

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple

Un But

Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

N°.....

MEMOIRE

Place de l'hydroxyurée dans la prise en charge des crises vaso-occlusives itératives, des syndromes thoraciques aigus répétitifs et des anémies aigues à répétition chez l'enfant drépanocytaire au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre à 2022

Présenté et soutenu le 30/03/2024 devant le jury de la

Médecine et d'Odontostomatologie

Par Dr Aboubacar SAMAKE

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialiste en Hématologie Clinique

JURY

Président : Pr Dapa Aly DIALLO

Co-directeur : Dr Boubacari Ali TOURE

Directeur de thèse : Pr KAYA Assétou SOUKHO

Dédicaces

Gloire à ALLAH, le Tout Miséricordieux, le très Miséricordieux, le Créateur des créatures, le Tout Puissant pour nous avoir permis de faciliter cette formation tant souhaitée.

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents qui se sont battus pour notre éducation et notre étude du cycle primaire à l'université mais malheureusement décédés depuis une décennie. Qu'Allah leur fasse miséricorde et leur accorde le paradis éternel.

A mes frères et sœurs qui ont n'ont ménagé aucun effort pour nous soutenir, aider et faciliter ce parcours à toutes les étapes.

Mes amis et collaborateurs agents de santé qui ont été d'un apport inestimable dans l'accomplissement de cet objectif.

A nos familles de Banankoro, Bèrèla, Sanankoroba, Kalaban Coro, Sabalibougou et Daoudabougou.

Remerciements

A Allah, le Tout Puissant, le Très Miséricordieux, le Créateur des créatures qui, grâce à sa bonté, nous a permis de passer le cursus scolaire et universitaire pour être dans un premier temps médecin avant de faire la spécialisation en Hématologie clinique et finir spécialiste. Merci encore une fois à Allah.

Au Mali, ma patrie.

A la coordinatrice : Pr KAYA Assétou SOUKHO.

A nos chers Maîtres et encadreurs : Pr Dapa DIALLO, Pr Mounirou BABY, Pr Aldiouma GUINDO, Pr Bourèma KOURIBA, Dr Boubacari Ali TOURE, Dr Charles ARAMA, Dr Moussa BATHILY.

Aux Pr Yacouba L. DIALLO, Dr Baba FANE, Dr Youssef TRAORE, Dr Diakalia BERTHE, Dr Yacouba FOFANA, Dr Sékou KENE, Dr Béreté KEITA, Dr Moussa DEMBELE, Dr Mariam SIDIBE, Dr Mamadou DOUMBERE, Dr Mohamed DIALLO, Dr Mamadou KANE, Dr Cheick Mahmoud HAIDARA et Dr Mama DIAKITE.

Au Personnel du :

Service de l'Hématologie Oncologie Médicale : Dr Abdramane KONE, Dr Hamidou DOUMBIA, Dr Fatoumata SIDIBE, feu Dr Habib DIALLO, Dr Digama KASSAMBARA et Dr Youssef COULIBALY, les étudiants, les infirmiers (surtout Souleymane COULIBALY) et les autres membres du service.

Centre de Recherche et de Lutte contre la drépanocytose (CRLD) : Dr Ibrahima KEITA, Dr Mody COULIBALY, Dr Drissa DIABATE, Dr Mariam KANTA, Dr Aichata GOITA, Dr Aminata TRAORE, Dr Koumba KEITA, Dr Awa DEMBELE, Dr Sory Ibrahim TARRE, Mr Moussa COULIBALY, le personnel du laboratoire, des box, des unités DATA, d'hospitalisation et son extension, de l'administration mais également les chauffeurs et les agents de surface.

Service de Médecine Interne : Pr Djibril SY, Dr Mamadou MALLE, Dr Ibrahim DEMBELE, Dr Kaly KEITA, les étudiants en spécialisation (DES), les internes, les infirmiers et les autres membres du service.

Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) : Dr Minkoro FOMBA, le Major TOGORA, le Chef du personnel et les autres membres du service.

District sanitaire de Diéma : Dr Moussa KONE, Médecin Chef, Dr Badian TOGOLA, Dr Boubacar FOFANA, Dr Sibiry SAMAKE, les autres médecins, les infirmiers, les Directeurs Techniques de Centre (DTC) et très particulièrement Mr Seydou COULIBALY, le gérant DRC, Madame Fatoumata KANTE, l'agent comptable, Mrs Boubacar TOGOLA, Bourama SAMAKE, Lassine GOITA et Mamoutou DAGNON.

Service d'Oncologie pédiatrique au CHU-Gabriel TOURE : Pr Boubacar TOGO, Chef du service, Pr Fousseyni TRAORE, Pr Pierre TOGO, les étudiants en spécialisation (DES) en pédiatrie, les internes Samba BALLO, Adama MARIKO, Boubacar KARABINTA, Bintou KANE et les infirmières du service.

A mes très chers parents, Abdoulaye SAMAKE et Assitan TRAORE, qui nous ont malheureusement quittés respectivement en septembre 2010 et mars 2011 à la suite de maladie de longue durée. Puisse Allah accepter leurs œuvres, pardonner leurs péchés et leur fasse du nombre des élus du paradis.

A tous les membres de la famille : l'oncle Moussa SAMAKE, la grande-sœur Farima SANGARE et son mari Baba COULIBALY, les frères Lamine SANGARE, Bourama, Sadio, Kassim, Abou et Seydou SAMAKE ainsi que toutes les sœurs mais surtout Fatoumata, Badialo, Aminata SAMAKE et les autres. Une mention particulière à tous les membres de la famille à Daoudabougou pour tout ce qu'ils ont fait à un moment inoubliable de la vie à savoir le lycée et les deux ans qui ont suivi la fin de mes études universitaires en Algérie.

Aux amis imams Drissa COULIBALY, Kassim SAMAKE, Malik DAMANGO, Moussa CISSE, Saliou et Mamadou SACKO.

A Madame, qui a été d'un apport inestimable du début du projet de formation jusqu'à la fin, avec ses conseils, son soutien, mais également à mes enfants. Puisse Allah les préserver, les accompagner et les guider vers le paradis.

Aux amis Adama KONATE et Houénégué TRAORE et leurs familles, Sékouba LY, feu Issa COULIBALY, Lassine SINAYOKO, Lassine DIARRA, Yacouba DIARRA, Harouna COULIBALY, Drissa TRAORE.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Hommages aux membres du jury

A notre cher Maître et Président du jury,

Professeur Dapa Aly DIALLO

- **Professeur honoraire d'Hématologie, Oncologue Médical, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) ;**
- **Ancien Chef du Service d'Hématologie et Oncologie Médicale du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) du Point G, Bamako, Mali ;**
- **Promoteur et ancien Directeur Général du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD), Bamako, Mali ;**
- **Chevalier du mérite de la santé du Mali ;**
- **Membre fondateur de l'académie des Sciences du Mali et Président du Collège des sciences de la santé ;**
- **Doyen de l'Université Kankou Moussa (UKM).**

A notre Maître et Co-Directeur du mémoire,

Docteur Boubacari Ali TOURE

- **Médecin hématologiste ;**
- **Assistant d'Hématologie à la FMOS, USTTB, Bamako, Mali ;**
- **Responsable de l'unité de consultation et d'hospitalisation au CRLD ;**
- **Membre de la Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA) ;**
- **Membre de la Société Malienne d'Hématologie et Oncologie médicale (SOMAHO).**

A notre Maître et Directrice du mémoire,

Professeur KAYA Assétou SOUKHO

- **Professeur titulaire en Médecine interne à la FMOS, Bamako, Mali ;**
- **Première femme agrégée en Médecine interne au Mali ;**
- **Praticienne hospitalière dans le Service de Médecine interne du CHU du Point G, Bamako, Mali ;**
- **Chef du Service de Médecine interne au CHU du point G, Bamako, Mali ;**
- **Présidente de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;**
- **Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI) ;**
- **Coordinatrice du DES de la Médecine interne ;**
- **Coordinatrice par intérim du DES d'Hématologie clinique.**

Liste des abréviations

- **CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
- **CNTS** : Centre National de la Transfusion sanguine
- **CRLD** : Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose
- **CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire
- **DES** : Diplôme d'Etudes Spécialisées
- **fL** : Femtolitre
- **FMOS** : Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie
- **GB** : Globule blanc
- **GR** : Globule rouge
- **Hb** : Hémoglobine
- **Ht** : Hématocrite
- **SAFHEMA** : Société Africaine Francophone d'Hématologie
- **SAMI** : Société Africaine de Médecine Interne
- **SOMAHO** : Société Malienne d'Hématologie et Oncologie médicale
- **SOMIMA** : Société de Médecine Interne du Mali
- **UKM** : Université Kankou Moussa
- **USTTB** : Université des Sciences des Techniques des Technologies de Bamako
- **VGM** : Volume globulaire moyen
- **TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
- **PLA** : Plaquette
- **PNN** : Polynucléaire neutrophile

Table des matières

I. INTRODUCTION	1
II. OBJECTIFS	4
1. Objectif général	4
2. Objectifs spécifiques.....	4
III. MÉTHODOLOGIE	20
1. Cadre d'étude.....	20
2. Type d'étude et Période d'étude	20
3. Population d'étude	20
4. Variables d'étude	21
5. Recueil des données.....	22
6. Analyse des données.....	23
7. Aspect éthique	23
8. Protocole de traitement par hydroxyurée au CRLD	23
IV. GENERALITES	5
1. Définition.....	5
2. Historique	5
3. Epidémiologie.....	6
4. Physiopathologie	9
5. Diagnostic de la drépanocytose	10
6. Manifestations cliniques	13
7. Traitement.....	14
V. RÉSULTATS GLOBAUX	25
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	34
CONCLUSION	40
RECOMMANDATIONS	42
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
ANNEXES	49
FICHE SIGNALÉTIQUE	51
RÉSUMÉ.....	52

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition de la population selon la résidence.....	26
Tableau II : Répartition de la population selon le phénotype érythrocytaire	27
Tableau III: Répartition de la population selon les indications de l'HU	27
Tableau IV : Répartition des malades selon la 1 ^{ère} dose d'HU reçue	27
Tableau V : Répartition des patients des effets secondaires signalés ou non dans le dossier médical..	28
Tableau VI : Répartition de la population selon le nombre moyen de consultations pour CVO à 6 mois	28
Tableau VII : Répartition de la population selon le nombre moyen de consultations pour CVO à 12 mois	28
Tableau VIII : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour CVO à 6 mois	29
Tableau IX : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour CVO à 12 mois.	29
Tableau XII : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour STA à 6 mois.	29
Tableau XIII : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour STA à 12 mois.	30
Tableau XIV : Répartition de la population selon le nombre moyen de consultations pour anémie aiguë à 6 mois.	30
Tableau XV : Répartition de la population selon le nombre moyen de consultations pour anémie aiguë à 12 mois	30
Tableau XVI : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour anémie aiguë à 6 mois.....	31
Tableau XVII : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour anémie aiguë à 12 mois.....	31
Tableau XVIII : Répartition des malades en fonction de l'évolution de la moyenne des paramètres de l'hémogramme à 6 mois.	31
Tableau XIX : Répartition des patients selon l'évolution des paramètres de l'hémogramme à 12 mois.	32

Liste des figures

Figure 1 : Distribution géographique de la drépanocytose dans le monde	8
Figure 2 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.....	10
Figure 3 : Technique du frottis sanguin	11
Figure 4 : Test d'Emmel ou test de falciformation	12

Figure 5 : Electrophorèse de l'hémoglobine sur acétate de cellulose à pH 8,6 et isoelectrofocalisation.....	13
Figure 6 : Répartition de la population en fonction de la tranche d'âge.	25
Figure 7 : Répartition des malades en fonction du sexe.....	26

I. INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine à transmission autosomique récessive liée à une mutation sur le chromosome 11 du sixième codon du gène β globine entraînant la substitution de l'acide glutamique par la valine à l'origine de la synthèse de l'hémoglobine S (HbS).

Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente dans le monde. Elle touche essentiellement les sujets noirs. En raison des phénomènes migratoires, elle est présente dans tous les continents (Afrique, Asie, Amérique, Europe et Océanie) surtout dans les pays d'émigration (Etats-Unis, Antilles, France, Belgique Angleterre etc...) [1,2].

A l'échelle mondiale, il n'existe pas de données précises mais 20 à 25 millions de personnes sont estimées drépanocytaires parmi lesquelles 12 à 15 millions sont en Afrique. L'Inde, le Nigéria et la République Démocratique du Congo (RDC) enregistrent 60% de ces malades [3]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que la drépanocytose est à l'origine de 5% de décès chez les enfant drépanocytaires de moins de 5ans en Afrique [4]. En outre, chaque année, près de 300.000 enfants naissent avec une anomalie majeure de l'hémoglobine dont plus de 200.000 cas en Afrique [5]. Sur ce continent, la prévalence du gène drépanocytalire, variable d'une localité à une autre, oscille entre 1 et 40%. Dans la sous-région ouest-africaine, elle est de 1,75% au Burkina Faso, 7 à 8% en Mauritanie, 8 à 24% au Niger et 10 à 11 % au Sénégal. Quant au Mali, cette prévalence varie de 6 à 16% [1]. D'après le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD), on note 5.000 à 6.000 naissances drépanocytaires chaque année dont 3% pour la forme majeure [6].

