son travail va consister avec l'aide des radiographies et de l'IRM, à estimer la localisation de la nécrose et son étendue.

1.7 Diagnostic biologique

Le type de tests effectués dépend de l'âge du patient. La recherche de la mutation au niveau de l'ADN peut être utilisée pour le diagnostic prénatal ou pour confirmer le génotype de l'anémie falciforme. Le dépistage des nouveau-nés est disponible dans la plupart des États et comprend l'électrophorèse de l'hémoglobine. Le dépistage et le diagnostic chez l'enfant et les adultes nécessitent l'examen du frottis périphérique, des tests de solubilité de l'hémoglobine et une électrophorèse de l'Hb [40].

Ainsi les tests de dépistage de l'hémoglobine S sont [1] :

Le test d'Emmel (test de falciformation) : ce test permet de mettre en évidence in vitro la falciformation des hématies en situation d'hypoxie, témoins de la présence de l'hémoglobine S. Il utilise le méta bisulfite de sodium à 2% pour provoquer l'hypoxie.

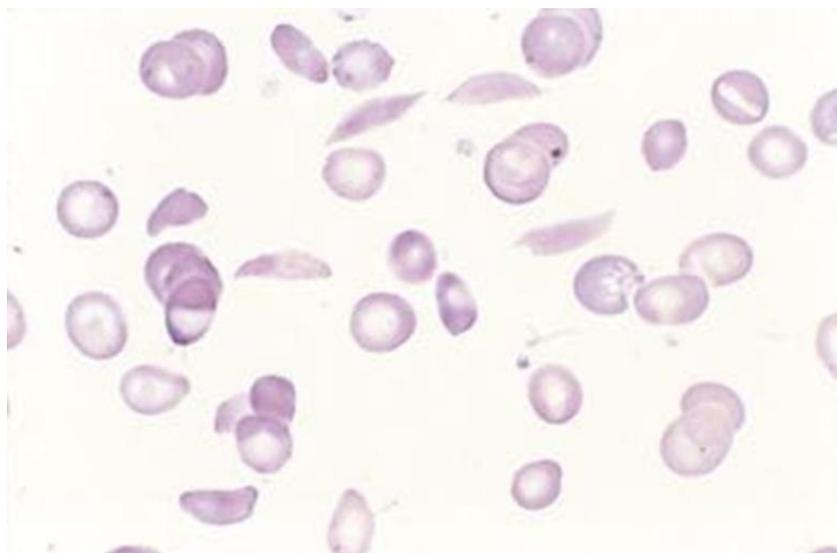


Figure 5 : Falciformation des erythrocytes.

Le test d'Itano (test de solubilité) : est fondé sur l'hypo-solubilité de l'hémoglobine S désoxygénée en tampon phosphate, qui précipite en présence de dithionite.

Le test de diagnostic rapide de la drépanocytose (ex : Sickle Scan) est basé sur une méthode immunologique permettant d'identifier la présence d'hémoglobine A, S, et C

Les tests de confirmation :

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

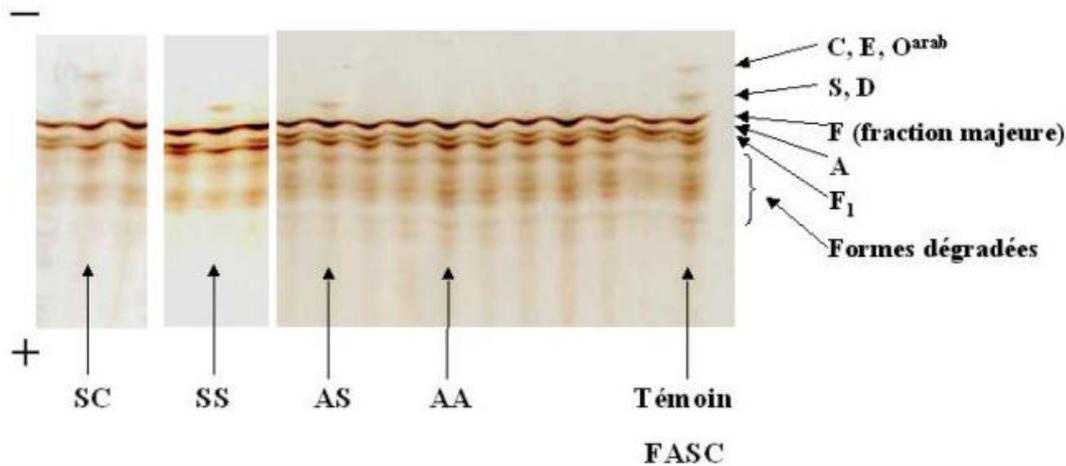


Figure 6: Iso-electrofocalisation avec mise en évidence de l'hémoglobine S.

Dans la forme homozygote SS seules sont présentes : l'hémoglobine S majoritaire (75 – 95%) ; l'hémoglobine A 2 sensiblement normale (2 – 4%) ; l'hémoglobine foetale ou hémoglobine F de taux variable (0 – 20%).

Dans la double hétérozygotie composite SC, on a approximativement 50% d'hémoglobine C et 50% d'hémoglobine S. En cas de double hétérozygotie composite S β thalassémie on a deux formes : la S β^0 thalassémie (présence d'hémoglobines S, F et A2); la S β^+ thalassémie (présence d'hémoglobines S, F, A1 et A2).

La biologie moléculaire permet de mettre en évidence le gène muté par la méthode de « polymerase chain reaction » (PCR), ou réaction en chaîne de la polymérase). Elle est utilisée en particulier pour déterminer l'haplotype et dans le diagnostic anténatal à partir de la 8ème semaine d'aménorrhée [1].

1.8 Traitement

La prévention et les mesures symptomatiques

La réduction de la mortalité et de la morbidité dans la maladie drépanocytaire tient essentiellement de l'organisation de la prise en charge dans des Centres de la Drépanocytose ou des consultations spécialisées et des mesures préventives (vaccination anti-pneumococcique, pénicillinothérapie, hydratation et hygiène de vie).

1.8.1 Thérapeutiques spécifiques :

Les principales thérapeutiques spécifiques actuelles dans la drépanocytose sont l'hydroxy urée, la transfusion sanguine et la transplantation médullaire allo génique. Ces traitements ont pour objectif essentiel de prévenir la survenue ou la rechute des complications les plus fréquentes ou les plus graves de la maladie.

- L'hydroxy urée

L'hydroxy urée est susceptible d'augmenter le taux d'HbF dans le globule rouge drépanocytaire et d'exercer ainsi un rôle protecteur contre les effets pathologiques de l'HbS. Des essais conduits chez les adultes et les enfants ont montré l'efficacité de ce traitement dans la prévention des CVO, des syndromes thoraciques aigus et du priapisme. L'efficacité est moins bien établie pour les autres complications, notamment à l'égard des AVC. Des inconnues demeurent sur les inconvénients à long terme de cette chimiothérapie, en particulier, sur la fertilité ultérieure des garçons et sur les risques inconnus de leucémogénèse ou de cancérogénèse [41 ,42].