Sur le plan physiopathologique, la drépanocytose est l'intrication de plusieurs phénomènes à l'échelon moléculaire, cellulaire et vasculaire. La vaso-occlusion, élément clé des manifestations cliniques, peut être microvasculaire et/ou macrovasculaire. Au niveau microvasculaire, l'occlusion des vaisseaux fait intervenir des facteurs liés aux hématies tels que des polymères d'HbS, des anomalies rhéologiques globulaires (déshydratation, fragilité mécanique, perte des propriétés de déformabilité et d'élasticité, augmentation de la viscosité sanguine). Alors qu'au niveau macrovasculaire, elle est surtout liée à l'hyperplasie intimale des vaisseaux au niveau cérébral, et peut-être pulmonaire, rénal et même pénien [2].

Cliniquement, les syndromes drépanocytaires majeurs sont représentés par l'homozygotie (SS), l'hétérozygotie composite (SC), l'hétérozygotie composite S β -thal (β^0 ou β^+ thalassémie) ... Ils se traduisent, sur le plan évolutif, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, par l'alternance de phases asymptomatiques ou intercritiques pendant lesquelles il

y'a une stabilité clinique et des périodes de crises caractérisées par des manifestations cliniques ou complications qui peuvent être aiguës ou chroniques. Ces complications aiguës sont essentiellement les infections, les crises vaso-occlusives (CVO), les syndromes thoraciques aigus (STA), les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les anémies aiguës, le priapisme etc... Quant aux complications chroniques, elles sont représentées par la rétinopathie drépanocytaire, la néphropathie, l'hypertension artérielle pulmonaire, la lithiase vésiculaire, l'hépatopathie, l'ostéonécrose aseptique (ONA), l'ulcère de jambe [2] et aussi la vasculopathie qui peut siéger au niveau des vaisseaux pulmonaire, rénal, pénién ou même cérébral. Cette vasculopathie se traduit par une atteinte vasculaire qui peut être macrovasculaire touchant de façon progressive et sténosante les gros vaisseaux proximaux cérébraux, ou microvasculaire atteignant les vaisseaux distaux liée à l'effet sluge (phénomène provoquant le ralentissement et l'aggrégation des drépanocytes dans la microcirculation) [7].

L'évolution dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie a permis de mettre en place des thérapeutiques innovantes parmi lesquelles l'hydroxyurée (HU). Cette molécule longtemps utilisée dans la prise en charge des hémopathies malignes a vu ses indications s'élargir à ma drépanocytose. Elle agit en augmentant la production d'hémoglobine F, en réduisant les phénomènes d'adhérence membranaire et en régulant la production du monoxyde d'azote. L'hydroxyurée est essentiellement indiquée en cas de CVO à répétition, de STA et de taux d'hémoglobine moyen bas ou certaines complications chroniques de la maladie.

Le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD), principale structure de prise en charge de cette maladie au Mali, assure la prévention, le dépistage, la prise en charge et le suivi des patients drépanocytaires. Parmi les enfants drépanocytaires suivis, certains ont développé des CVO à répétition, des STA récidivantes ou des anémies nécessitant l'instauration d'un traitement à base d'hydroxyurée (HU). Après plus d'une décennie d'activités, et en l'absence de données sur ce traitement, il nous a paru nécessaire d'entreprendre une étude sur la cohorte des enfants drépanocytaires mis sous hydroxyurée pour cause de ces complications. Il s'agira précisément de déterminer l'impact de ce produit chez ces enfants ayant présenté ces complications.

Nous nous attendons que les résultats de cette étude soient :

- La réduction du nombre de complications aiguës (CVO, STA et anémie aiguë) ;
- La réduction du nombre d'hospitalisations ;
- L'augmentation du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du VGM ;

- La réduction du nombre de globules blancs, de polynucléaires neutrophiles et des plaquettes ;
- Les effets secondaires de l'HU chez les malades notés dans les dossiers médicaux ;
- L'amélioration de la prise en charge des enfants ayant développé les CVO itératives, les STA récidivantes et les anémies à répétition.

II. OBJECTIFS :

1. Objectif général :

- Déterminer la place de l'hydroxyurée dans la prise en charge des CVO itératives, des STA à répétition et des anémies répétitives chez l'enfant drépanocytaire.

2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer le nombre d'enfants drépanocytaires ayant présenté des CVO itératives ou des STA à répétition ou des anémies répétitives mis sous HU ;
- Décrire les caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques des enfants drépanocytaires mis sous HU ;
- Evaluer l'impact de l'HU sur l'évolution de ces patients.

III. GENERALITES :

1. Définition :

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène β globine sur le chromosome 11 à l'origine de la substitution de la glutamine par la valine et se traduisant par la synthèse de l'hémoglobine S (HbS) anormale.

Maladie plurielle [3] sur le génotype et le phénotype, la drépanocytose est aussi appelée syndrome drépanocytaire majeur (SDM). Ainsi, nous avons :

- les formes homozygote SS et hétérozygote composite S β 0 Thal qui sont les plus fréquentes (70 à 75 % des SDM) et les plus sévères ;
- les formes hétérozygotes composites SC et S β + Thal (20 à 25 % des SDM), moins sévères et avec une anémie moindre ;
- les formes SE, SLepore, SDPunjab, SOArab, SAntillesC, ASAntilles, S $\delta\beta$ Thal, etc., plus rares mais pouvant être sévères.
- D'autres hétérozygoties composites associant l'HbS à un autre variant (SPHHF, SHope) ne sont pas des SDM et ne justifient pas de prise en charge spécifique. Il en est de même des autres variants de l'hémoglobine (CC, C β 0Thal, C β +Thal, EE, E β 0Thal) qui peuvent entraîner une anémie hémolytique de sévérité variable selon les formes et justifier une surveillance, mais qui n'entraînent jamais de phénomènes vaso-occlusifs.
- Les porteurs de traits AS ou AC sont asymptomatiques en général et ne nécessitent pas de traitement.

2. Historique :

La maladie drépanocytaire était bien connue en Afrique notamment à travers sa principale manifestation clinique, la douleur qui avait différentes appellations en fonction de la localité. Elle a historiquement été marquée par de nombreuses dates aussi bien sur le plan clinique, biologique que thérapeutique.

▪ Sur le plan clinique :

James HERRICK, médecin de Chicago, décrit la maladie pour la première fois aux Etats-Unis d'Amérique en 1910 chez un patient Antillais [8].

▪ Sur le plan biologique :

Le phénomène de falciformation a été découvert par Victor E Emmel qui évoque une base génétique de la maladie en 1917 [9]. Verno Hahn et Elisabeth Gillepsie évoquent en 1927 de la déformation des globules rouges en situation d'hypoxie et son caractère réversible [10]. En 1940, Hale Hamm et Willaim Castle démontrent la relation entre la falciformation et l'hyperviscosité sanguine. La même année, Irving SHERMAN, étudiant à l'Université de

Hopkins, remarque que la falciformation est en rapport avec un changement dans l'hémoglobine. En 1949, Linus Pauling, et ses collaborateurs réalisent l'électrophorèse des hémoglobines d'un patient asymptomatique ayant des hématies falciformes et mettent en évidence l'HbA et l'HbS [11]. La même année, James Neel démontre que la transmission de la maladie est mendélienne. Dans les années 1956-1959, le britannique Vernon Ingram démontre que la différence entre l'HbA et l'HbS est liée à la substitution de la glutamine par la valine sur la chaîne β globine de l'hémoglobine [12,13,14,15]. C'est en 1970 que débutent les tests de dépistage de la drépanocytose aux Etats-Unis.

Sur le plan thérapeutique :

Dans les années 1960-1980, la prise en charge commence à être révolutionnée par le mouvement des noirs Américains revendiquant leur droit civique. C'est ainsi qu'en 1969, le premier centre de dépistage et de prise en charge fut mis en place par Fred Hampton, un Black Panther. Marilyn Gaston rapporte l'efficacité de la pénicilline par voie orale dans la prévention des infections chez l'enfant drépanocytaire en 1986 [16]. En 1995, Charach et ses collaborateurs [17] démontrent l'impact positif de l'HU dans la prise en charge de la drépanocytose notamment lors des crises vaso-occlusives, des syndromes thoraciques aigus et dans la réduction de la durée d'hospitalisation des malades drépanocytaires.

3. Epidémiologie :

La drépanocytose est la maladie génétique probablement la plus fréquente que les migrations spontanées ou contraintes ont rendu ubiquitaires. Pathologie du sujet noir (mais pas seulement), elle est retrouvée pratiquement dans tous les continents du monde mais très particulièrement dans les pays d'émigration (Etats-Unis, Antilles, France, Belgique, Angleterre...). Deux foyers majeurs sont dominants, l'Afrique subsaharienne et un arc arabo-indien comprenant des pays comme l'Iran, le Pakistan et l'Inde [18]. Mais c'est surtout en Afrique dans une ceinture cyclémique s'étendant du Sud du Sahara au Nord du Zambèze, selon une aire comprise entre le 15^{ème} parallèle, latitude Nord et le 20^{ème} parallèle, latitude Sud que la drépanocytose pose les problèmes les plus sévères [2]. Cinq haplotypes seraient survenus de façon indépendante, l'haplotype Sénégal (côte atlantique de l'Afrique de l'Ouest), l'haplotype Bénin (golfe de Guinée), l'haplotype Cameroun, l'haplotype Bantou (Afrique centrale) et l'haplotype Arabo-indien (Inde et péninsule arabique). La prévalence de la maladie est différente d'une localité à une autre. En 2015, la grande majorité des malades drépanocytaires sont nés en Inde, au Nigéria et en République Démocratique du Congo. L'allèle « S », avec une fréquence pouvant atteindre 30% dans certaines populations Africaines, est très répandu en Afrique. Il est aussi retrouvé en Méditerranée (Maghreb,

Grèce, Italie surtout en Sicile...), en Inde et en Arabie Saoudite. En raison de la migration et le commerce des esclaves, le nombre de malades s'est accru sur le continent Américain surtout aux Etats-Unis et au Brésil [19].

Dans le monde :

Selon le rapport OMS 2014, la drépanocytose touche 300 000 nouveau-nés chaque année dans le monde. Le nombre de malades drépanocytaires en France était estimé en 2016 entre 20 000 et 30 000 (nombre le plus élevé en Europe), dont la moitié en Îles-de-France [20].

En Afrique : Maladie très fréquente dans ce continent, la drépanocytose est retrouvée surtout en Afrique centrale, en Afrique de l'ouest mais également en Afrique du Nord. La fréquence du trait drépanocytaire AS, variable d'une région à une autre, se situe entre 10 et 40% en Afrique Centrale, 1 à 2% en Afrique du Nord, moins de 1% en Afrique du Sud. Cette fréquence peut atteindre 45% chez les Baamba en Ouganda et 15 à 30% au Ghana et au Nigeria. La prévalence de la drépanocytose en Afrique de l'Ouest est respectivement de 1,75% au Burkina Faso, 7 à 8% en Mauritanie, 10 à 11 % au Sénégal et 8 à 24% au Niger [2].

Au Mali : La prévalence de la maladie est de 6 à 16% en fonction des régions du Mali. Le criblage néonatal estime le nombre de naissance d'enfant drépanocytaire entre 5000 et 6000 par an [6].

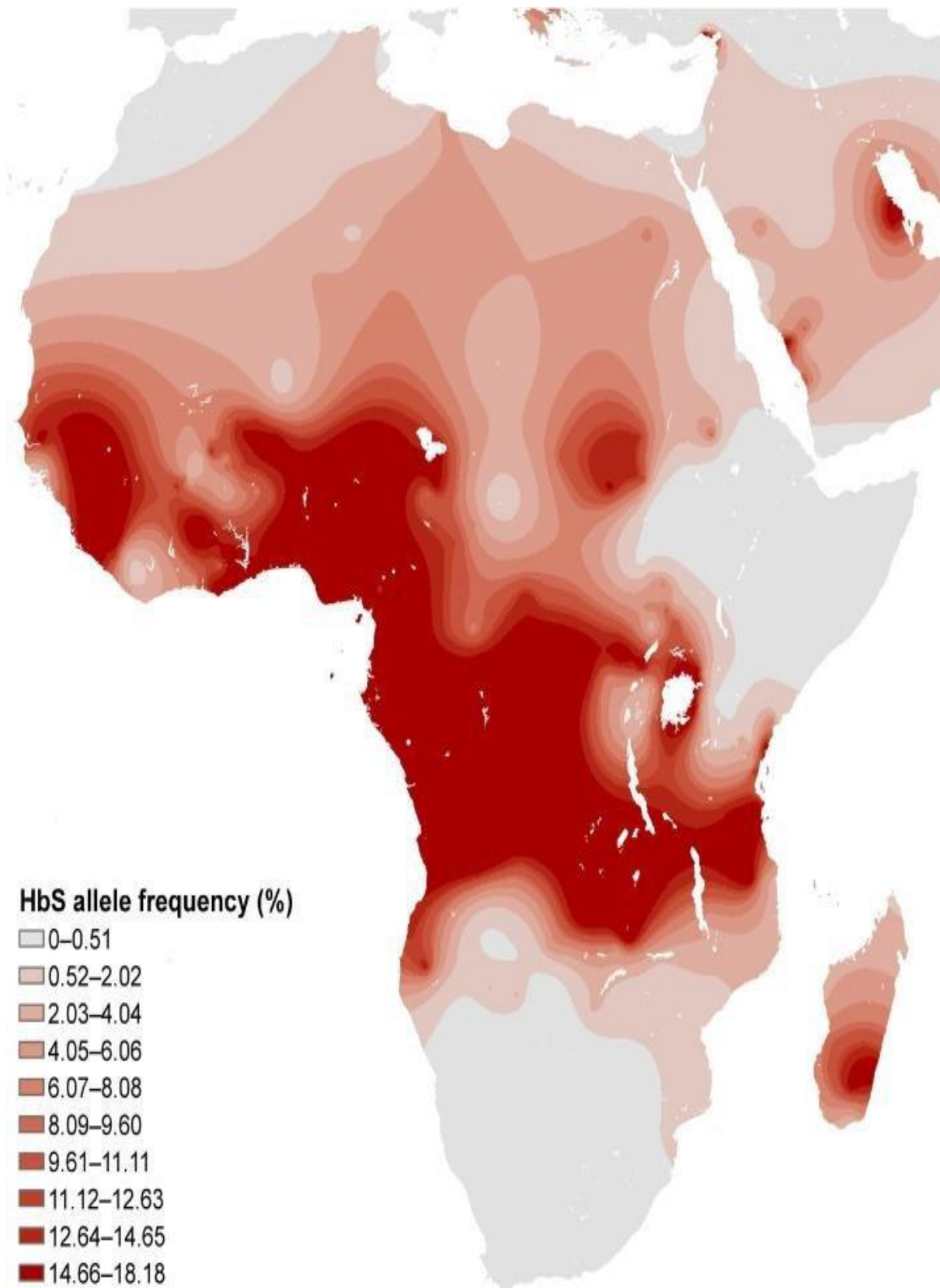


Figure 1 : Distribution géographique de la drépanocytose dans le monde

4. Physiopathologie :

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive. Elle est liée à une mutation ponctuelle du gène codant la β -globine situé sur le chromosome 11 à l'origine de la substitution de la glutamine par la valine en position 6. La physiopathologie drépanocytaire est l'intrication de plusieurs mécanismes tels que la polymérisation de l'HbS en situation d'hypoxie, l'augmentation du phénomène d'adhérence des cellules sanguines à l'endothélium vasculaire activé et entre elles, l'activation des leucocytes et des plaquettes, les phénomènes inflammatoires, la vasoconstriction liée à une biodisponibilité diminuée du monoxyde d'azote induit par l'hémolyse, la libération accrue d'hème libre à l'origine du dysfonctionnement endothélial, des barotraumatismes chroniques liées aux vitesses élevées et aux turbulences du flux sanguin en rapport avec l'anémie [3].

La polymérisation de l'HbS désoxygénée, caractéristique de la drépanocytose, dépend de la composition de l'hémoglobine (présence d'HbF et C par exemple), de sa concentration globulaire (CCMH), du pH, de la température et de la saturation en oxygène. Réversible au départ mais ce phénomène devient par la suite irréversible en cas de persistance des conditions environnementales inductrices. Cette polymérisation a plusieurs conséquences telles que l'augmentation de la rigidité des GR (s'accumulant dans la microcirculation), de la viscosité sanguine, de la perméabilité cationique (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) des hématies entraînant la déshydratation, la réduction de la déformabilité globulaire, la rupture et la fragmentation des érythrocytes et enfin la fragilisation structurelle et fonctionnelle de la membrane des hématies [1]. Cette fragilisation de GR peut se traduire par des hémolyses à l'origine d'anémie aiguë. Deux situations permettent de réduire ce phénomène de polymérisation, en premier lieu, la persistance ou un fort pourcentage d'HbF qui dilue l'HbS dans le GR et, en second lieu, dans l' α -thalassémie ou une diminution de la concentration de l'HbS est constatée.

Concernant le phénomène d'adhésion endothéliale des hématies, découvert dans les années 1980 par les groupes de R. Hebbel et de N. Mohandas, surtout les plus jeunes qui jouerait un grand rôle dans la survenue des CVO, il fait intervenir de multiples protagonistes parmi lesquels le fibrinogène, le facteur vWF, la fibronectine, la thrombospondine, des microparticules dérivées de l'activation des plaquettes, des IgG à la surface des GR et *vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1* [1]. Il serait le facteur essentiel contribuant au ralentissement de la microcirculation et donc de la polymérisation de la désoxy-HbS. Les éléments figurés du sang comme les plaquettes, les GB mais également les polynucléaires neutrophiles, implication démontrée vers les années 2000, participent à ces interactions entre eux mais aussi avec l'endothélium vasculaire.

La drépanocytose est à la fois une maladie des globules rouges, inflammatoire et endothéliale faisant intervenir les éléments figurés du sang et l'endothélium vasculaire [21].

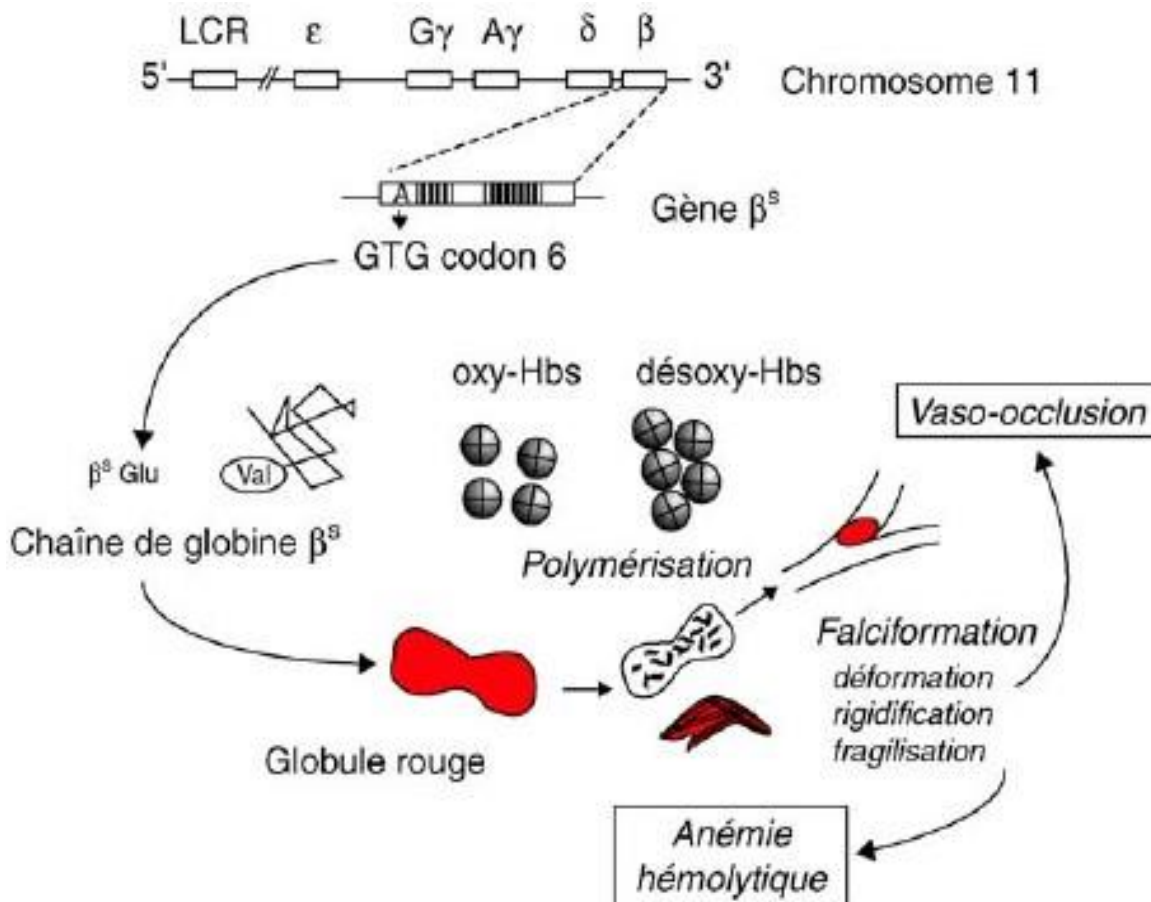


Figure 2 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose

5. Diagnostic de la drépanocytose :

➤ Diagnostic clinique :

La drépanocytose est une maladie chronique évoluant par alternance de périodes de manifestations cliniques et de périodes intercritiques pendant lesquelles le malade peut présenter une anémie d'intensité variable, un ictère et/ou une splénomégalie et est asymptomatique sur le plan clinique. La drépanocytose se manifeste cliniquement par des infections à répétition, des anémies aiguës et surtout des crises douloureuses à répétition pouvant être déclenchées par les efforts physiques, la variation de température (chaleur, froid), la déshydratation, la fièvre, le stress psychologique, la compression segmentaire... [2]. L'une des particularités chez le nourrisson est la survenue de douleur accompagnée de tuméfaction des mains et des pieds communément appelée syndrome pieds-main. Une notion de consanguinité et des cas de drépanocytose, dans certains cas, sont notées dans la famille.

Ces arguments contribuant à une suspicion de la maladie doivent, dans tous les cas, être confirmés par des examens paracliniques.

➤ **Diagnostic paraclinique** : [2]

Après une suspicion clinique, la drépanocytose doit être confirmée sur le plan paraclinique. Plusieurs examens sont disponibles, l'étude de l'hémoglobine par l'électrophorèse pour la confirmation du diagnostic, mais aussi l'héogramme et le bilan martial pour une bonne interprétation de la première [22]. D'autres examens tels que le frottis sanguin, les tests d'Emmel, d'Itano, importants surtout dans les laboratoires périphériques, servent d'orientation sur le plan biologique.

▪ **Héogramme** :

C'est un examen paraclinique important d'orientation permettant d'objectiver le plus souvent une anémie d'intensité variable (en fonction du type de drépanocytose), en général normocytaire, normochrome et parfois une hyperleucocytose et une thrombocytose.

▪ **Taux de réticulocyte** :

Classiquement élevé, ce taux est en faveur d'une régénération médullaire autrement dit une anémie régénérative.

▪ **Frottis sanguin** :

Technique consistant en un étalement d'une goutte de sang sur lame, suivi de séchage puis de coloration au May Grunwald Giemsa (MGG), le frottis sanguin permet la mise en évidence des érythrocytes en forme de faucilles ou de bananes au microscope appelées drépanocytes.

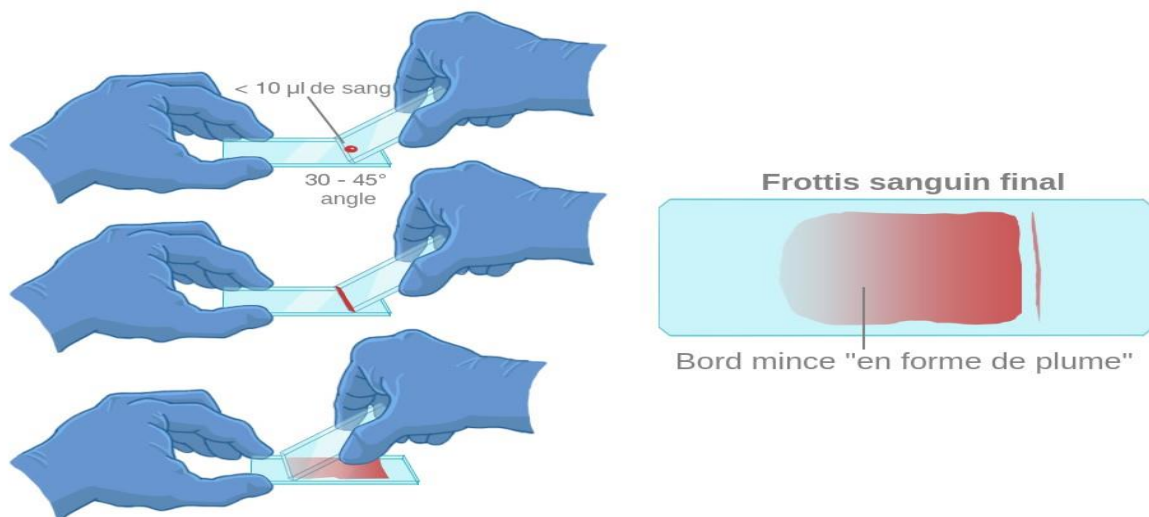


Figure 3 : Technique du frottis sanguin

▪ **Test d'Emmel ou test de falciformation** :

Il s'agit du premier test mis en évidence, de l'examen cytologique le plus utilisé, le plus couramment réalisé dans les laboratoires périphériques, le moins onéreux et de réalisation

facile. La technique consistant à mettre en contact une goutte de sang incubée avec de la métabisulfite de sodium à 2% après repos de plusieurs heures entre lame et lamelle, permet, en situation désoxygénée, la mise en évidence au microscope des hématies en forme de faucille (falciformation).



Figure 4: Test d'Emmel ou test de falciformation

▪ **Test d'Itano ou test de solubilité :**

Il s'agit d'un important test permettant la mise en évidence de l'insolubilité d'une solution d'HbS en présence du tampon phosphate concentré et de la dithionite.