- La transfusion sanguine au long cours

Cette méthode vise à maintenir le taux d'HbS en permanence au-dessus de 20, 30 ou 40 % selon l'indication clinique. Plusieurs techniques sont utilisées, soit les échanges transfusionnels manuels faisant alterner saignées et transfusions au cours d'un même geste, soit les échanges transfusionnels faits à l'aide d'un séparateur de cellules permettant la mobilisation de volume de sang important. Les résultats cliniques sont excellents avec une bonne protection contre les complications de la maladie. La transfusion sanguine expose cependant aux risques de l'allo immunisation, de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang et de la surcharge martiale [8].

- La transplantation médullaire allogénique

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques provenant d'un donneur intrafamilial est le seul traitement curateur de la drépanocytose. Cette technique expose cependant les malades aux risques infectieux et gonadique (stérilité, insuffisance endocrinienne) du conditionnement myélo-ablatif et au risque du greffon contre l'hôte. Dans les séries Européennes et Américaines récemment publiées, la survie sans événement est de l'ordre de 80 à 85 % à cinq ans après la greffe. Actuellement, les résultats de l'allogreffe sont comparés à ceux de la transfusion sanguine au long cours et à ceux de l'hydroxy urée pour tenter de dégager les meilleures indications de chacune de ces méthodes et pour ne proposer l'allogreffe qu'aux patients exposés aux complications les plus graves [43].

1.8.2 Thérapeutiques géniques :

Des progrès considérables ont été faits au cours de ces toutes dernières années dans le domaine de la thérapie génique appliquée à la drépanocytose. Les voies de recherches expérimentales se font dans les directions suivantes, activation des gènes de l'hémoglobine fœtale, correction du gène muté et addition d'un gène de globine anti drépanocytaire dans les cellules souches érythroblastiques [8].

METHODOLOGIE

2 METHODOLOGIE

2.1 Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD).

Le CRLD est situé dans le quartier du Point-G, en commune III du district de Bamako. C'est le premier centre de référence en matière de prise en charge de la drépanocytose au Mali. Il a été créé en 2008 grâce à une volonté politique appuyée par des partenaires techniques et financiers (PTF) dont la coopération internationale de Monaco et la Fondation Pierre Fabre.

Inauguré le 21 janvier 2010, le CRLD a commencé ses activités le 15 mars 2010 avec comme objectif principal : améliorer la qualité et l'espérance de vie des drépanocytaires. Il compte actuellement douze (12) médecins dont trois (04) hématologistes, deux (02) pédiatres et un biostatisticien, cinq (05) pharmaciens, dont deux (02) biologistes et un (01) épidémiologiste, trente (30) techniciens de santé, un psychologue, une assistante sociale et du personnel administratif.

Il est composé de quatre départements :

- ✓ Département administratif
- ✓ Département de formation et de recherche (Une unité d'informatisation (DATA))
- ✓ Département de communication
- ✓ Département médical avec quatre (04) unités :
 - Une unité de pharmacie
 - Une unité de consultation et d'exploration
 - Une unité d'hospitalisation
 - Une unité de laboratoire de biologie

2.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale et analytique avec recueil rétrospectif et prospectif des données.

2.3 Période d'étude

L'étude s'est déroulée sur une période allant du 15/03/2010 au 15/03/2023

2.4 Population d'étude

L'étude a été portée sur les patients drépanocytaires âgés de 0 à 15 ans inclus dans un programme de suivi au CRLD durant la période d'étude.

2.5 Échantillonnage

Il s'agit d'un échantillonnage exhaustif non probabiliste.

2.6 Critères d'inclusion

Ont été inclus, tous les enfants drépanocytaires âgés de 0 à 15 ans suivis au CRLD, décédés durant la période de l'étude et dont le décès est enregistré.

2.7 Critères de non inclusion

Les enfants drépanocytaires suivis au CRLD durant la période d'étude, décédés dont le décès n'a pas été enregistré ou dont le dossier n'est pas complet.

2.8 Recueil traitement et analyse des données

- Le recueil des données était effectué au niveau de l'Unité Data. Les dossiers médicaux des patients étaient la source des données utilisées. Le questionnaire élaboré a servi de support pour la collecte.
- Les données ont été ensuite saisies sur la base de données à partir du logiciel REDCap version 10.3.3. Cette saisie a été faite sous la supervision du data manager qui assure la gestion de la qualité des données.
- Le logiciel R version 4.2.2 a été utilisé pour l'analyse des données.

2.9 Variables étudiées

Les variables étudiées étaient quantitatives, qualitatives.

Données socio démographiques

Âge, sexe, résidence, niveau d'éducation des parents.

Données cliniques

Âge au diagnostic, circonstances de découverte de la drépanocytose, le nombre moyen de crise par an, le nombre moyen d'hospitalisation par an, les complications aiguës et chroniques, la saturation moyenne en oxygène, le nombre de transfusion et motifs de transfusion.

Données biologiques

Phénotype hémoglobinique, taux d'Hb moyen, nombre moyen de GB, nombre moyen de plaquettes, IDR moyenne.

Données de suivi

Suivi régulier ou irrégulier, nombre d'années de suivi, perdue de vue.

Données sur le décès

Âge au décès, lieu du décès, circonstance de décès ou tableau clinique précédant le décès, année de décès.

2.10 Considérations éthiques

Le protocole a été approuvé par le staff scientifique du CRLD :

Au cours de cette étude, l'identité de chaque patient inscrit sur le dossier a été confidentielle ;

Les données recueillies sur les patients resteront confidentielles ;

Les patients ne seront pas identifiés dans les publications scientifiques et/ou dans les présentations liées à cette étude.

2.11 Définitions opérationnelles

- **Suivi régulier** : au moins deux consultations de suivi par an sur 5 ans
- **Suivi irrégulier** : moins de deux consultations de suivi par an sur 5 ans
- **Circonstance du décès** : situation clinique ayant abouti au décès.
- **Moyenne de la saturation partielle en oxygène** : moyenne des saturations de suivi trimestriel.
- **Taux d'Hb moyen** : moyenne des taux d'Hb de suivi trimestriel.
- **Nombre moyen de GB** : moyenne du nombre de GB de suivi trimestriel.
- **Nombre moyen de plaquettes** : moyenne du nombre de plaquettes de suivi trimestriel.
- **Nombre d'années de suivi** : nombre d'années écoulées entre l'année de l'ouverture du dossier au CRLD et l'année de décès.
- **Perdu de vue** : aucune consultation pendant 2 années consécutives.
- **Age du diagnostic au CRLD** : Age à la réalisation de la 1ère électrophorèse de l'hémoglobine et/ou l'année d'inscription sur le registre du CRLD.
- **CVO Sévère** : crise vaso occlusive associée à une autre complication de la drépanocytose ou de durée plus longue.

RÉSULTATS

3 RESULTATS

3.1 Résultats globaux :

Trois cent quatre-vingt-six (386) patients étaient décédés dont quatre-vingt-quatorze (94) enfants de 0 à 15ans. Nous avons retrouvé 86 dossiers parmi lesquels 65 répondaient à nos critères d'inclusions.

3.2 Données sociodémographiques :

a. Sexe

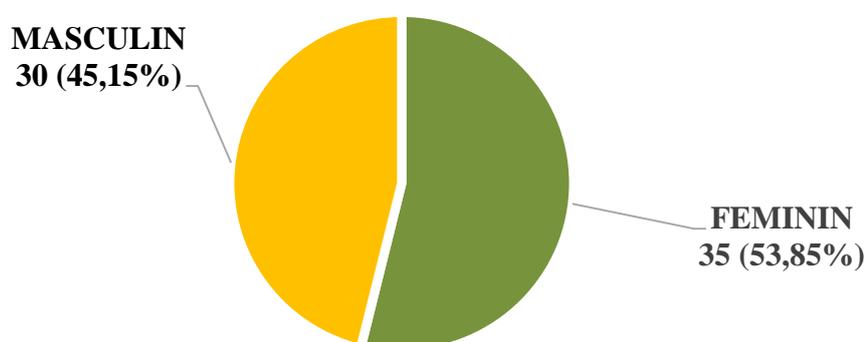


Figure 7 : Répartition des cas en fonction du sexe.

Les cas étaient en majorité de sexe féminin avec un sex-ratio de 0,86.

b. Age

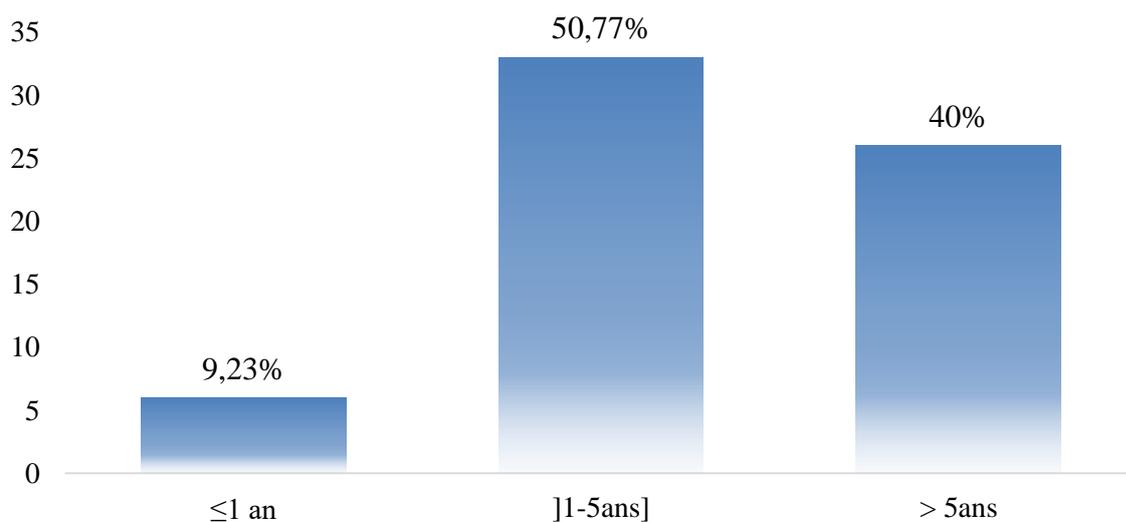


Figure 8 : Répartition des cas selon la tranche d'âge.

La tranche d'âge] 1-5ans] représentait 50,77% de notre population.

c. Résidence des patients

Tableau I : Répartition des cas selon la résidence.

Résidence	Nombre	Pourcentage
Bamako	52	80
Hors de Bamako	13	20
Total	65	100

Quatre-vingt pourcent (80%) de nos patients résidaient à Bamako.

d. Scolarisation des parents

Tableau II : Répartition des cas selon la scolarisation des parents.

Scolarisation des parents	Nombre	Pourcentage
Non	58	89,23
Oui	7	10,77
Total	65	100

La majorité des parents de nos patients n'était pas scolarisé (89.23%).

3.3 Données cliniques :

a. Age au diagnostic et à l'inclusion au CRLD

Tableau III : Répartition des cas selon la moyenne d'âge au diagnostic et à l'inclusion.

Âges (an)	Minimal	Maximal	Moyen	Écart-type
Age du diagnostic au CRLD	0	14	5,11	3,14
Age d'inclusion au CRLD	1	14	5,14	3,07

Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic était de 5,11 pour un extrême allant de 0 à 14 ans.

b. Circonstances de découverte

Tableau IV : Répartition des cas selon les circonstances de découverte.

Circonstances de découverte	Nombre	Pourcentage
Complication aigue	61	93,85
Fortuite	3	4,62
Complication chronique	1	1,54
Total	65	100

Les complications aiguës ont été les principales circonstances de découverte (93,85%).

c. État vaccinal

Tableau V : Répartition selon l'état vaccinal (vaccin spécifique).

État vaccinal	Nombre	Pourcentage
Non à jour	63	96,92
À jour	2	3,08
Total	65	100

Quatre-vingt-seize virgule quatre-vingt-douze pourcent (96,92%) des patients n'étaient pas à jour pour les vaccins spécifiques de la drépanocytose.

d. Paramètres cliniques

Tableau VI : Répartition des cas en fonction des paramètres cliniques.

Paramètres cliniques	Minimal	Maximal	Moyenne	Écart-type
Age de survenu des 1er signes (an)	0	13	2,32	2,48
Saturation moyenne en O ₂ (%)	90,5	99	96,29	2,06
Nombre de CVO/an	1	6	3,26	1,67
Nombre d'hospitalisation/an	0	5	2	1,41

Dans notre étude, l'âge moyen de survenu des premiers signes était de $2.32 \pm 2,48$ ans. La moyenne du nombre de CVO par an était estimée à $3,26 \pm 1,67$ pour un minimal et un maximal qui était respectivement à 1 et 6 CVO par an.

e. Nombre de crise par an

Tableau VII : Répartition des cas en fonction du nombre de crise par an.

Nombre de crise par an	Nombre	Pourcentage
≤ 1	12	18,46
]1-3]	23	35,38
> 3	30	46,15
Total	65	100

Dans notre étude 46,15% des patients faisaient plus de trois (3) crises par an.

f. Antécédent d'hospitalisation

Tableau VIII : Répartition des cas selon le nombre d'hospitalisation par an.

Nombre d'hospitalisation/an	Nombre	Pourcentage
≤ 2	42	64,62
]2- 5[19	29,23
≥ 5	4	6,15
Total	65	100

Soixant quatre virgule soixant deux pourcent(64,62%) des patients avait au plus deux (2) hospitalisation par an.

g. Complications aiguës

Tableau IX : Répartition des cas selon les types de complication aigüe.