▪ **Electrophorèse de l'hémoglobine :**

Examen de référence pour le diagnostic de la drépanocytose, elle permet la confirmation diagnostique. Elle doit être réalisée à distance de toute transfusion de concentré de globules rouges (CGR) devant des circonstances telles qu'une complication aiguë ou chronique chez un patient, une microcytose ou une anémie hémolytique à l'hémogramme, lors d'une enquête familiale ou du dépistage néonatal [3]. Plusieurs techniques sont disponibles, l'électrophorèse à pH alcalin permettant la séparation des fractions d'Hb (HbA, HbS et HbC), l'isoelectrofocalisation chez le nourrisson identifiant l'HbF mal séparée des fractions S et A à l'électrophorèse de l'Hb, la chromatographie liquide de haute performance (HPLC) qui permet un dosage précis des différentes fractions de l'Hb et l'électrophorèse à pH acide.

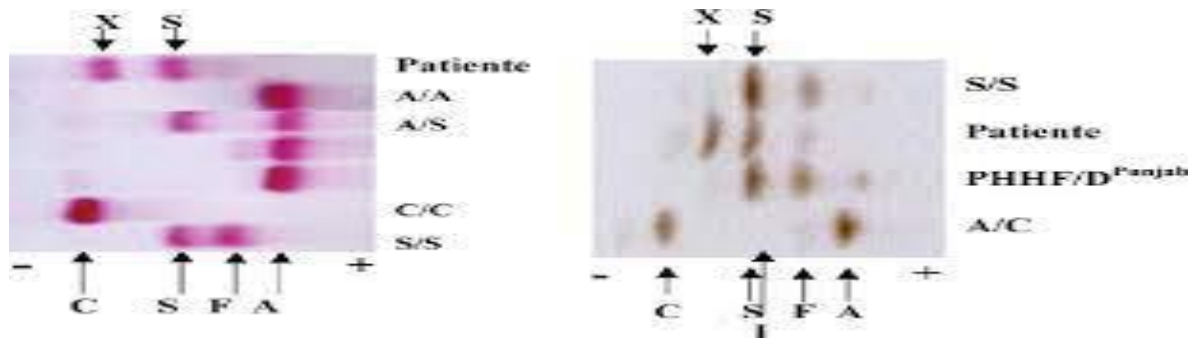


Figure 5 : Electrophorèse de l'hémoglobine sur acétate de cellulose à pH 8,6 et isoelectrofocalisation.

6. Manifestations cliniques :

L'évolution de la drépanocytose est marquée par l'alternance de phases intercritiques (asymptomatiques) et de phases avec manifestations cliniques. Elle est caractérisée par la survenue dans le temps de complications aiguës (crises vaso-occlusives, les infections, les anémies aiguës, le priapisme et le syndrome thoracique aigu) et, de façon progressive, de complications chroniques (rétinopathie drépanocytaire, lithiase vésiculaire, ulcère de jambe, atteinte cardiaque, atteinte rénale).

Les complications aiguës, multiples, s'installent à bas âge chez le patient drépanocytaire. Elles regroupent les crises vaso-occlusives, les infections, les anémies aiguës, le priapisme et le syndrome thoracique aigu.

➤ Crises vaso-occlusives :

Les CVO constituent la complication la plus fréquente avec une prévalence estimée à 95% [23] et celle qui nécessite le plus d'hospitalisation chez le malade de drépanocytaire. Elle est le plus souvent imprévisible, d'installation brutale, très intense et atteint rapidement son acmé. Spontanées ou déclenchées par le stress, les modifications thermiques (forte chaleur, froid et humidité), les efforts physiques intenses, la déshydratation (vomissements, diarrhée...), les infections, la compression segmentaire prolongée, l'insuffisance ventilatoire (apnée du sommeil, hypertrophie amygdalienne, asthme, voyages en avion non pressurisé et séjour en altitude), elles ont une localisation topographique ubiquitaire musculosquelettique (muscles, membres inférieurs et supérieurs, rachis...), abdominale et thoracique. La fréquence des crises varie d'un individu à un autre et chez le même malade avec souvent nécessité de consultations voire des hospitalisations dans les structures hospitalières [1].

➤ Infections :

La sensibilité aux infections, multifactorielle [7], est liée à l'asplénie, aux anomalies du complément et à l'anomalie de la réponse du polynucléaire neutrophile aux cytokines. Fréquentes chez l'enfant drépanocytaire, les infections constituent la première cause de mortalité et ont une localisation le plus souvent respiratoire et ORL. Par contre, ses

localisations méningée, ostéoarticulaire et septicémique sont les plus graves car pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être d'origine bactérienne ou virale. Plusieurs germes peuvent être à l'origine de ces infections, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *paratyphi* et *Staphylococcus aureus* au niveau pulmonaire, *Streptococcus pneumoniae* et plus rarement à *Salmonella typhi* et les salmonelles mineures en cas d'infection septicémique ou méningée et enfin les Salmonelles et les Staphylocoques au niveau ostéoarticulaire [2].

➤ **Anémies aiguës :**

10 à 50% des patients drépanocytaires présentent des épisodes d'anémie aiguë pouvant engager le pronostic vital. L'anémie peut être à d'origine périphérique, centrale ou l'intrication des deux mécanismes. Il s'agit surtout des enfants présentant des crises aplasiques [24], le plus souvent consécutives à l'infection au Parvovirus, ou à la séquestration splénique.

Sur le plan périphérique, elle peut être liée à une accentuation de l'hémolyse, un accident transfusionnel, un accès palustre, une anémie hémolytique auto-immune, une CVO, des hémorragies ou une séquestration splénique ou hépatique. Alors qu'au niveau central, elle peut être consécutive à une carence en folates, en vitamine B12, en fer, à un syndrome inflammatoire, une infection à parvovirus B19, une insuffisance rénale, une toxicité médicamenteuse (HU) ou une nécrose médullaire étendue.

➤ **Syndrome thoracique aigu :**

Complication grave (pouvant mettre en jeu le pronostic vital), le STA est la principale cause de mortalité chez l'adulte. La fréquence varie en fonction du type drépanocytaire (SS > Sβ0 > SC > Sβ+) [25]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont évoqués, les phénomènes vaso-occlusifs, les embolies graisseuses, les thromboses, les infections bactériennes ou virales. Classiquement consécutif aux CVO, il se traduit cliniquement par des douleurs thoraciques intenses, de la fièvre, des troubles respiratoires à type de dyspnée allant jusqu'à l'altération de l'état général et de la conscience et, sur le plan radiologique, par l'apparition d'infiltrats pulmonaires récents [2]. Cette complication peut évoluer rapidement vers l'aggravation des symptômes et nécessiter une prise en charge au service de réanimation. Des événements cliniques tels que les CVO douloureuses, le syndrome fébrile, une intervention chirurgicale récente, la grossesse, l'ostéonécrose aseptique, l'anémie aiguë et l'atteinte pulmonaire antérieure influent négativement sur la survenue des STA [26,27].

➤ **Priapisme :**

Il se définit par la survenue d'une érection douloureuse, prolongée, non liée à une excitation sexuelle mais consécutive à une séquestration sanguine et l'engorgement du corps caverneux.

Au cours de l'évolution de la drépanocytose, environ 40 % des patients adultes présentent un priapisme intermittent ou aigu [28]. Plus fréquent chez le patient homozygote SS que le drépanocytaire SC, il peut être aigu si la durée est supérieure à trois heures ou intermittent avec résolution spontanée. Le priapisme survient spontanément le plus souvent de façon nocturne mais peut parfois être favorisé par certains facteurs parmi lesquels une déshydratation, une rétention volontaire d'urines ou une infection urinaire [2]. Plus il se prolonge, plus le risque de lésion pénienne (fibrose des corps caverneux) irréversible augmente avec mise en jeu du pronostic fonctionnel par des séquelles définitives à l'origine d'impuissance sexuelle.

7. Traitement : [2,29]

Le traitement de la drépanocytose est une prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir plusieurs spécialistes, les hématologistes, les médecins internistes, les pédiatres, les gynécologues obstétriciens, les ophtalmologues, les traumatologues, les orthophonistes, les médecins réanimateurs, les psychologues... Il repose principalement sur six axes : la prise en charge rapide et efficace de la douleur lors des CVO, le traitement rapide des complications aiguës, la prévention, le dépistage et la prise en charge des complications chroniques, l'information et l'éducation thérapeutique des patients y compris le conseil génétique, l'accompagnement social et psychologique du patient et sa famille et enfin la discussion d'un traitement de fond.

i. Prévention :

La prévention des complications drépanocytaires est un volet essentiel de la prise en charge surtout dans les pays en voie de développement comme les nôtres dans lesquels la réalisation de la greffe de moelle osseuse, traitement curatif de la drépanocytose à l'heure actuelle, n'est pas encore possible. Il s'agit d'éviter les facteurs déclenchants de ces complications, de prévenir les infections bactériennes et parasitaires, de vacciner régulièrement les enfants drépanocytaires contre les germes encapsulés, la supplémentation en acide folique, zinc, magnésium, vitamine D, la chimioprophylaxie contre le paludisme, le déparasitage et l'hydratation.

➤ Mesures générales :

▪ Prévention des infections : [2]

Elle s'articule autour de :

- **Hygiène bucco-dentaire** pour prévenir les infections dentaires et de la cavité buccale pouvant être source d'infection généralisée.
- **Antibioprophylaxie** à la pénicilline orale à la dose de 50.000 à 100.000 UI/kg jusqu'à cinq ans au moins en fonction des pays et des protocoles.

- **Vaccination** dirigée contre des germes (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae b*, *Salmonella typhi*) et l'hépatite B.

- **Education thérapeutique du patient (ETP)**, s'adressant aux parents et à l'entourage du malade, elle améliore la qualité de vie et renforce l'adhésion aux traitements, au programme de soins et de suivi. Elle se fait suivant le programme si après en tenant compte des besoins identifiés ou ressentis par la famille : l'importance des mesures préventives, l'identification des facteurs favorisant les complications, la reconnaissance et la conduite à tenir devant une complication, savoir quand et comment venir consulter aux urgences, l'importance du respect des rendez-vous et l'observance thérapeutique, les questions concernant la vie quotidienne...

- **Supplémentation :**

L'hémolyse chronique entraîne une érythropoïèse accrue à l'origine de carence en folate. La supplémentation en acide folique, variable d'une localité à une autre [29], à la dose de 5 mg/kg/j pendant 10 à 20 jours par mois permet de corriger la carence (Guide) et réduire les symptômes de l'anémie [30]. La supplémentation concerne aussi le zinc à la dose de 15mg/kg de poids et le magnésium.

- **Eviction des facteurs déclenchants** des complications aiguës.

ii. **Prise en charge des complications :**

Elle est complexe et dépend de la complication drépanocytaire. Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles en fonction de chaque complication.

➤ **Crises vaso-occlusives (CVO) :**

La prise en charge, tenant compte des antécédents en termes d'efficacité et d'effets secondaires, devrait s'effectuer, dans les conditions normales, dans des structures sanitaires spécialisées après évaluation de la douleur par des échelles d'évaluation (caractéristiques, intensité avec différentes méthodes d'évaluation, échelle visuelle analogique [EVA] ou équivalent) [1]. Plusieurs moyens thérapeutiques sont utilisés :

a. **Hydratation :**

Elle est quotidienne en quantité suffisante régulièrement répartie durant la journée est importante pour prévenir les CVO. Elle se fait par voie orale et/ou intra-veineuse en fonction de l'intensité de la douleur et de l'état cardiovasculaire [7].

b. **Traitement antalgique :**

Il se fait par voie orale ou parentérale en fonction de l'intensité de la douleur (après évaluation) avec plusieurs classes thérapeutiques utilisées de façon graduelle, antalgiques du palier I (Paracétamol en raison de 15mg/kg de poids par 6 heures, Ibuprofène...) au palier III (Morphine) en passant par le palier II (Tramadol, Paracétamol codeiné...).

c. Transfusion sanguine :

Pas systématique, elle est indiquée en cas de : CVO hyperalgique, CVO trainante de plus de sept jours, CVO accompagnée d'anémie aiguë mal tolérée, chez la femme enceinte ou un patient déjà sous-programme transfusionnel.

d. Echanges transfusionnels :

Ils sont utilisés en cas de persistance des CVO malgré un traitement médical bien conduit l'objectif de remplacer les hématies pathologiques par des globules rouges normaux.

e. Hydroxyurée (HU) ou hydroxycarbamide (HC) :

Malgré cette prise en charge bien conduite, si les crises persistent ou se répètent, l'**HU** ou l'**HC** peut être instaurée pour une durée indéterminée en fonction de son efficacité et de sa tolérance clinique et biologique. Cette molécule a été découverte en 1869 en Allemagne à partir des expériences sur des dérivés de l'urée. Elle a au départ été utilisée vers 1960 dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs tels que la leucémie myéloïde chronique. Il a fallu attendre les années 1980 pour ses premières utilisations dans la prise en charge de la drépanocytose. Les prescriptions de ce médicament ont découlé de l'essai clinique chez le babouin anémié par une saignée ayant permis de mettre en évidence l'augmentation de la synthèse de l'HbF (empêchant l'élongation des polymères d'HbS) suite aux prises d'HU [31]. Deux autres essais dans la même période (1984), cette fois-ci chez des patients drépanocytaires, ont abouti à la même conclusion [32]. Le mécanisme de la réexpression de l'HbF, variable d'un individu à un autre, n'est pas bien élucidé mais fait intervenir la dose d'HU, le taux d'HbF de base et la génétique. Depuis l'essai multicentrique de Charach en 1995, approuvé par la FDA (Federal Drug Administration) aux Etats-Unis d'Amérique, sur 299 patients drépanocytaires ayant permis la réduction du nombre de CVO (passant de 4,5 à 2,5 crises par an), de STA, et de la durée d'hospitalisation que les études se sont multipliées aussi bien chez les enfants que les adultes dans le monde. Ainsi une étude portant sur 233 patients met en évidence la réduction de la mortalité de 40% et une amélioration des paramètres biologiques biologiques [33]. D'autres mécanismes ont été attribué à l'HU : l'augmentation du taux d'hémoglobine (Hb), du volume globulaire moyen (VGM), la réduction du nombre de globules blancs (GB), de réticulocytes, de plaquettes (PLA), des phénomènes inflammatoires, de l'adhérence des hématies et des leucocytes aux parois vasculaires (cellules endothéliales et protéines de la matrice sous-endothéliale), et aussi des interactions globules rouges-leucocytes. Son efficacité préventive ou curative chez les patients ayant des complications chroniques de la maladie est évoquée mais non démontrée.