Complications aiguës	Nombre	Pourcentage
CVO (n = 65)	64	98,46
Infection (n = 65)	43	66,15
Aggravation anémie (n = 65)	30	46,15
STA (n = 65)	20	30,77
AVC (n = 65)	7	10,77

La crise vaso occlusive (CVO) était la complication aigüe la plus courante soit 98,46% de notre population.

h. Complications chroniques

Tableau X: Répartition des cas selon les types de complication chronique.

Complication chronique	Nombre (n = 7)	Pourcentage
ONA	4	6,15
Lithiase biliaire	2	3,08
Néphropathie	1	1,54

L'ostéonécrose aigue était présent chez 6,15% de nos patients.

i. Antécédents de transfusion

Tableau XI : Répartition des cas selon les antécédents de transfusion.

Transfusion	Nombre	Pourcentage
Oui	43	66,15
Non	22	33,85
Total	65	100

Soixante-six virgule quinze pourcent (66,15%) de nos patients avaient un antécédent de transfusion.

j. Motif de transfusion

Tableau XII : Répartition des cas selon le dernier motif de transfusion.

Motifs de la dernière transfusion	Nombre (n = 43)	Pourcentage
Déglobulisation	28	65,12
STA	8	18,6
CVO persistante	3	6,98
AVC	2	4,65
DTC pathologique	1	2,33
Séquestration splénique	1	2,33

La déglobulisation représentait le motif de transfusion chez 65,12% des patients transfusés.

3.4 Données biologiques :

a. Phénotype de l'hémoglobine

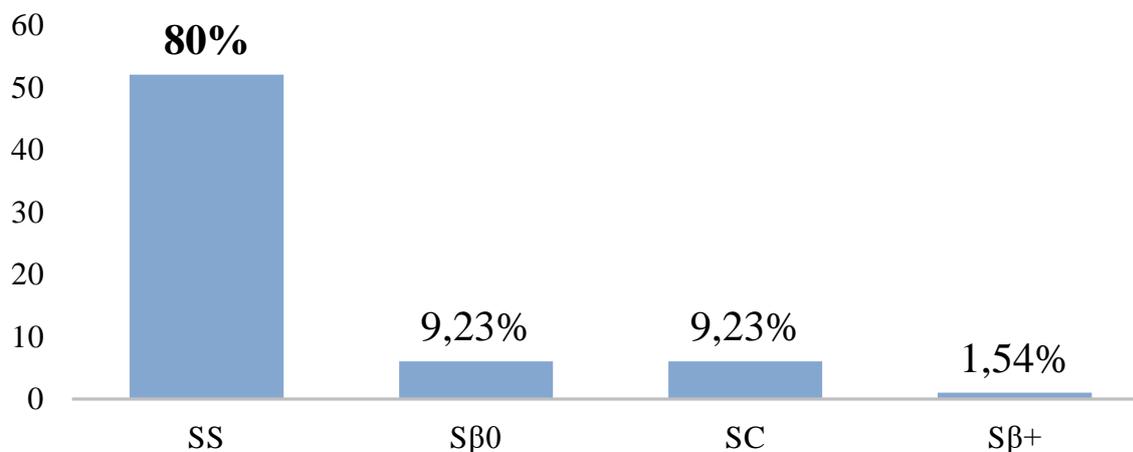


Figure 9 : Répartition des cas selon le phénotype hémoglobinique.

Le phénotype SS représentait 80% de notre population.

b. Paramètres de l'héogramme

Tableau XIII : Répartition des cas en fonction des paramètres de l'héogramme.

Paramètres de l'héogramme	Minimal	Maximal	Moyenne	Écart-type
Taux moyen d'Hb (g/dl)	5	11,2	7,9	1,28
IDR moyen (%)	13,9	27,5	19,74	3,19
Taux moyen de GB (10^3 /ul)	5,3	65,8	13,98	7,6
Taux moyen de plaquette (10^3 /ul)	32	844	434,52	148,01

Dans notre étude, la moyenne du taux d'hémoglobine était 7,9 g/dl avec un taux moyen d'IDR de 19,74%.

c. Taux moyen d'hémoglobine (Hb)

Tableau XIV : Répartition des cas selon le taux moyen d'Hb.

Taux moyen d'Hb (g/dl)	Nombre	Pourcentage
≤ 5	1	1,54
]5-10]	59	90,77
> 10	5	7,69
Total	65	100

Environ 91 % des cas avaient un taux d'Hb compris entre 5 et 10 g/dl.

d. Taux moyen de globule blanc (GB)

Tableau XV : Répartition des cas selon le taux moyen de globule blanc.

Taux moyen de GB (G/L)	Nombre	Pourcentage
$\leq 20.10^3$	61	93,85
$> 20.10^3$	4	6,15
Total	65	100

Dans notre étude, 93,85% des cas avaient un taux moyen de GB inférieur ou égale à 20.10^3 .

3.5 Données de suivi :

a. Suivi médical

Tableau XVI: Répartition selon la nature du suivi médical des cas.

Suivi médical	Nombre	Pourcentage
Irrégulier	37	56,92
Régulier	28	43,08
Total	65	100

Trente-sept (37) cas avaient un suivi irrégulier soit 56,92%.

b. Perdu de vue

Tableau XVII: Répartition des cas selon les perdus de vue.

Perdue de vue	Nombre	Pourcentage
Non	55	84,62
Oui	10	15,38
Total	65	100

Les cas perdus de vue représentaient 15,38% de notre population.

c. Durée du suivi médical

Tableau XVIII : Répartition des cas selon la durée du suivi au CRLD.

Paramètres	Minimal	Maximal	Moyenne	Écart-type
Année de diagnostic	2010	2020	2013,35	2,44
Année de décès	2011	2023	2017,06	3,05
Durée du suivi au CRLD	0	11	3,71	2,55

La durée de suivi moyen était de $3,71 \pm 2,55$ ans.

3.6 Donnée du décès :

a. Lieu de décès

Tableau XIX : Répartition des cas selon le lieu de décès.

Lieu de décès	Nombre	Pourcentage
Domicile	43	66,15
CRLD	13	20
Autre centre de santé	9	13,85
Total	65	100

La majorité des décès est survenu à domicile soit 66,15%.

b. Circonstance de décès

Tableau XX : Répartition des cas selon les circonstances du décès.

Circonstance du décès	Nombre	Pourcentage
CVO sévère (n = 65)	23	35,38
Anémie aiguë (n = 65)	21	32,31
Inconnue (n = 65)	17	26,16
STA (n = 65)	13	20
Infection (n = 65)	5	7,69
AVC (n = 65)	2	3,08
Lithiase biliaire (n = 65)	1	1,54
Paludisme grave (n = 65)	1	1,54
Thrombopénie (n = 65)	1	1,54
Détresse respiratoire (n = 65)	1	1,54
Gastroentérite (n = 65)	1	1,54
AVP (n = 65)	1	1,54

Dans la totalité de notre population 35,38% des cas étaient décédés dans un contexte de CVO ; suivi de l'anémie (32,31%), des causes non connues (26,16%), du STA (20%), de l'infection (7,69%) et enfin de l'AVC (3,08%).

3.7 Étude analytique :

a. Complication aiguës et tranche d'âge

Tableau XXI : Relation entre les complications aiguës et la tranche d'âge.

Complications aiguës/tranche d'âge	≤ 1 ans]1-5ans]	> 5 ans	p-value
CVO	6 (9,38)	32 (50)	26 (40,63)	0.611
Infection	6 (13,95)	22 (51,16)	15 (34,88)	0.142
Anémie	1 (3,33)	18 (60)	11 (36,67)	0.203
STA	1 (5)	13 (65)	6 (30)	0.296
AVC	1 (14,29)	3 (42,86)	3 (42,86)	0.848

Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre les complications aiguës et la tranche d'âge.

b. Circonstances de décès et tranche d'âge

Tableau XXII : Relation entre les circonstances de décès et l'âge au décès.

Circonstances de décès/ tranche d'âge	≤ 1 ans]1-5ans]	> 5 ans	P-value
CVO sévère	2 (8,70)	10 (43,48)	11 (47,83)	0,629
Anémie aigue	3 (14,29)	9 (42,86)	9 (42,86)	0,521
STA	1 (7,69)	7 (53,85)	5 (38,46)	0,96
Infection sévère	1 (20)	2 (40)	2 (40)	0,669
AVC	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0,103
Autre	2 (8,7)	12 (52,17)	9 (39,13)	0,984

Dans notre étude il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre les circonstances de décès et l'âge.

c. Circonstances de décès et phénotypes érythrocytaires

Tableau XXIII : Relation entre les circonstances de décès et le phénotype.

Circonstances de décès/phénotypes hémoglobinique	Sβ⁺	Sβ^o	SC	SS	P-value
CVO sévère	0 (0)	3 (13,04)	2 (8,7)	18 (78,26)	0,769
Anémie aigue	0 (0)	0 (0)	3 (14,29)	18 (85,71)	0,228
STA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (100)	0,255
Infection sévère	0 (0)	1 (20)	1 (20)	3 (60)	0,634
AVC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,915
Autre	1 (4,35)	3 (13,04)	2 (8,7)	17 (73,91)	0,464

Dans notre étude il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre les circonstances de décès et le phénotype de l'hémoglobine.

d. Circonstances de décès et taux moyen d'hémoglobine

Tableau XXIV : Relation entre circonstances de décès et taux moyen d'hémoglobine.

Circonstances de décès	Taux d'hémoglobine moyen	P-value
CVO sévère	7,7 (1,3)	0,447
Anémie aiguë	7,8 (1,5)	0,601
STA	7,7 (1,0)	0,451
Infection sévère	7,1 (1,0)	0,173
AVC	8,5 (0,2)	0,526
Autre	8,4 (1,3)	0,013

Il n'y avait aucune relation statistiquement significative entre les causes de décès et le taux moyen d'hémoglobine.

e. Circonstances de décès et suivi médical

Tableau XXV : Relation entre les circonstances de décès et la nature du suivi médical.

Circonstances de décès	Suivi irrégulier	Suivi régulier	P-value
CVO sévère	15 (65,22)	8 (34,78)	0,358
Anémie aiguë	8 (38,1)	13 (61,9)	0,095
STA	8 (61,54)	5 (38,46)	0,852
Infection sévère	2 (40)	3 (60)	0,801
AVC	1 (50)	1 (50)	1,000
Autre	11 (47,83)	12 (52,17)	0,518

Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre les circonstances de décès et la nature du suivi.

f. Circonstances de décès et hydroxy urée

Tableau XXVI : Relation entre circonstances de décès et la prise d'hydroxy urée.

Circonstances de décès	HU	P-value
CVO sévère	8 (44,4)	0,512
Anémie aigue	4 (22,2)	0,436
STA	3 (16,7)	0,945
Infection sévère	2 (11,1)	0,904
AVC	2 (11,1)	0,129
Autre	5 (27,8)	0,614

Nous ne remarquons aucune relation statistiquement significative entre la prise d'hydroxy urée et les circonstances de décès

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Dans le but d'étudier les circonstances de décès des enfants drépanocytaires de 0 à 15 ans suivi au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose, nous avons réalisé une étude transversale avec recueil rétrospectif des données. Elle a concerné 65 décès qui répondaient correctement à nos critères.

1- Limite :

Le recueil des données n'a pas été exhaustif du fait des informations manquantes dans certains dossiers cliniques, et ce au regard du caractère rétrospectif de notre étude.

Les causes des décès étaient présomptives car il n'y avait pas de précision concernant les circonstances de décès dans la plupart des dossiers ni d'autopsie post-mortem.

Aussi dans une population de quatre-vingt-quatorze (94) enfants de 0 à 15ans décédés, nous avons retrouvé 86 dossiers parmi lesquels 65 répondaient à nos critères d'inclusions. Les 11 dossiers restants appartenaient aux patients qui était reçu au CRLD dans un contexte de complication ayant conduit au décès.

2- Données sociodémographiques :

Nous avons remarqué une légère prédominance du sexe féminin sur le sexe masculin avec 53,85 % contre 45,15% soit un sex-ratio de 0,86. Cette prédominance est aussi retrouvée dans l'étude de Chetcha Chemegni B et al qui ont trouvé en 2018 un sex-ratio de 0,96 [44]. Par contre ce résultat diffère de celui de Thomas C et ses collaborateurs chez qui la population d'étude était dominée par le sexe masculin [45]. Ces différents résultats s'expliquent par le fait que la drépanocytose est une maladie génétique à transmission récessive non liée au sexe.

En ce qui concerne la tranche d'âge, les enfants de 0 à 5 ans représentaient 60% de la population de notre étude. Ceci concorde avec le résultat de J Koko et al qui ont retrouvé 60,9% patients de moins de 5 ans dans leur étude [46]. Aussi dans notre série, l'âge médian au décès était de 8 ans ; la moyenne était de $8,69 \pm 3,87$ ans pour un minimum de 2 ans et un maximum de 15 ans. Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvé par Desselas, E en 2018 en France métropolitaine chez qui l'âge médian au décès était de 3 ans et 7 mois et la moyenne de 5 ans et 5 mois [3]. Cette différence pourrait s'expliquer d'une part par, le retard au diagnostic et d'autre part par la présence d'une population de drépanocytaire double hétérozygote SC ayant une espérance de vie plus élevé que les sujets homozygotes.

Plus de la moitié de nos patients vivait à Bamako. La proximité du CRLD et sa facilité d'accès pour les patients vivant à Bamako pourrait expliquer cet état de fait.