➤ **Syndrome thoracique aigu (STA) :**

La prise en charge du STA est une urgence diagnostique et thérapeutique puisque si elle n'est pas rapide et adaptée, le pronostic vital peut être mis en jeu. Elle comporte un traitement symptomatique comme au cours des CVO : le traitement antalgique avec les mêmes molécules de façon graduelle, l'hydratation intraveineuse, la supplémentation en acide folique, l'oxygénothérapie systématique en cas d'hypoxie ou de détresse respiratoire pour maintenir une saturation en oxygène supérieure à 96 %, l'anticoagulation préventive, la spirométrie incitative voire le traitement anxiolytique au besoin. Une antibiothérapie probabiliste est ajoutée au traitement avant d'être adaptée aux résultats des examens bactériologiques avec antibiogramme. Il est débuté par un bêta-lactamine type Amoxicilline en injectable (en raison de 3g/j chez l'adulte et 100mg/kg/j chez l'enfant) ou une céphalosporine de deuxième ou troisième génération type ceftriaxone avant de prendre le relais par voie orale après amélioration des signes cliniques. Le traitement est poursuivi pendant 10 jours. Un macrolide type Rovamycine visant les germes encapsulés intracellulaires à la dose de 6 à 9 M UI/j chez l'adulte et 150.000 à 300.000 UI/kg/j chez l'enfant ou une fluoroquinolone est souvent associé au traitement. Le traitement des récurrences, difficile, fait appel aux programmes transfusionnels efficaces ou à l'HU qui a donné de bons résultats.

➤ **Anémies aiguës :**

En cas d'anémie aiguë mal tolérée ou un taux d'hémoglobine < 6 g/dl, d'hémorragie active et/ou sévère, de séquestration splénique, d'anémie sur terrain fragile ou d'érythroblastopénie (parvovirus B19), une transfusion de concentré érythrocytaire (CGR), si possible phénotypé ou déleucocyté, est instaurée avec pour objectif l'augmentation du taux d'hémoglobine pour corriger l'hypoxie. En plus de la transfusion sanguine, et en cas de répétition de l'anémie, un traitement à base d'HU peut aussi être instauré augmenter le taux d'hémoglobine.

➤ **Priapisme :** [2]

Sa prise en charge au départ est basée sur des exercices musculaires des membres inférieurs, des bains tièdes. En cas de persistance, et si la durée est inférieure à une heure, l'étiléfrine est prescrite par voie orale à la dose de 20 à 40 mg/j, si elle est supérieure à une heure, la molécule est administrée en intracaverneux à la dose de 10 mg. Cette dose est renouvelée 20 min plus tard en cas de persistance. Au-delà de 3 heures ou en cas d'échec, un drainage sans lavage puis injection d'étiléfrine est réalisé. En cas d'échec de la chirurgie, un échange transfusionnel est pratiqué en urgence. Le traitement préventif par l'HU peut aussi donner de bons résultats.

➤ **Infections :**

Les infections bactériennes sont prises en charge par une antibiothérapie probabiliste à large spectre en fonction du site infectieux et secondairement adapté au résultat de l'antibiogramme après prélèvement. La prise en charge du paludisme repose sur la prévention à travers l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide de longue durée d'action (MILD), la chimioprophylaxie à base de sulfadoxine/pyriméthamine. Le traitement proprement dit du paludisme chez le drépanocytaire n'a pas de particularité par rapport aux autres malades. C'est-à-dire que le paludisme simple est traité par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine par voie orale, et les cas graves, en fonction de la disponibilité des molécules, respectivement par l'artésunate, l'arthémeter ou la quinine en injectable dans le sérum glucosé en fonction du poids du malade. Les autres infections parasitaires n'ont pas de spécificité thérapeutique chez le patient drépanocytaire.

Conclusion : La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue dans le monde. Retrouvée sur tous les continents mais particulièrement en Afrique et dans les continents d'émigration, elle se caractérise par l'alternance de phases asymptomatiques et de phases avec manifestations cliniques mais aussi par l'apparition des complications aiguës et chroniques. Le diagnostic est orienté par les manifestations cliniques et confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine. La prise en charge est pluridisciplinaire faisant intervenir de nombreux spécialistes. Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles parmi lesquels l'hydratation, la transfusion sanguine, l'acide folique, le zinc, le magnésium, l'antibiothérapie mais surtout l'HU qui a permis d'améliorer le confort du malade en réduisant le nombre de complications telles que les CVO, les STA et les anémies.

IV. MÉTHODOLOGIE :

1. Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD). Ce centre est situé sur la colline du Point G en commune III du district de Bamako à 7,8 km du centre-ville. Il a été créé en 2008 et fonctionnel depuis 2010. Le CRLD est un établissement public à caractère scientifique et technologique et une structure de référence en matière de prise en charge de la drépanocytose en Afrique au sub-saharienne. Il est composé de quatre départements :

- Département administratif et de comptabilité ;
- Département de formation et recherche ;
- Département médical ;
- Département de communication.

Les activités du département médical se résument en :

- La prévention des complications de la drépanocytose dans un bâtiment composé de six (6) box de consultation ;
- La prise en charge des complications aiguës des malades drépanocytaires au niveau de l'unité d'hospitalisation du jour avec 26 lits répartis entre quinze (15) salles dont huit (8) réservées aux adultes et sept (7) aux enfants ;
- Les transfusions sanguines programmées au niveau de l'extension de l'unité d'hospitalisation avec six (6) lits ;
- Les activités de biologie de routine dans un laboratoire équipé en automates ;
- Les activités de recherche au niveau de l'unité DATA.

2. Type d'étude et Période d'étude : il s'agissait d'une étude de cohorte avec recueil rétrospectif des données allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2022.

3. Population d'étude :

- Tous les enfants drépanocytaires retenus étaient âgés de 2 à 15 ans suivis au CRLD.
- **Critères d'inclusion :**
 - Les enfants drépanocytaires âgés de 2 à 15 ans qui ont présenté des CVO à répétition ou des STA itératifs ou des anémies répétitives et ayant bénéficié d'un traitement par HU avec un dossier médicale complet.
- **Critères de non inclusion :**
 - Les enfants qui étaient âgés de moins de 2 ans ou de plus de 15 ans ;
 - Les enfants drépanocytaires âgés de 2 à 15 ans qui ont présenté des CVO itératives, des STA et des anémies à répétition mais non mis sous HU.

4. Variables d'étude :

Les paramètres étudiés étaient :

➤ **Les données sociodémographiques :**

- Age exprimé en nombre d'années ;
- Sexe, soit masculin ou féminin ;
- Résidence habituelle des parents de l'enfant.

➤ **Les données cliniques :**

- Nombre de consultations pour complication aiguë ;
- Nombre d'hospitalisations avec précision du motif.

➤ **Les données para cliniques :**

- Phénotype érythrocytaire (SS, SC, Sβ° thal ou Sβ+ thal) ;
- Hémogramme au début du traitement, à 6 mois et à 12 mois avec précision du :
 - Taux d'hémoglobine (Hb) exprimé en gramme/décilitre ;
 - Volume globulaire moyen (VGM) en femtolitre ;
 - Nombre de leucocytes ou globules blancs (GB) en nombre d'éléments par millimètre cube (nombre/mm³) ;
 - Nombre de plaquettes en nombre d'éléments par millimètre cube (nombre/mm³).

➤ **Les données thérapeutiques :**

➤ HU avec précision de la date d'instauration du traitement, de la posologie du produit et ses éventuels effets indésirables signalés.

➤ **L'évolution de la maladie sous traitement :**

▪ **Sur le plan clinique :**

- Réduction du nombre de CVO ;
- Réduction du nombre de STA ;
- Réduction des anémies à répétition ;
- Réduction du nombre d'hospitalisations.

5- Définitions opérationnelles :

- CVO_1 : Nombre moyen de consultations pour CVO durant un an avant la mise sous HU.
- CVO_6 : Nombre moyen de consultations pour CVO six mois après la mise sous HU.
- CVO_12 : Nombre moyen de consultations pour CVO douze mois après la mise sous HU.
- CVO_H1 : Nombre moyen d'hospitalisations pour CVO durant un an avant la mise sous HU.
- CVO_H6 : Nombre moyen d'hospitalisations pour CVO six mois après la mise sous HU.

- CVO_H12 : Nombre moyen d'hospitalisations pour CVO douze mois après la mise sous HU.
- STA_H1 : Nombre moyen d'hospitalisations pour STA durant un an avant la mise sous HU.
- STA_H6 : Nombre moyen d'hospitalisations pour STA six mois après la mise sous HU.
- STA_H12 : Nombre d'hospitalisations pour STA douze mois après la mise sous HU.
- Anémie aigue_1 : Nombre moyen de consultations pour Anémie aigue durant un an avant la mise sous HU.
- Anémie aigue_6 : Nombre moyen de consultations pour Anémie aigue six mois après la mise sous HU.
- Anémie aigue_12 : Nombre moyen de consultations pour Anémie aigue douze mois après la mise sous HU.
- Anémie aigue_H1 : Nombre moyen d'hospitalisations pour anémie durant un an avant la mise sous HU.
- Anémie aigue_H6 : Nombre moyen d'hospitalisations pour anémie six mois après la mise sous HU.
- Anémie_H12 : Nombre moyen d'hospitalisations pour anémie douze mois après la mise sous HU.
- Hb_1 : Moyenne du taux d'Hb pendant un an avant la mise sous HU.
- VGM_1 : Moyenne du VGM pendant un an avant la mise sous HU.
- GB_1 : Moyenne du nombre de GB pendant un an avant la mise sous HU.
- PLA_1 : Moyenne du nombre de paquettes pendant un an avant la mise sous HU.
- Hb_6 : Moyenne du taux d'Hb six mois après la mise sous HU.
- VGM_6 : Moyenne du VGM six mois après avant la mise sous HU.
- GB_6 : Moyenne du nombre de GB six mois après la mise sous HU.
- PLA_6 : Moyenne du nombre de paquettes six mois après la mise sous HU.
- Hb_12 : Moyenne du taux d'Hb douze mois après la mise sous HU.
- VGM_12 : Moyenne du VGM douze mois après avant la mise sous HU.
- GB_12 : Moyenne du nombre de GB douze mois après la mise sous HU.
- PLA_12 : Moyenne du nombre de paquettes douze mois après la mise sous HU.

6- **Recueil des données :**

Les données ont été collectées pour chaque enfant sur une fiche d'enquête individuelle à partir de son dossier clinique du CRLD avant d'être enregistrées sur le logiciel REDcap. Elles ont été recueillies sur le plan clinique et biologique à l'instauration du traitement, à six mois après

le début du traitement et à douze mois. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et graphiques.

7- Analyse des données :

L'analyse des données a été faite à l'aide de logiciel R Studio version 4.3.1.

Les variables qualitatives étaient exprimées en nombre et en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne et en écart type.

Le test paramétrique de student pour série appariée a été réalisé pour les analyses bivariées si les conditions d'applications sont respectées sinon nous avons appliqué le test non paramétrique correspondant (test de wilcoxon pour série appariée) et un p value inférieur à 0,05 était considéré comme significatif.

8- Aspects éthiques :

Le recueil des données a été fait sous anonymat sans l'identité des patients. L'exploitation des dossiers du service a nécessité l'accord de la direction du CRLD.

9- Protocole de traitement par hydroxyurée au CRLD :

Une fois l'indication définie, le patient et/ou sa famille sont informés sur le médicament.

L'hydroxyurée est donnée à la dose initiale de 15 mg/kg de poids. Cette dose est maintenue, diminuée ou augmentée jusqu'à 30 mg/kg en fonction de l'efficacité du médicament et de sa tolérance clinique et biologique.

Un suivi médical avec une consultation une fois par semaine pendant un mois et puis une fois par mois pendant trois mois ensuite la consultation de routine. Au cours du suivi, les paramètres cliniques tels que les effets secondaires du produit (céphalées, vomissements, hyperpigmentation, éruption cutanée, rash cutané, ulcère de jambe et vertiges) sont recherchés lors des visites de consultation au Centre. Sur le plan biologique, l'hémogramme est réalisé à chaque consultation à la recherche de la myélotoxicité de l'HU à savoir l'anémie, la leucopénie ou la thrombopénie.

RÉSULTATS

V. RESULTATS GLOBAUX :

Notre étude a porté sur 41 enfants drépanocytaires suivis au CRLD et ayant présenté des CVO itératives, des STA récidivants et des anémies aiguës à répétition et mis sous HU.