Nous avons observé un taux élevé soit 80% d'enfants décédés issus de parents non scolarisés. Ceci pourrait s'expliquer par le taux net de scolarisation qui est encore bas dans la population malienne, mais aussi par le fait que les parents instruits prennent la précaution de faire des examens prénuptiaux, dont l'électrophorèse de l'hémoglobine avant de s'unir ou encore une fois qu'ils ont un enfant drépanocytaire ils sont conscients de la maladie et assurent une prise en charge correcte des enfants.

3- Données cliniques et biologiques :

Concernant l'âge au diagnostic et les circonstances de découverte, dans notre étude l'âge moyen au diagnostic était de $5,11 \pm 3,14$ ans avec des extrêmes allant de 0 à 14 ans. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas un programme de dépistage néonatal et le diagnostic est posé en général devant les premières manifestations cliniques dans notre contexte.

Pour ce qui est des circonstances de découverte, elles étaient dominées par les manifestations cliniques en particulier devant une complication aigüe. Ces manifestations sont connues comme étant les principales circonstances de découverte de la drépanocytose en Afrique. La découverte de la maladie a été faite suite à une complication chronique chez un seul patient.

Les Crises Vaso-Occlusives (CVO) ont été les principales complications aiguës retrouvées chez 98,46% des enfants décédés. Leur moyenne était de $3,26 \pm 1,67$ avec des extrêmes allant de 1 à 6 CVO par an. Aussi 46,15% de nos patients avaient plus de 3 CVO par an. Ce résultat est supérieur à celui de Ba O qui dans son étude en 2016 avait trouvé au moins 3 CVO par an chez 38% de ses patients [47]. Ces crises survenaient dans 50% des cas dans la tranche d'âge de]1-5ans]. Les autres complications aiguës étaient constituées d'infection (66%), d'anémie (46%) et de Syndrome Thoracique Aigüe (31%). Ces résultats sont proches de ceux décrits dans la littérature.

Les complications chroniques étaient présentes chez 10,77% de nos patients, et étaient à type d'ONA dans plus de la moitié des cas.

Dans notre série, 80% des patients étaient de phénotype SS. Cette représentation massive de ce phénotype est aussi retrouvée dans les études de Latoundji S et al. et de Leikin S. L et al. [14,48]. Ce constat pourrait s'expliquer par le fait l'homozygotie SS est la forme de drépanocytose la plus fréquente dans notre pays.

Concernant l'hémogramme, le taux d'hémoglobine moyen a été de 7,9g/dl avec une minimale à 5g/dl et une maximale à 11,2g/dl. Cette moyenne a été observée dans des séries africaines comme dans le cas de l'étude d'Elie A et al. [49].

Le taux moyen de globules blancs a été de 13,98 avec des extrêmes de 5,3 et 65,8 /mm. Une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire neutrophile a été souvent décrite chez des patients homozygotes et constitue parfois un facteur de gravité de la maladie.

Le taux de plaquettes moyen quant à lui a été de 434,52 avec des extrêmes de 32 et 844.

4- Données sur les décès :

Les décès sont survenus à domicile chez la majorité des patients, aussi 20% de nos patients était décédé au CRLD. Ce résultat est proche de celui observé dans une étude réalisée sur le poids de la mortalité infantile dans les familles de drépanocytaires. Dans cette étude 54,5% des enfants sont décédés à domicile [5]. Cette situation pourrait s'expliquer par le retard à la consultation et aussi par le fait que les activités d'hospitalisations au niveau du CRLD sont uniquement en journée.

Aussi ces décès sont survenus dans un contexte de CVO chez 35,38% suivi de l'aggravation de l'anémie chez 32,21%, du STA chez 20%, du syndrome infectieux chez 7,69% et de l'AVC chez 3,08% de nos patients. Dans 26,16% des cas, les circonstances de décès sont restées inconnus. Ces résultats diffèrent de ceux décrits par Desselas E chez qui les causes infectieuses étaient retrouvées en premier lieu [3]. Au Bénin dans l'étude de Latoundji S, l'anémie était retrouvée comme cause première des décès [14]. Cette différence entre nos résultats peut s'expliquer par la diversité de l'expression clinique chez les drépanocytaires. Ce pendant l'ensemble de ces résultats reste parmi les principales circonstances de décès chez les enfants drépanocytaires en général.

5- Données analytiques :

Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre les circonstances de décès et les paramètres étudiés. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que malgré les mesures de prévention, la maladie reste associée à une mortalité importante. Une étude de suivi de cohorte permettra de mieux comprendre les facteurs associés à la mortalité dans cette tranche d'âge.

CONCLUSION

CONCLUSION :

L'étude de la mortalité des enfants drépanocytaires au CRLD montre que le décès était survenu plus chez les enfants de moins de cinq ans de sexe féminin, irrégulièrement suivi ayant des antécédents de complications aiguës ou chroniques. Le décès survenait dans la majorité des cas à domicile dans un contexte de crise vaso occlusive, d'aggravation de l'anémie et/ou de syndrome thoracique aigu. Nous n'avons néanmoins pas trouvé de relation statistiquement significative entre les circonstances de décès et les paramètres étudiés.

RECOMMANDATIONS

RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires :

- Instaurer le dépistage néonatal systématique sur toute l'étendue du territoire malien
- Projeter la création d'autres centres et/ou unités de prise en charge de la maladie dans les autres régions du Mali
- Hospitalisation continue au CRLD.

Au CRLD :

- Veiller à informatiser les données cliniques biologiques et radiologiques de tous les patients.
- Organiser les séances d'éducation des parents d'enfants drépanocytaires sur les risques liés à la maladie.
- Sensibiliser les parents sur l'importance des consultations de suivi chez les enfants drépanocytaires.

A la population :

- Faire dépister les enfants dès le bas âge.
- Faire suivre régulièrement les enfants drépanocytaires dans des structures de santé spécialisées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Médecins experts (Burkina Faso, Madagascar, Mali, Mauritanie, Niger et Sénégal).** La drépanocytose en Afrique [Internet]. Guide de prise en charge. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Guide-La-Drepanocytose-en-Afrique-senegal>
2. **Fondation Pierre Fabre.** Lutte contre la drépanocytose [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.fondationpierrefabre.org/fr/programmes-en-cours/lutte-contre-la-drepanocytose/>
3. **Dessela E.** Mortalité pédiatrique de la Drépanocytose en France métropolitaine depuis le dépistage néonatal ciblé national (2000) jusqu'à 2015. [Thèse]. Médecine: Paris; 2018.
4. **Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeloje D, et al.** The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health.* déc 2018;8(2):021103.
5. **Doucouré D.** Estimation du risque de mortalité infanto-juvénile attribuable à la Drépanocytose en Afrique sub-saharienne (Étude MIDAS) [These]. Médecine : Bamako ; 2019.47p ; n°389.
6. **Comité régional de l'Afrique.** Drépanocytose : une stratégie pour la région africaine de l'OMS. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/1727>. Consulter le 20/02/2023
7. **L'histoire de la drépanocytose, dates à retenir** - Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose [Internet]. 2021 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://apipd.fr/discriminations/lhistoire-de-la-drepanocytose-dates-a-retenir/>
8. **Giroit R, Bégué P.** La drépanocytose chez l'enfant en 2004. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 2004;188(3):491-506.
9. **Bardakdjian J, Wajcman H.** Épidémiologie de la drépanocytose. *Rev du Praticien.* 2004;54 :1531-1533
10. **Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB.** The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11(1):1-51.
11. **Lehmann H.** Distribution of the sickle cell gene. *Eugen Rev.* 1954;46(2):101-121.
12. **Diallo DA.** La drépanocytose en Afrique : problématique, stratégies pour une amélioration de la survie et de la qualité de vie du drépanocytaire. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 2008;192(7):1361-1373.
13. **Maiga II.** Intérêt de l'étude des hémoglobinopathies à Bamako (hémoglobino-
se, thalassémie et hémoglobine glycolysée) [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 1979. 87p ; n°
14. Consulté 27 juin 2023