1. Données socio-démographiques :

a. Age :

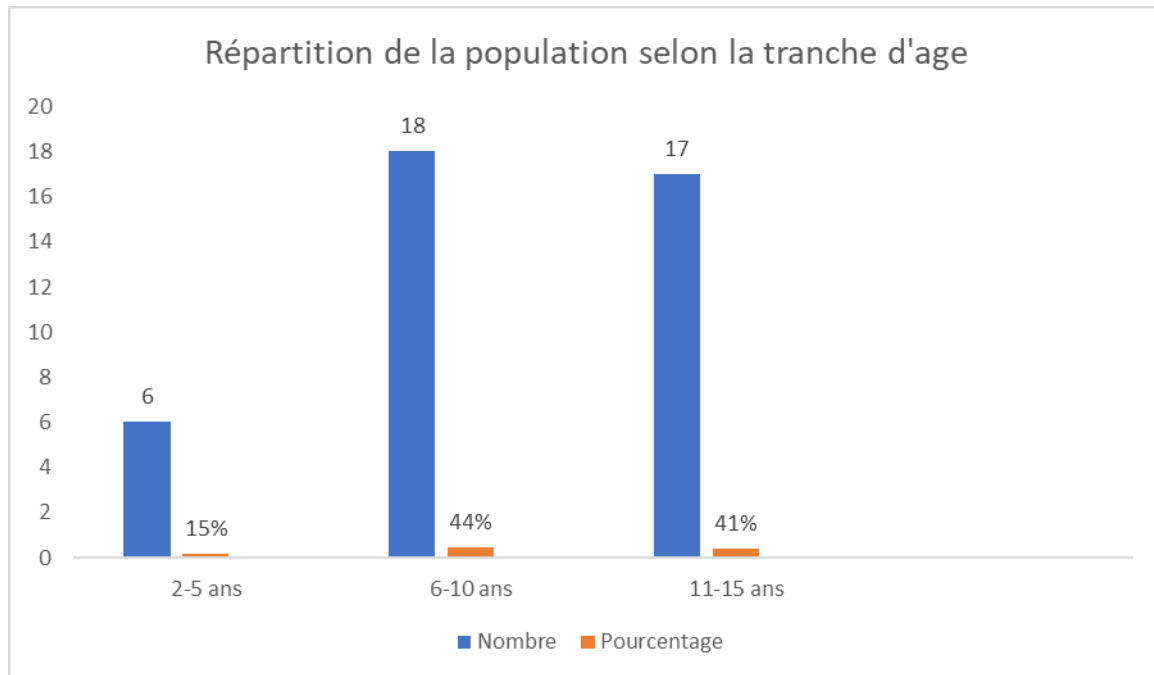


Figure 6 : Répartition de la population en fonction de la tranche d'âge.

La majorité des patients de notre étude se trouvaient dans la tranche d'âge 5-10 ans soit 44%.

b. Sexe :

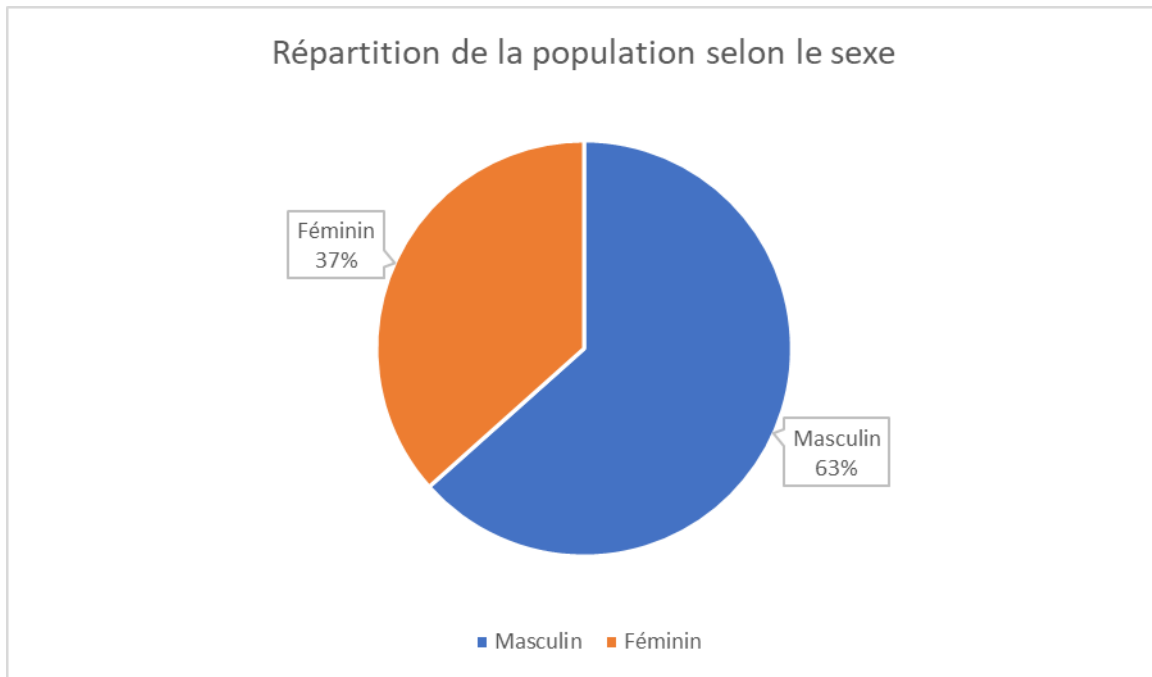


Figure 7 : Répartition des malades en fonction du sexe

La majorité des malades de cette étude étaient de sexe masculin soit 63%.

c. Résidence :

Tableau I : Répartition de la population selon la résidence des parents

Résidence	Nombre	Pourcentage
Bamako	34	83
Hors Bamako	6	15
Guinée Conakry	1	2
Total	41	100

Trente-quatre (38) patients de notre étude soit 83% résidaient à Bamako chez leurs parents.

2. Données biologiques (phénotype érythrocytaire) :

Tableau II: Répartition de la population selon le phénotype érythrocytaire

Phénotype érythrocytaire	Nombre	Pourcentage
SS	40	98%
Sβ° Thal	1	2%
Total général	41	100%

Quarante (40) malades soit 98% des patients de notre étude étaient de phénotype SS.

3. Traitement par HU :

3.1. Indication d'HU :

Tableau III: Répartition de la population selon les indications de l'HU

Indications HU	Nombre	Pourcentage
CVO	22	53,66
Anémie	12	29,27
STA	7	17,07
Total	41	100

La majorité (53,66%) des patients ont été mis sous HU pour CVO.

3.2. Dose d'HU :

Tableau IV: Répartition des malades selon la 1^{ère} dose d'HU reçue

Dose HU (mg/kg de poids)	Nombre	Pourcentage
15	38	92,2
17	1	2,6
20	1	2,6
30	1	2,6
Total	41	100

Trente-huit (38) patients soit 92% avaient reçu une dose initiale de 15 mg/kg de poids d'HU au début du traitement.

3.3. Effets secondaires d'HU dans les dossiers médicaux :

Tableau V: Répartition des patients selon les effets secondaires signalés ou non dans les dossiers médicaux

Effets secondaires HU	Nombre	Pourcentage
Non signalés dans le dossier	34	83
Signalés dans le dossier	7	17
Total	41	100

Les effets indésirables ont été renseignés chez sept patients soit 17% des cas.

4- Etudes analytiques :

4.1- Nombre moyen de consultations pour CVO à 6 mois :

Tableau VI : Répartition de la population selon le nombre moyen de consultations pour CVO à 6 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
CVO_1	2.171	1.412	<0,001
CVO_6	0.341	0.617	

Nous avons constaté une diminution statistiquement significative du nombre moyen de consultations pour CVO à 6 mois ($P < 0,001$).

4.2- Nombre moyen de consultations pour CVO à 12 mois :

Tableau VII: Répartition de la population selon le nombre moyen de consultations pour CVO à 12 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
CVO_1	2.171	1.412	<0,001
CVO_12	0.659	0.938	

Nous avons constaté une diminution statistiquement significative du nombre moyen de consultations pour CVO à 12 mois ($P < 0,001$).

4.3- Nombre moyen d'hospitalisations pour CVO à 6 mois :

Tableau VIII : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour CVO à 6 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
CVO_H1	1.659	1.196	<0,001
CVO_H6	0.171	0.381	

Nous avons remarqué une réduction significative ($P < 0,001$) du nombre moyen d'hospitalisations pour CVO à 6 mois.

4.4- Nombre moyen d'hospitalisations pour CVO à 12 mois :

Tableau IX : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour CVO à 12 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
CVO_H1	2.171	1.412	<0,001
CVO_H12	0.341	0.617	

Une réduction significative ($P < 0,001$) du nombre moyen d'hospitalisations pour CVO à 12 mois a été remarquée.

4.7- Nombre moyen d'hospitalisations pour STA à 6 mois :

Tableau X : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour STA à 6 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
STA_H1	0.4390	0.976	0,006
STA_H6	0.0488	0.218	

Il y'avait une réduction significative du nombre moyen d'hospitalisations pour STA à 6 mois ($P = 0,006$).

4.8- Nombre moyen d'hospitalisations pour STA à 12 mois :

Tableau XI: Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour STA à 12 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
STA_H1	0.4390	0.976	0,012
STA_H12	0.0732	0.264	

Il y'avait une réduction significative du nombre moyen d'hospitalisations pour STA à 12 mois (P = 0,012).

4.9- Nombre moyen de consultations pour anémie aigue à 6 mois :

Tableau XII : Répartition de la population selon le nombre moyen de consultations pour anémie aigue à 6 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
Anémie aigue_1	1.317	1.386	<0,001
Anémie aigue_6	0.146	0.358	

Nous avons constaté une réduction significative du nombre moyen de consultations pour anémie aigue à 6 mois (P = 0,005).

4.10- Nombre moyen de consultations pour anémie aigue à 12 mois :

Tableau XIII : Répartition de la population selon le nombre moyen de consultations pour anémie aigue à 12 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
Anémie aigue _1	1.317	1.386	<0,001
Anémie aigue_12	0.195	0.459	

Nous avons constaté une réduction significative du nombre moyen de consultations pour anémie aigue à 12 mois (P < 0,001).

4.11- Nombre moyen d'hospitalisations pour anémie aiguë à 6 mois :

Tableau XIV: Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour anémie aiguë à 6 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
Anémie aiguë_H1	0.4878	0.870	0,005
Anémie aiguë_H6	0.0732	0.264	

Nous avons retrouvé une réduction statistiquement significative du nombre moyen d'hospitalisations pour anémie aiguë à 6 mois (P = 0,005).

4.12- Nombre moyen d'hospitalisations pour anémie aiguë à 12 mois :

Tableau XV : Répartition de la population selon le nombre moyen d'hospitalisations pour anémie aiguë à 12 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
Anémie aiguë _H1	0.4878	0.870	0,004
Anémie aiguë _H12	0.0488	0.218	

Nous avons constaté une réduction statistiquement significative du nombre moyen d'hospitalisations pour anémie aiguë à 12 mois (P = 0,004).

4.13- Moyenne des paramètres de l'hémogramme à 6 mois du début du traitement par HU :

Tableau XVI: Répartition des malades en fonction de l'évolution de la moyenne des paramètres de l'hémogramme à 6 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
Hb_1	7.69	1.54	0,013
Hb_6	8.17	1.52	
VGM_1	85.8	6.20	< 0,001
VGM_6	93.2	8.79	
GB_1	13699	4826	0,017
GB_6	11781	4053	
PLA_1	519976	218976	0,004
PLA_6	427000	149658	

Nous constatons une augmentation significative de la moyenne du VGM ($P < 0,001$) et du taux d'hémoglobine ($P = 0,013$) et une diminution significative du nombre moyen de leucocytes ($P = 0,017$) et des plaquettes ($P = 0,004$).

4.14- Moyenne des paramètres de l'hémogramme à 12 mois.

Tableau XVII: Répartition des patients selon l'évolution de la moyenne des paramètres de l'hémogramme à 12 mois.

	Moyenne	Ecart-type	P
Hb_1	7.69	1.54	0,037
Hb_12	8.15	1.49	
VGM_1	85.8	6.20	0,001
VGM_12	94.3	10.18	
GB_1	13699	4826	0,019
GB_12	12033	4918	
PLA_1	519976	218976	0,348
PLA_12	483000	202196	

Nous constatons une augmentation significative du VGM ($P < 0,001$) et du taux d'hémoglobine ($P = 0,037$) et une réduction significative du nombre de leucocytes ($P = 0,019$).

5- Devenir des patients :

Tous les patients inclus dans l'étude étaient vivants et en cours de suivi.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

La drépanocytose est une pathologie chronique dont l'évolution est marquée par l'apparition de complications aiguës telles que les CVO, les STA et les anémies aiguës qui sont fréquemment des motifs de consultations et d'hospitalisations. Des essais cliniques dans le monde ont permis de mettre en évidence des effets cliniques et biologiques bénéfiques de l'HU dans la prise en charge de ces complications [8,11].

Cette étude se justifie au CRLD au sein duquel des patients présentant ces complications ont été mis sous ce produit et suivis depuis sa création en 2010. C'est dans ce cadre que nous avons entrepris cette étude afin de déterminer l'impact de cette molécule dans la prise en charge de ces malades.

1. Limites du travail :

Durant notre étude, nous avons été confrontés à des difficultés telles que :

- Le caractère rétrospectif de l'étude faisant intervenir un biais en rapport avec la qualité de l'information disponible, certaines informations manquantes dans les dossiers médicaux ;
- La recherche des effets secondaires de l'HU non signalée systématiquement dans certains dossiers médicaux ;
- La réalisation de l'électrophorèse de l'Hb (pour évaluer l'évolution de la synthèse de l'HbF stimulée par l'HU) n'étaient pas été faite systématiquement chez la majorité des patients lors de l'étude.

2. Données socio-démographiques :

a. Age :

L'analyse des données nous montre que la majorité de nos patients (44%) étaient dans la tranche d'âge 6-10 ans. L'âge moyen était de 9,12 ans \pm écart type 3,87 ans. Notre résultat est proche de ceux de Mabilia-Babela et al [34], de Diop et al. [35] en Guinée et de Mvalo et al. [36] Malawi avec des moyennes respectives de 7,4 \pm 3,7 ans, 9 ans 8 mois et 8,4 ans.

b. Sexe :

Une prédominance masculine (26 patients) soit 63% était constatée avec une sex-ratio à H/F : 1,73. Ce résultat est concordant avec celui de Diop et al. [35] qui ont trouvé une prédominance masculine avec 54,28% et 45,72% pour le sexe féminin soit une sex-ratio H/F : 1,18, mais différent de celui de Banza et al. [37] et de Jain 2012 [38] en Inde qui avaient eu une légère prédominance féminine avec respectivement 51,9% et 53%. Ces prédominances pourraient être de simples constats, la transmission de la drépanocytose n'étant pas lieu au sexe.

c. **Résidence principale :**

Trente-quatre (34) malades de l'étude soit 83% résidaient à Bamako. Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que le CRLD se trouve à Bamako et plus facilement accessible aux malades.

3. **Données biologiques :**

Phénotype érythrocytaire :

Tous les malades de l'étude avaient la forme hémolytique et parmi ceux-ci, 40 soit 97% étaient de phénotype SS. Cette prédominance de la forme SS était pratiquement retrouvée dans la plupart des études évaluant l'impact de l'HU sur les complications aiguës comme les CVO, les STA et les anémies [34, 39].

4. **Données sur l'HU :**

a. **Indications :**

Dans notre étude, l'HU a été prescrit pour une CVO itérative chez vingt-deux (22) enfants soit (53,6%), une anémie à répétition chez douze (12) soit 29,2% et un STA chez sept (7) soit 17,0%. Nos résultats sont proches de ceux de Diop et al. [35] qui avaient eu une prédominance des CVO (71,43%), suivies d'anémies (34,28%) et de STA (25,71%). Ils sont différents de ceux de Mabilia-Babela et al. [33] chez qui l'indication prédominante était les anémies (57,9%), suivies de crises neurologiques (17,8%), de crises hyperalgiques (15,9%), de priapisme (3,7%) et de STA (1,9%). Cette différence serait liée à la fréquence élevée des cas d'anémies chez les patients drépanocytaires dans leur étude probablement en raison de la rupture fréquente en produit sanguin et du caractère non phénotypé des produits sanguins.

b. **Dose initiale d'HU :**

Trente-huit (38) patients (soit 92% de l'effectif) de notre étude ont débuté le traitement par l'HU à la dose de 15 mg/kg contrairement à celles de Ferster et al. [40] en Belgique, Mabilia-Babela et al. [34] au Congo Brazzaville et Singh et al. [41] qui ont toutes utilisé 20 mg/kg de poids d'HU mais également celle de Mvalo et al. [36] qui ont utilisé 9,98 mg/kg de poids. Cette différence de dose initiale d'HU s'expliquerait au Congo par la crainte de la gestion de la dose maximale tolérée. Les équipes de Mvalo, Singh et Ferster n'ont pas donné d'explication par rapport à leur dose initiale.

A noter que les trois autres patients de l'étude ont commencé avec respectivement une dose de 17 mg/kg, 20 mg/kg et 30 mg/kg de poids.

c. **Modification de dose d'HU :**

Dans notre étude, nous n'avons pas noté de modification de dose d'HU dans les dossiers médicaux durant le suivi des enfants.

d. **Effets secondaires :**

La recherche des effets secondaires a été signalée dans le dossier de sept patients soit 17%. Aucun effet secondaire n'a été trouvé chez ces malades. Ce constat est différent de celui de Mabilia-Babela et al. [34] qui ont noté des cas de vomissements, de céphalées, de thrombopénie et de neutropénie mineure. Cette différence pourrait être en rapport avec la petite taille de notre échantillon (quarante-un) et surtout le nombre très réduit de patients chez qui la recherche des effets secondaires de l'HU était notifiée est signalée dans nos dossiers médicaux.

5-Données évolutives (clinique et biologique) :

a. **Evolution clinique :**

➤ **A 6 mois :**

▪ **CVO :**

Nous avons constaté une diminution statistiquement significative du nombre de consultations et d'hospitalisations avec respectivement des moyennes qui étaient passées de 2.171 avant HU à 0.341 six mois après pour la consultation ($P < 0,001$) et de 1,659 avant HU à 0.171 six mois après pour les hospitalisations ($P < 0,001$). Ce résultat est comparable à celui Mvalo et al. [36].

▪ **STA :**

Le nombre d'hospitalisations pour STA (complication grave avec risque élevé de mortalité) était passé d'une moyenne de 0.4390 avant HU à 0.0488 après six mois ($P = 0,006$). Nous n'avons pas trouvé de données dans nos références bibliographiques à six mois mais notre résultat est inférieur, au-delà de six mois, à ceux de Mabilia-Babela et al [34] et Mellouli et al. [39] n'ayant pas eu de récurrence de STA n'ont pas fait d'hospitalisations pour cette complication deux ans après la mise des patients sous HU. Cette différence serait en rapport probablement avec la dose initiale d'HU.

▪ **Anémies aiguës :**

Les anémies aiguës constituent une complication aigüe fréquente dans la population drépanocytaire homozygote. Durant notre étude, le nombre moyen de consultations et d'hospitalisations était passé de 1.317 à 0.146 après six mois pour les consultations ($P < 0,001$) et de 0.4878 avant HU à 0.0732 après six mois ($P = 0,005$) pour les hospitalisations. Ce constat était également fait par de Mvalo et al [36].

➤ **A 12 mois :**

Les tendances observées à six mois s'étaient confirmées à douze mois avec une réduction continue et significative du nombre de CVO ($P < 0,001$), de STA ($P = 0,012$) et d'anémie aigüe ($P < 0,001$). Ce constat est proche de ceux de Singh et al [41], Tshilolo et al [42], al Sabbah et al. [43] et Jain 2012 [38] après dix-huit mois sous HU.

Cette réduction du nombre de consultations et d'hospitalisations pour CVO et STA à six (6) mois et à douze (12) mois seraient liées à la diminution du nombre des GB, des plaquettes voire des PNN, des phénomènes inflammatoires, d'adhérence cellulaire à la paroi vasculaire mais aussi de l'augmentation de l'HbF qui n'ont pu être évaluées faute de données. La baisse du nombre de consultations et d'hospitalisations pour anémie à six (6) mois et à douze (12) mois serait en rapport avec l'augmentation du taux d'Hb.

b. Evolution biologique :

L'évaluation a porté essentiellement sur les paramètres de l'hémogramme. L'évaluation du taux d'HbF à l'électrophorèse de l'Hb n'a pu être faite faute de données.

➤ **Taux d'Hb :**

Nous avons constaté une augmentation significative du taux d'Hb passant en moyenne de 7.69 g/dl à 8.17 g/dl (P = 0,013) à six mois puis à 8.15g/dl (P = 0,037) à douze mois. Cette augmentation d'Hb a été rapportée par différents auteurs en Afrique et en Asie : Mvallo et al [36], Tshilolo et al [42] al Sabbah et al. [43]. Cette augmentation du taux d'Hb pourrait expliquer la diminution du nombre de consultations et d'hospitalisations pour anémie aiguë.

➤ **VGM :**

Une augmentation du VGM a été observée chez les patients avec une moyenne qui est passée de 85,8.fL avant HU à 93,2 fL à six mois (P <0,001) et à 94.3 fL à douze mois (P = 0,001). Cette augmentation du VGM est un élément parfois de l'observance du traitement. Ce constat a été rapporté par Mvallo et al. [36], Tshilolo et al. [42] et al Sabbah et al. [43].

➤ **Nombre de GB :**

Une diminution significative du nombre de GB a été constatée chez les malades inclus dans l'étude. Ce nombre était passé en moyenne de 13 699/mm³ avant HU à respectivement 11 781/mm³ à six mois (P = 0,017) et 12033/mm³ à douze mois (P = 0,019). Ces résultats sont assez comparables à ceux rapportés par Mvallo et al. [36], Tshilolo et al. [42] et al Sabbah et al. [43]. Les GB et en particulier les PNN ont été impliqués dans les phénomènes vaso-occlusifs. Leur diminution pourrait être à l'origine de la diminution du nombre de CVO et de STA.

➤ **Nombre de plaquettes :**

Le nombre moyen de plaquettes est passé de 519976/mm³ avant HU à 427000/mm³ (P = 0,004) à six mois et à 483000/mm³ à douze mois (P = 0,348). Mvallo et al. [36], Tshilolo et al. [42] et al Sabbah et al. [43] ont rapporté les mêmes constats.

Toutes les études des publications de l'étude Cochrane [38] ont montré une augmentation du taux d'Hb et du VGM et une diminution du nombre de CVO et des STA après plus d'un an sous HU.

6. Devenir des malades :

Dans notre étude, nous n'avons pas enregistré de décès parmi nos patients. Nous n'avons pas réalisé de comparaison avec la population drépanocytaire n'ayant pas été soumis à ce traitement.

CONCLUSION

CONCLUSION :

Nous avons réalisé une étude cohorte s'étalant du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2022 chez des enfants drépanocytaires de 2 à 15 ans ayant présenté des CVO itératives, des STA répétitifs et des anémies aiguës à répétition et traités par HU au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose. Elle a concerné quarante-un (41) enfants drépanocytaires parmi lesquels vingt-deux (22) ont été mis sous HU pour CVO itérative, douze (12) pour anémies aiguës répétitives et sept (7) pour syndromes thoraciques aigus à répétition. Il ressort de cette étude que la majorité des enfants étaient de phénotype SS (98%), le sexe masculin était prédominant (63%) avec un sexe ratio F/H : 0,57, la tranche d'âge la plus représentée était 6-10 ans (44%) et Bamako constituait la résidence de la plupart des malades (83%). L'HU a permis de réduire de façon significative certaines complications aiguës (CVO, STA et anémies aiguës) chez les enfants drépanocytaires soumis à ce traitement. Une meilleure organisation du recueil des données et du suivi des patients permettra de mieux analyser l'impact de cette molécule sur leur évolution clinique et biologique.

RECOMMANDATIONS

RECOMMANDATIONS :

Aux autorités :

- Rendre disponible de façon permanente l'HU à la pharmacie du CRLD.

A l'administration du CRLD :

- Elaborer et rendre disponible un programme de suivi des malades sous HU ;
- Veiller au respect des modalités de prescription de l'HU (dose de début, augmentation ou diminution de dose mais également dose maximale à ne pas dépasser) ;
- Renforcer le suivi des enfants drépanocytaires sous HU ;
- Améliorer le système d'archivage des dossiers médicaux ;
- Rendre systématique la réalisation de l'électrophorèse de l'Hb dans le suivi des enfants drépanocytaires sous HU.

Aux prestataires :

- Respecter les modalités de prescription de l'HU (dose de début, augmentation ou diminution de dose mais également dose maximale à ne pas dépasser) ;
- Rechercher systématiquement les effets secondaires de l'HU et les signaler dans les dossiers médicaux lors du suivi des malades ;
- Renseigner correctement les dossiers médicaux ;
- Sensibiliser les patients pour le respect du calendrier de suivi.

Aux malades :

- Respecter le programme de consultation de suivi ;
- Prendre correctement et régulièrement l'HU conformément à la prescription médicale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. C Arnal, R Girot. Drépanocytose chez l'adulte. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-006-D-16. 2002. p. 15 p.
2. Diagne I., Diop S., Diallo D.A., Dembele A.k., Toure B.A., Kafanddo E., Somda P. K., N'Diaye A., Adehossi E., Rakoto Alson O., Randriamandrato T., Diop S., Deme-Ly I., Seck M., Djigo D. Guide de prise en charge : la drépanocytose en Afrique/avec l'appui de la principauté de Monaco. 2018, 64p.
3. Odièvre MH, Quinet B. Drépanocytose chez l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. 2023 ; 36 (5) : 193-212.
4. Organisation Mondiale de la Santé. Drépanocytose. Rapport du Secrétariat 59^{ème} Assemblée Mondiale de la Santé. 2006, 6p.
5. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 2017 ; 376 (16) : 1561-73.
6. I Teguede, B Touré, Y Traore, A Sissoko, N Mounkoro. Prise en charge de l'association drépanocytose et grossesse en Afrique : expérience malienne et revue de la littérature. *CNGOF*. 2012 : 1 - 50.
7. A.K. Dembele. Vasculopathie et inflammation dans la drépanocytose : i) étude des déterminants de la vasculopathie chronique en Afrique sub-saharienne : ii) dynamique inflammatoire des polynucléaires neutrophiles sous thérapeutiques transfusionnelles au sein d'une cohorte française. Thèse PhD Université Paris Cité, France ; 2020 : 1 - 168.
8. Herrick CJ. The Evolution of Intelligence and Its Organs. *Science*. 1910 ; 31 (784) : 7-18.
9. Emmel VE. Observations Regarding the Erythrocytic Origin of Blood Platelets. *J Med Res*. 1917 ; 37 (1) : 67-74.1.
10. Hahn EaEG. Sickle cell anemia : report of a case improved by splenectomy ; experimental study of sickle cell formation. *Arch Intern Med*. 1927 ; 39 : 233-57.
11. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease. *Science*. 1949 ; 110 (2865) : 543-8.
12. Ingram VM. A Specific Chemical Difference Between the Globins of Normal Human and Sickle-Cell Anæmia Hæmoglobin. *Nature*. 1956 ; 178 (4537) : 792-4.