14. **Latoundji S, Anani L, Ablete, Zohoun I.** Morbidité et mortalité drépanocytaire au Bénin. *Médecine d'Afrique Noire*.1991, 38 (8/9) :570-574 [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.santetropicale.com/Resume/93804.pdf>
15. **Pleasant S.** Epidemiology: a moving target. *Nature*. 2014; 515(7526):S2-3.
16. **Kaul DK, Fabry ME.** In vivo studies of sickle red blood cells. *Microcirculation*. 2004;11(2):153-165.
17. **Koehl B, Nivoit P, El Nemer W, Lenoir O, Hermand P, Pereira C, et al.** The endothelin B receptor plays a crucial role in the adhesion of neutrophils to the endothelium in sickle cell disease. *Haematologica*. 2017; 102(7):1161-1172.
18. **Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al.** Pain in sickle cell disease Rates and risk factors. *N Engl J Med*. 1991; 325(1):11-16.
19. **Charlot K, Romana M, Moeckesch B, Jumet S, Waltz X, Divialle-Doumndo L, et al.** Which side of the balance determines the frequency of vaso-occlusive crises in children with sickle cell anemia: Blood viscosity or microvascular dysfunction? *Blood Cells Mol Dis*. 2016; 56(1):41-45.
20. **Ware RE.** How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2010; 115(26):5300-5311.
21. **Nader E, Grau M, Fort R, Collins B, Cannas G, Gauthier A, et al.** Hydroxyurea therapy modulates sickle cell anemia red blood cell physiology: Impact on RBC deformability, oxidative stress, nitrite levels and nitric oxide synthase signalling pathway. *Nitric Oxide*. 2018;81:28-35.
22. **Bartolucci P, de Montalembert M.** Treatment with hydroxyurea has revolutionized the evolution of sickle cell disease . *Rev Prat*. 2014;64(8):1127-1128.
23. **Connes P, Lamarre Y, Waltz X, Ballas SK, Lemonne N, Etienne-Julan M, et al.** Haemolysis and abnormal haemorheology in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2014;165(4):564-572.
24. **Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, et al.** Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(3):377-390.
25. **Conran N, Belcher JD.** Inflammation in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(2-3):263-99.
26. **Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al.** Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.

27. **Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, Torres M, Coic L, Arnaud C, et al.** G6PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2008;112(10):4314-4317.
28. **Lamarre Y, Romana M, Waltz X, Lalanne-Mistrih ML, Tressières B, Divialle-Doumdo L, et al.** Hemorheological risk factors of acute chest syndrome and painful vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2012;97(11):1641-1647.
29. **Renoux C, Connes P, Nader E, Skinner S, Faes C, Petras M, et al.** Alpha-thalassaemia promotes frequent vaso-occlusive crises in children with sickle cell anaemia through haemorheological changes. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(8).
30. **Thiero A.** Étude des aspects épidémio-cliniques de la drépanocytose chez l'enfant à l'HNF-Ségou [Thèse]. Médecine : Ségou; 2020. 87p ;n°315. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4101/20M315.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
31. **Bégué P, Castello-Herbreteau B.** Infections graves chez l'enfant drépanocytaire : aspects cliniques et prévention. *Archives de Pédiatrie*. 2001; 8:732-741.
32. **Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al.** The Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease: Incidence and Risk Factors. *Blood*. 1994; 84(2):643-649.
33. **Lane PA.** Sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43(3):639-664.
34. **Okoko AR, Odzébé ASW, Moyen E, Ekouya Bowassa G, Oko APG, Mbika-Cardorelle A, et al.** Priapism in children and adolescents with homozygous sickle cell disease in Brazzaville. *Prog Urol*. 2014; 24(1):57-61.
35. **Gbadoé AD, Dogba A, Ségbéna AY, Nyadanu M, Atakouma Y, Kusiaku K, et al.** Priapism in sickle cell anemia in Togo: prevalence and knowledge of this complication. *Hemoglobin*. 2001;25(4):355-361.
36. **Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Serjeant BE, Serjeant GR.** Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1992;120(3): 360-366.
37. **Doumbia A.** Aspects épidémiocliniques des enfants drépanocytaires suivis en pédiatrie de 2005-2008 [Thèse]. Médecine : Bamako ; 2009. 78p ; n°450.
38. **Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al.** Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med*. 1991; 325(21):1476-1481.

- 39. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, Spritzer CE, Alavi A, Steinberg ME, et al.** Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology*. 1987;162(3):709-715.
- 40. Braunstein EM.** Drépanocytose - Hématologie et oncologie. In: Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/an%C3%A9mies-h%C3%A9molytiques/dr%C3%A9panocytose>
- 41. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al.** Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995; 332(20):1317-1322.
- 42. Ferster A, Tahriri P, Vermeylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, et al.** Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2001; 97(11):3628-3632.
- 43. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al.** Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1996; 335(6):369-376.
- 44. Chemegni BC, Bamzok EO, Sack FN, Ngouadjeu E, Mbanaya D.** Morbidité et Mortalité chez les Patients Drépanocytaires au Service d'Hématologie de l'Hôpital Central de Yaoundé. *health sciences and disease*. 2018;19(1 (Suppl)):72.
- 45. Thomas C, Lemerle S, Bernaudin F, Feingold J, Guillou-Bataille M, Reinert P, et al.** Drépanocytose : étude de la mortalité pédiatrique en Ile de France de 1985 à 1992. *Archives de Pédiatrie*. 1996;3(5):445-451.
- 46. Koko J, Duffillot D, M'Ba-Meyo J, Gahouma D, Kani F.** Mortalité des enfants drépanocytaires dans un service de pédiatrie en Afrique Centrale. *Archives de Pédiatrie*. 1998;5(9):965-969.
- 47. Ba O.** Mortalité chez les drépanocytaires homozygotes SS suivis au service d'hématologie clinique du CNTS de Dakar durant la période de 2011 à 2016 [Thèse]. *Médecine : Dakar* ; 2016. 75p
- 48. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W.** Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics*. 1989;84(3):500-508.
- 49. Elie ADA, Edem DK, Mawuse GK, Enyonam T, Sitsofe A, Luc DN, et al.** Morbidité Hospitalière de l'Enfant Drépanocytaire au CHU Sylvanus Olympio (Lomé). *Health sciences and disease*. 2021;22(3):9-13.