13. Ingram VM. Gene Mutations in Human Hæmoglobin : the Chemical Difference Between Normal and Sickle Cell Hæmoglobin. *Nature*. 1957 ; 180 (4581) : 326-8.
14. Ingram VM. Abnormal human haemoglobins. *Biochim Biophys Acta*. 1958 ; 28 : 539-45.
15. Ingram VM. Abnormal human haemoglobins. III the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobins. *Biochim Biophys Acta*. 1959 ; 36 (2) : 402-11.
16. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1986 ; 314 (25) : 1593-9.
17. 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. *N Engl J Med*. 1995 ; 332 (20) : 1317-22.
18. Labie D, Elion J. La drépanocytose : problème de l'Afrique. *Med Trop*. 2010 ; 70 : 449-53.
19. Cissé OA, Durand-Zaleski I, Pirenne F, Chillotti L, Bénard S, Galactéros F. Épidémiologie et fardeau de la drépanocytose en France : analyse en vie réelle des données de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). *Rev Médecine Interne*. 2022 ; 43 : A444-5.
20. Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France : A descriptive study based on a French nationwide claim database. Wonkam A, éditeur. *PLOS ONE*. 2021 ; 16 (7).
21. Elion J, Laurance S, Lapoumèroulie C. Physiopathologie de la drépanocytose. *Med Trop*. 2010 ; 70 (5-6) : 454-8.
22. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil JA, Bartolucci P, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev Médecine Interne*. 2015 ; 36 (5) : 5S3-84.
23. Ballas SK. Sickle cell pain. In : Progress in pain research and management. *Seattle IASP Press*. 1998 ; 2 (11). 733–737.
24. 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 (2) : 776-83.

25. Vichinski EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000 ; 1855-65.
26. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al. A Comparison of Conservative and Aggressive Transfusion Regimens in the Perioperative Management of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 1995 ; 333 (4) : 206-14.
27. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1997 ; 89 (5) : 1787-92.
28. Khalid Serraj, Mustapha Mecili, Brahim Housni, Emmanuel Andrès. Complications aiguës de la drépanocytose de l'adulte : de la physiopathologie au traitement. *Médecine thérapeutique.* 2012 ; 18 (4) : 239-50.
29. Haute Autorité de santé. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare (PNDS). 2010, 76p.
30. Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HHK, Abas AB, Vance LD, et al. Folate supplementation in people with sickle cell disease. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 16 mars 2018 [consulté 29 février 2024] ; 2021(4). Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011130.pub3>.
31. Letvin NL, Linch DC, Beardsley GP, McIntyre KW, Nathan DG. Augmentation of Fetal-Hemoglobin Production in Anemic Monkeys by Hydroxyurea. *N Engl J Med.* 1984 ; 310 (14) : 869-73.
32. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest.* 1984 ; 74 (2) : 652-6.
33. Ferster A, Vermylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia : a pediatric clinical trial. *Blood.* 1996 ; 88 (6) : 1960-4.
34. Mabilia-Babela J. Le devenir des enfants atteints de drépanocytose homozygote traités par hydroxyurée à Brazzaville (Congo). *Bull Société Pathol Exot.* 2019 ; 112 (4) : 206-12.

35. Diop Mamadou Moustapha , Camara Emmanuel, Barry Ibrahima Koolo, Barry Aissata, Doukoure Mamadou, Aliou, Barry Mamadou Ciré, et al. Profil Clinique et Biologique des Drépanocytaires sous Hydroxyurée au Service de Pédiatrie de l'Hôpital National Donka (Conakry). *Health Sci Dis.* 2020 ; 75-7.
36. Mvalo T, Topazian HM, Kamthunzi P, Chen JS, Kambalame I, Mafunga P, et al. Real-world experience using hydroxyurea in children with sickle cell disease in Lilongwe, Malawi. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 ; 66 (11).
37. Banza MI, Mulefu JP, Lire LI, Ben YT, Tshiamala IB, Paul VD. Pathologies digestives associées à la drépanocytose à Lubumbashi : aspects épidémiologiques et cliniques. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2019 [consulté 10 mars 2024] ; 33. Disponible sur : <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/33/253/full/>.
38. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 20 avr 2017 [consulté 18 mars 2024] ; 2017 (4). Disponible sur : <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002202.pub2>.
39. Mellouli F, Bejaoui M. L'utilisation de l'hydroxyurée dans les formes sévères de la drépanocytose : étude de 47 cas pédiatriques tunisiens. *Arch Pédiatrie.* 2008 ; 15 (1) : 24-8.
40. Alina Ferster, Parvine Tahriri, Christiane Vermynen, Genevieve Sturbois, Francis Corazza, Pierre Fondu, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood.* 2001 ; 97 (11) : 3628-32.
41. Singh H, Dulhani N, Kumar BN, Singh P, Tiwari P. Effective control of sickle cell disease with hydroxyurea therapy. *Indian J Pharmacol.* 2010 ; 42 (1) : 32-5.
42. Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A, et al. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2019 ; 380 (2) : 121-31.
43. Al Sabbah MA, Radaideh M, Saleh SM, Al-Doory SA, Abdalqader AM, Mir FF, et al. Is Hydroxyurea Treatment Changing the Life of Children with Sickle Cell Disease. *Dubai Med J.* 2023 ; 6 (4) : 301-5.

ANNEXES

ANNEXES

Fiche d'enquête :

N° de dossier / _____ /

1. Caractéristiques sociodémographiques :

- Age : / ____ / ans ;
- Sexe : M / ____ /, F / ____ / ;
- Résidence principale : Bamako / ____ /, Hors Bamako / ____ /, Autre / ____ /.

2. Profil clinique, biologique et thérapeutique :

➤ Clinique initial :

- Nombre de consultation pour complication aiguë / an : / ____ /
CVO / ____ /, STA / ____ /, Anémie aiguë / ____ / ;
- Nombre d'hospitalisation / an : / ____ / ;
- CVO / ____ /, STA / ____ /, Anémie aiguë / ____ /.

➤ Biologie :

- **Phénotype érythrocytaire** : / ____ / ;
- **Hémogramme initial : Date** / ____ / ____ / ____ /
 - Hb (g/dl) : / ____ /, VGM (Um³) : / ____ /, GB (/mm³) : / ____ /,
PLA (/mm³) : / ____ /.

➤ Thérapeutique :

- HU : Dose : / ____ /.

3. Indications HU :

- CVO / ____ /, STA / ____ /, Anémie aiguë / ____ /.

4. Profil évolutif :

➤ Evolution sous traitement :

A 6 mois :

- Nombre de consultation pour complication aiguë / ____ / :
CVO / ____ /, STA / ____ /, Anémie aiguë / ____ / ;
- Nombre d'hospitalisation pour complication aiguë : / ____ / ;
CVO / ____ /, STA / ____ /, Anémie aiguë / ____ /.

Hémogramme :

- Hb (g/dl) : / ____ /, VGM (Um³) : / ____ /, GB (/mm³) : / ____ /, PLA (/mm³)
/ ____ /.
- **Décès** Oui / ____ /, Non / ____ /.

A 12 mois :

- Nombre de consultation pour complication aiguë : / ____ /

CVO /___/, STA /___/, Anémie aiguë /___/ ;

- Nombre d'hospitalisation pour complication aiguë : /___/ ;

CVO /___/, STA /___/, Anémie aiguë /___/.

Hémogramme :

Hb (g/dl) : /___/, VGM (Um³) : /___/, GB (/mm³) : /___/,

PLA (/mm³) /___/.

- Décès /___/, Non /___/.

5. Effets secondaires : notifiés dans le dossier /___/, non notifiés dans le dossier /___/

A 6 mois :

- Céphalées Oui /___/, Non /___/ ;
- Eruptions cutanées /___/, Non /___/ ;
- Effets tératogènes potentiels /___/, Non /___/ ;
- Hyperpigmentation Oui /___/, Non /___/ ;
- Rash cutané /___/, Non /___/ ;
- Ulcère de jambe /___/, Non /___/ ;
- Vertiges /___/, Non /___/ ;
- Vomissements /___/, Non /___/.

A 12 mois :

- Céphalées Oui /___/, Non /___/ ;
- Eruptions cutanées /___/, Non /___/ ;
- Effets tératogènes potentiels /___/, Non /___/ ;
- Hyperpigmentation Oui /___/, Non /___/ ;
- Rash cutané /___/, Non /___/ ;
- Ulcère de jambe /___/, Non /___/ ;
- Vertiges /___/, Non /___/ ;
- Vomissements /___/, Non /___/.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SAMAKE.

Prénom : Aboubacar.

Pays d'origine : Mali.

Ville de soutenance : Bamako.

Année académique : 2022-2023.

Université : Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako (USTTB).

Faculté : Faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS).

Titre : Place de l'HU dans la prise en charge des crises vaso-occlusives itératives, des syndromes thoraciques aigus récidivants et des anémies aigues à répétition chez l'enfant drépanocytaire au CRLD du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2022.

Secteur d'intérêt : Hématologie Clinique et Santé Publique.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS.

Adresse mail : samakeabouba25@gmail.com

RÉSUMÉ :

Introduction : La drépanocytose est une maladie chronique dont l'évolution est émaillée de nombreuses complications aiguës parmi lesquelles les CVO, premier motif de consultation et d'hospitalisation du patient drépanocytaire, les STA, première cause de mortalité au cours de cette pathologie et les anémies aiguës pouvant rapidement mettre en jeu le pronostic vital. Leur prise en charge, complexe et surtout symptomatique, nécessite plusieurs moyens thérapeutiques tels que les antalgiques, l'hydratation, les transfusions sanguines et l'HU. Plusieurs essais cliniques à travers le monde, ont mis en évidence des avantages cliniques et biologiques de l'utilisation de ce produit chez le patient drépanocytaire. Notre travail avait pour but de déterminer l'impact clinique et biologique de cette molécule dans la prise en charge de ces complications chez les enfants drépanocytaires du CRLD de janvier 2010 à décembre 2022.

Patients et méthodes : Il s'agissait d'une étude de cohorte descriptive avec recueil rétrospectif chez les enfants drépanocytaires ayant présenté des CVO itératives, des STA répétitifs et des anémies à répétition et mis sous HU du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2022.

Résultats : Quarante un (41) patients répondant aux critères d'inclusion ont été retenus. L'âge moyen de cette étude a été 9,12 ans. Le phénotype érythrocytaire SS a représenté 97% des malades de notre étude. La majorité de nos patients drépanocytaires soit 83% résidaient à Bamako. Sur le plan clinique, il a été constaté cliniquement une réduction statistiquement significative du nombre de consultations et d'hospitalisations pour CVO, STA et anémie à six mois et douze mois suite à la prise d'HU. Sur le plan biologique, et précisément à l'hémogramme, une augmentation statistiquement significative du taux d'Hb, du VGM ainsi qu'une réduction du nombre des GB et des plaquettes ont aussi été mises en évidence.

Conclusion : Notre étude nous confirme les données de la littérature concernant l'HU qui occupe une place privilégiée dans la prise en charge des complications aiguës de la drépanocytose.

Mots clés : Drépanocytose, enfants, CVO, STA, anémie aiguë et HU.

Abstract :

Introduction : Sickle cell anemia is a chronic disease whose evolution is punctuated by numerous acute complications including CVO, the primary reason for consultation and hospitalization of sickle cell patients, ATS, the primary cause of mortality during this pathology and anemia. Acute illnesses that can quickly become life-threatening. Their management, complex and above all symptomatic, requires several therapeutic means such as analgesics, hydration, blood transfusions and HU. Several clinical trials around the world have demonstrated clinical and biological advantages of the use of this product in sickle cell patients. Our work aimed to determine the clinical and biological impact of this molecule in the management of these complications in children with sickle cell disease in CRLD from January 2010 to December 2022.

Patients and methods : This was a descriptive cohort study with retrospective collection in children with sickle cell disease who presented with iterative CVO, repetitive ATS and recurrent anemia and placed on HU from January 1, 2010 to December 31, 2022.

Results : Forty-one (41) patients meeting the inclusion criteria were retained. The average age in this study was 9.12 years. The SS erythrocyte phenotype represented 97% of the patients in our study. The majority of our sickle cell patients, 83%, resided in Bamako. Clinically, a statistically significant reduction in the number of consultations and hospitalizations for CVO, STA and anemia was observed at six months and twelve months following the intake of HU. On a biological level, and specifically in the blood count, a statistically significant increase in the Hb level, in VGM as well as a reduction in the number of WBCs and platelets were also demonstrated.

Conclusion : Our study confirms the literature data concerning HU which occupies a privileged place in the management of acute complications of sickle cell anemia.

Key words : Sickle cell disease, children, CVO, ATS, acute anemia and HU.