ANNEXES

ANNEXE

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : SAIZONOU

Prénom : YABO GLORIA

E-mail : saizonougloria@gmail.com

Nationalité : Béninoise

Année universitaire : 2022-2023

Titre de la thèse : Etude des facteurs associés à la mortalité pédiatrique de la drépanocytose au centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD)

Ville de soutenance : Bamako

Section : Médecine

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie du Mali.

Secteur d'intérêt : médecine, hématologie, santé publique et pédiatrie.

Résumé :

La drépanocytose est la maladie génétique de l'hémoglobine la plus fréquente dans le monde. Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des malades drépanocytaires, la mortalité reste importante en Afrique Subsaharienne où le dépistage néonatal n'est pas encore systématique et où les soins sont insuffisamment organisés.

L'objectif de notre travail était d'étudier les circonstances de décès des enfants drépanocytaires de 0 à 15 ans suivi au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD).

Il s'agissait d'une étude transversale analytique avec recueil rétrospectif des données sur une période de 12 ans.

Au cours de cette période, 65 dossiers d'enfants décédés répondaient à nos critères d'inclusions. La tranche d'âge de 1 à 5 ans était la plus représentée avec une légère prédominance du sexe féminin (une sex-ratio de 0,86). L'âge moyen au décès était de $8,69 \pm 3,87$ ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 15 ans. La majorité de nos patients venait de Bamako. L'âge moyen au diagnostic était de $5,11 \pm 3,14$ ans. Le phénotype SS était majoritaire à 80%, suivi des phénotypes SC et $S\beta^0$ à 9,23% chacun et du phénotype $S\beta^+$ à 1,54%. Le suivi était régulier chez 43,08% des patients. La durée de suivi moyen était de $3,71 \pm 2,55$ ans. Les décès sont survenus dans un contexte de CVO chez 35,38% suivi de l'aggravation de l'anémie chez 32,21%, du STA chez 20%, du syndrome infectieux chez 7,69% et de l'AVC chez 3,08% de nos patients. Dans 26,16% des cas, les circonstances de décès sont restées inconnues. Ces décès sont arrivés à domicile chez 66,15% des patients. Nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre les circonstances de décès et les paramètres étudiés.

Les circonstances de décès des enfants drépanocytaires restent les mêmes quel que soit le contexte sans corrélation statistiquement significative. Une étude prospective permettra de mieux édifier sur ces faits.

Mots clés : drépanocytose – circonstance décès - mortalité infanto-juvénile – CRLD.

Summary:

Sickle cell disease is the most common genetic disease of hemoglobin in the world. Despite the progress made in the care of sickle cell patients, mortality remains high in Sub-Saharan Africa where newborn screening is not yet systematic and where care is not sufficiently organized.

The objective of our work was to study the circumstances of death of sickle cell children from 0 to 15 years followed at the Centre for Research and Fight against Sickle cell disease (CRLD).

This was an analytical cross-sectional study with retrospective data collection over a period of 12 years.

During this period, 65 files of deceased children met our inclusion criteria. The age group of 1 to 5 years was the most represented with a slight predominance of the female sex (a sex ratio of 0.86). The average age at death was 8.69 ± 3.87 years with extremes ranging from 2 years to 15 years. The majority of our patients came from Bamako. The average age at diagnosis was 5.11 ± 3.14 years. The SS phenotype was the majority at 80%, followed by the SC and $S\beta^0$ phenotypes at 9.23% each and the $S\beta^+$ phenotype at 1.54%. Follow-up was regular in 43.08% of patients. The average follow-up duration was 3.71 ± 2.55 years. Deaths occurred in a context of vaso occlusive crisis in 35.38% followed by worsening anemia in 32.21%, acute chest syndrome in 20%, infectious syndrome in 7.69% and stroke in 3.08% of our patients. In 26.16% of cases, the circumstances of death remained unknown. These deaths occurred at home in 66.15% of patients. We did not find a statistically significant relationship between the circumstances of death and the parameters studied.

The circumstances of death of children with sickle cell disease remain the same whatever the context without any statistically significant correlation. A prospective study will provide better insight into these facts.

Key words: sickle cell disease – death circumstance – infant and child mortality – CRLD.

FICHE D'ENQUETE

DONNES DEMOGRAPHIQUE

1. N° CRLD
2. N° d'inclusion à l'étude
3. Age à l'inclusion au CRLD
4. Genre
 - Masculin
 - Féminin
5. Résidence
 - Bamako
 - Hors de Bamako
6. Scolarisation des parents
 - Oui
 - Non

DONNEES CLINIQUES

7. Âges du diagnostic au CRLD
8. Circonstance de découverte de la maladie
 - Fortuite
 - Devant les signes cliniques

Si oui à préciser.....

 - Devant des complications

Si oui à préciser.....
9. Age de survenue des premiers signes cliniques
10. Phénotype de l'hémoglobine
 - SS
 - SC
 - S β° thal
 - S β^{+} thal
11. État Vaccinal
 - A Jour
 - Non à Jour
12. Suivi Médical

- Régulier
- Irrégulier

13. Saturation moyenne en oxygène

14. Nombre de CVO par an

15. Nombre d'hospitalisation par an

16. Complications aiguës

- CVO
- Anémie
- Infection
- STA
- Priapisme
- AVC
- Autres à préciser

17. Complications Chronique

- Oui
- Non

18. Si oui précisez

- Vasculopathie cérébrale
- Ostéonécrose
- Néphropathie
- Rétinopathie
- Cardiopathie
- Ulcère de jambe
- Autres à préciser

19. Transfusion

- Oui
- Non

20. Si oui motif(s) de la dernière transfusion

21. Nombre de transfusion

DONNEES BIOLOGIQUE

22. Taux moyen d'hémoglobine (g/dl)

23. IDR Moyen(%)

24. Nombre moyen de GB (G/L)

25. Nombre moyen de plaquette (G/L)

DONNEES DE SUIVI

28. suivi régulier

- OUI
- NON

29. Nombre d'Années de suivi

30. Perdue de vue

- Oui
- Non

31. Si oui nombre d'année de perdue de vue

TRAITEMENT

32. Hydroxy urée

- Oui
- Non

33. Indication

34. Durée

35. Programme transfusionnel

- Oui
- Non

DECEDE

36. Age du décès

37. Circonstance et/ou cause immédiate du décès

- Infection sévère
- Anémie aigue
- STA
- AVC
- CVO Sévère
- Autre à préciser.....

38. Lieu du Décès

- CRLD
- Autre centre de santé
- Domicile

39. Année de décès

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, 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 ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure!