

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

REPUBLIQUE DU MALI

**UNIVERSITE DE BAMAKO
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ONTO- STOMATOLOGIE**

Un Peuple- Un But- Une Foi



Année Universitaire 2009 – 2010

Thèse N°..... /M

TITRE :

**ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX
CHEZ LES DREPANOCYTAIRES DE 6 MOIS
A 15 ANS SUIVI A BAMAKO CHU GABRIEL
TOURE.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le par

Mr OUATTARA Arouna

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat).

Jury :

Président :	Pr. Abdoulaye Ag RHALY
Membres :	Dr. Amadou TOURE
Codirecteur de thèse :	Dr. Abdoul Aziz DIAKITE
Directeur de thèse :	Pr. Mariam SYLLA

DEDICACES :

A ALLAH

Gloire et pureté à Lui, le Seigneur, le Généreux, le Tout-Miséricordieux, le Très-Miséricordieux, le Créateur et Maître des Univers, le Seul et Unique DIEU digne d'adoration. Il n'est ni force, ni puissance que par DIEU. C'est certes, DIEU qu'Il soit exalter, qui m'a inspiré et aidé à compiler ce travail.

Au Prophète MOHAMED

« Que la paix et la bénédiction soient sur Lui et Sa famille ». Tu es le dernier des Prophètes et Messagers, Notre Souverain, Tes lumières ont rayonné et ont éclairé les êtres humains et ont mis fin à l'ignorance. Par Tes efforts, les piliers de l'unicité et les fondements de la foi se sont bien établis, les vertus et les bonnes mœurs se sont répandues. Nous Te témoignons respect et gratitude.

A ma patrie : le MALI

Nous ne saurions dire à quel point tu as ouvert les portes de la réussite à tous les fils de la nation quelque soit la classe sociale.

Puis ALLAH te bénir et étendre son salut sur tes fils.

A mon père : MAMADOU OUATTARA

Les mots n'expriment pas assez ce que j'éprouve pour votre personne. Vous nous avez inculqué le sens de la responsabilité. Vous nous avez élevé dans la rigueur, dans l'esprit de la réussite. Vos conseils ne m'ont jamais fait défaut. Vous avez appris à mes frères, mes sœurs et moi le sens de l'honneur, de la dignité, de la discipline, de la justice et le respect du prochain.

Puisse ce travail vous apporter la plus grande satisfaction.

Que le Seigneur vous prête longue vie.

A ma mère : SALIMATA CISSE

Mère éducatrice et exemplaire, vous assurez le rôle de mère et de grande mère simultanément, ce travail est le fruit de votre dévotion. Vous nous avez enseigné l'honnêteté et la bonne conduite. Vous avez toujours offert votre tendresse à vos propres enfants et aux enfants d'autrui. Sans vos encouragements, vos prières, vos conseils et bénédictions ce travail ne pourra être réalisé. Les mots me manquent pour vous exprimer mes sentiments.

Je pris le bon DIEU de vous prêter une longue vie et de vous accorder son paradis le plus élevé.

A mes frères et sœurs :

Pour votre soutien sur tous les plans, votre affection et le respect que vous m'avez accordé. A vous mes sentiments les plus profonds et fraternels. En gage

de ma profonde gratitude et affection que resserrent d'avantage nos liens de fraternités. Ce travail est le votre.

A ma femme : KADIATOU TRAORE

Merci de ton encouragement, ta confiance, ton respect et l'amour que tu m'as toujours donné. Ce travail est bien sûr le tien.

Que le seigneur nous accorde son bien qui nous avantagera dans l'islam, en matière de subsistance quotidienne et dans la vie ultime.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements à toutes les personnes de bonne volonté qui de loin ou de près ont contribué à la réalisation de ce travail.

Aux membres de notre famille

Que DIEU consolide notre lien familial. A vous tous ma gratitude et attachement.

A mes tantes et oncles

Merci pour tout ce que vous avez fait et continuent de faire pour moi. Vous avez tous ma sincère reconnaissance et considération.

A mes cousins et cousines

A toute la famille DEMBELE à SIKASSO.

A Feu Oumar DEMBELE

Que le Seigneur, le Tout puissant, le Tout Miséricordieux t'accueille dans sa somptueuse demeure éternelle « le paradis ».

A sa femme Mme DEMBELE Awa TRAORE dite Agnan :

Merci infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi. Je te suis reconnaissant.

A mes amis et frères en islam : Imam Soumaïla BOUBACAR, Moussa KONE, Osman KEITA, Djibrila, Sory Ibrahim TAMBASSI, Lamine SOGOBA, vous êtes des frères modèles. Merci de votre bonne collaboration et fréquentation.

A tous mes enseignants de l'école primaire et de l'école secondaire.

A tout le corps professoral de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Je vous dis tous merci avec le cœur plein de reconnaissance pour votre encadrement et votre amour de la transmission du savoir.

A tout le personnel du service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.

Au Dr KOREISSI Mariam : merci pour ton soutien inconditionnel, tes conseils, ta bonne collaboration et disponibilité pour moi. Trouve ici ma profonde reconnaissance.

Que le Tout Puisant nous guide dans le droit chemin et nous fasse miséricorde.

Aux aînés qui m'ont précédé à l'unité de drépanocytose : Dr DIONE Luther, Dr TRAORE Mamoudou Abdoulaye, Dr TRAORE Mamadou Djigui, Dr SAMATE Sibiry.

Au Dr KEITA Mamadou gynécologue-obstétricien : que DIEU te récompense de la bonne manière pour ce que tu fais.

A toute la première promotion du numerus clausus :

A mes amis, camarades et collaborateurs : particulièrement Idrissa moussa DAO, Lamissa CISSE, Moussa Arouna BAGAYOGO, Almahad TOURE, Badian DEMBELE, Assitan KONE, Mariam KATILE, Badiallo dite Takari, Aïssata dite Nene KONE, Mamadou SANOGO etc.

A tous les médecins CES de la pédiatrie.

A tous mes aînés et cadets de la pédiatrie.

Aux parents et enfants drépanocytaires :

En souvenir des moments de douleur, d'angoisse, de tristesse et de larmes que nous avons passé ensemble.

A ma belle famille : merci de m'avoir accordé votre confiance.

A tous les autres dont les noms n'ont pas été cités.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et président du jury

Professeur Abdoulaye Ag RHALY,

Professeur honoraire de Médecine Interne à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako,

Secrétaire Général permanent du Comité National d'Ethique en Science de la Santé.

Ancien Directeur Général de l'INRSP,

Ancien Secrétaire Général de l'OCCGE.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre grande culture scientifique, vos qualités pédagogiques, votre amour du travail bien fait, expliquent l'estime que Vous portent tous les étudiants de la faculté.

Veillez accepter cher Maître, l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Membre du jury : Dr Amadou TOURE

- Neuropédiatre

- Praticien hospitalier

Cher maître, nous sommes très fiers et ravis de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre simplicité et votre amour du travail bien fait ont forgé l'estime et l'admiration de tous. Nous avons trouvé en vous certes un maître mais aussi un grand frère soucieux de notre encadrement.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directrice de thèse : Professeur Mariam SYLLA ;

- Maître de Conférences agrégé de Pédiatrie à la FMPOS ;

- Chef de service des urgences et de la néonatalogie à la pédiatrie CHU Gabriel TOURE.

Cher maître, c'est un grand honneur pour nous d'être compté parmi vos élèves. Nous avons été fascinés par votre générosité et votre cœur de mère. Votre compétence, votre grande expérience et vos connaissances immenses en pédiatrie font de vous un maître modèle. Si ce travail est une réussite, nous le devons à votre disposition.

Cher maître, trouvez ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur de thèse : Dr Abdoul AZIZ DIAKITE

- **Médecin pédiatre, spécialiste en hématologie ;**
- **Diplômé en surveillance épidémiologique des maladies infectieuses tropicales ;**
- **Responsable de l'unité de prise en charge de la drépanocytose à la pédiatrie.**
- **Maître assistant à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.**

Cher maître, ce fut pour nous une grande fierté de compter parmi vos élèves.

Votre amour pour la profession, votre souci pour le travail bien fait, votre engagement pour nous procurer une bonne formation, votre simplicité, votre disponibilité, votre générosité, vos qualités d'homme de science très méthodique font de vous une référence, un pédiatre admiré et très sollicité. Vous n'avez ménagé aucun effort pour diriger ce travail du début jusqu'à la fin.

Recevez ici cher maître l'expression notre haute considération.

Puisse le Tout Puissant vous couvrir de sa Miséricorde.

Abréviations

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ACM : Artère cérébrale moyenne.

ARM : Angiographie en résonance magnétique.

CES : Certificat d'étude spéciale.

CSSCD: Cooperative Study Of Sickle Cell Disease.

CHU: Centre Hospitalier Universitaire.

EDTC : Echographie Doppler Transcrânienne.

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Hb : Hémoglobine ; **Hb A** (hémoglobine adulte) ; **Hb F** (hémoglobine fœtale) ;

Hb S (hémoglobine sicklémique)

HTA : Hypertension Artérielle.

INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique.

IRM : Imagerie en résonance Magnétique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

STOP: Stroke prevention trial in sickle cell anemia.

TDM : Tomodensitométrie.

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBECTIFS	2
GENERALITES	3
METHODOLOGIE.....	30
RESULTATS.....	36
COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	47
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	53
BIBLIOGRAPHIE.....	59
ANNEXE.....	65

I - Introduction

La drépanocytose est une hémoglobinose constitutionnelle de transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par une mutation ponctuelle du codon 6 (GAG---GTG) du gène de la chaîne β , entraînant le remplacement d'un acide glutamique par une valine [1]. C'est une maladie héréditaire, liée à une différence qualitative de l'hémoglobine.

La drépanocytose est une maladie incurable rependue partout dans le monde.

Il existe différents phénotypes pour le syndrome drépanocytaire : les homozygotes (SS) et les doubles hétérozygotes (SC, SD, SO, S bêta-thalassémie).

Les sujets hétérozygotes (AS) sont des porteurs de traits drépanocytaire et sont asymptomatiques.

Les érythrocytes des sujets drépanocytaires ne contiennent pas d'hémoglobine A, lorsqu'ils sont privés d'oxygène (O₂), ils prennent la forme de faucille ou d'autres formes, qui sont à l'origine des phénomènes de thrombose et de crises vaso-occlusives qui peuvent toucher n'importe quel secteur de l'organisme. Leur localisation cérébrale est à l'origine des accidents vasculaires cérébraux (A V C) qui constituent une complication gravissime de la drépanocytose et qui jouent un rôle important dans la morbidité et la mortalité de la maladie. Les AVC sont en règle générale ischémiques (75% des cas) surtout chez les enfants. Les accidents hémorragiques sont plus rares chez l'enfant et surviennent entre 20 et 30 ans [2-3]. La lésion vasculaire initiale est une activation chronique de l'endothélium avec une hyperplasie intimale entraînant une occlusion vasculaire [4].

L'Organisation Mondiale de la santé (O M S) indique que plus de 80% des enfants atteints de drépanocytose meurent avant l'âge de 5 ans pour faute de prise en charge, les survivants développent rapidement des complications sévères et ont une espérance de vie réduite [5].

Il en découle donc que tout retard au diagnostic et à la prise en charge des complications graves peut être fatal.

L'absence d'étude antérieure dans notre pays sur les Accidents Vasculaires Cérébraux (A V C) chez les drépanocytaires majeurs est à l'origine de la présente étude.

Objectifs

- Général :

Etudier les accidents vasculaires cérébraux (A V C) chez les drépanocytaires dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Toure.

Spécifiques :

- 1- Déterminer la prévalence des (A V C) chez les sujets drépanocytaires.
- 2- Décrire les aspects cliniques et épidémiologiques des A V C.
- 3- Apprécier le devenir immédiat des enfants ayant fait un A V C.
- 4- Faire des recommandations.

GENERALITES

I Définition :

La drépanocytose est l'hémoglobinose structurale la plus fréquente, causée par la production d'une hémoglobine anormale <<Hb S>> celle-ci résulte de la mutation ponctuelle au locus bêta. Elle se caractérise par une anomalie de la structure primaire. Une valine remplace un acide glutamique au niveau du Sixième résidu de la chaîne bêta.

II Historique : [6]

L'histoire de la médecine est émaillée de quelques dates qui rappellent les principales étapes dans la compréhension de la drépanocytose dans sa description clinique et sa physiopathologie.

- C'est en 1910 que HERRICK décrit le cas d'un étudiant Jamaïquain présentant une anémie hémolytique associée à la présence sur le frottis sanguin de globules rouges très allongés, en forme de faucille. Par la suite, on démontra que toutes les hématies de ces malades prenaient une forme dentelée ou en faucille lors de la désoxygénation du sang.

- En 1917 le caractère familial de la drépanocytose fut évoqué par EMMEL. Par la suite il mit au point une technique permettant de provoquer in vitro la falciformation des hématies privées d'oxygène : c'est le test d'EMMEL.

- En 1933 DIGGS et collaborateurs introduisaient la notion de deux formes cliniques : la forme hétérozygote (AS) et la forme homozygote (SS) caractérisant l'hérédité drépanocytaire.

- En 1949 ITANO et PAULING découvrirent que l'anémie dite drépanocytaire était associée à une hémoglobine anormale à l'électrophorèse.

- En 1950 : HARRIS, observa la formation d'un gène tactoïde par désoxygénation d'une solution d'hémoglobine S (ELION J ; LABIE D).

- Huit ans plus tard, IGRAM prouvait que cette hémoglobine (Hb S) différait de l'Hb A normale par le remplacement de l'acide glutamique par la valine en sixième position de la chaîne bêta. Depuis lors, on a trouvé plus de 400 variantes de l'hémoglobine humaine, différentes par leurs structures et ceci dans des parties du monde très dispersées.

- En 1966 ROBINSON ressort la susceptibilité des sujets homozygotes au pneumocoque.

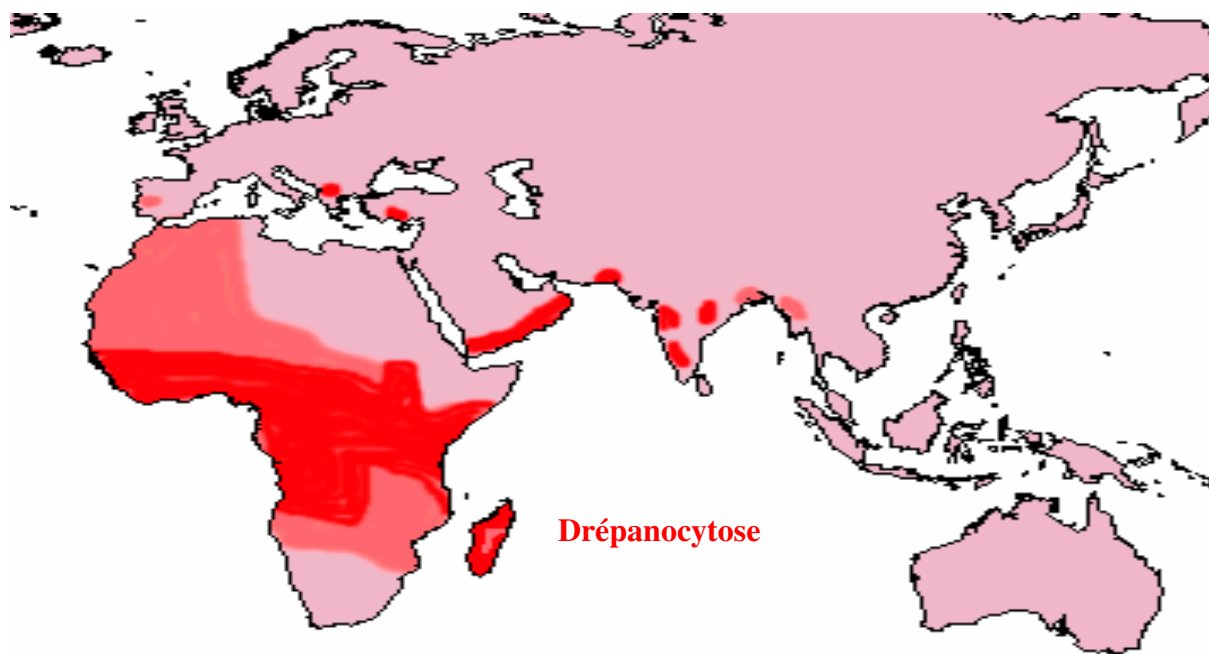
Et à partir de 1972 le diagnostic prénatal de la maladie a été envisagé par KAN et VALENTI [7].

III Répartition géographique :

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine très répandue dans le monde. Cette affection a une distribution géographique précise. Elle est très fréquente en Afrique, notamment en Afrique noire, en Amérique du nord (Etats Unis), en Amérique du sud (Brésil) et dans les Antilles. Elle existe également dans les pays du Maghreb (en Sicile, en Grèce et dans tout le Moyen Orient jusqu'en Arabie Saoudite). On la rencontre également aux Indes. En fin, en raison des mouvements de populations de ces régions vers l'Europe, la drépanocytose est maintenant en France, en Angleterre, au Portugal, en Belgique, au Pays Bas, en Allemagne etc.

Sa fréquence maximale se situe entre le 15ème degré parallèle nord et le 20ème parallèle sud appelé «la ceinture sicklémique de LEHMANN» où plus de 25 % de la population est atteinte.

Au Mali la prévalence moyenne de la drépanocytose évaluée vers les années 1980 est d'environ 12 %; cette prévalence est variable d'une ethnie à l'autre et d'une région à l'autre. La maladie est plus fréquente au sud qu'au nord et les ethnies les plus touchées sont : les (Sarakolé, Peulh, Bambara et Malinké). La dernière revue générale faite en 2002 rapporte que 1 à 3% d'enfants naissent avec la forme grave SS [8].



**Carte de répartition géographique de la drépanocytose dans le monde
«Ceinture sicklémique de LEHMANN» [9]**

IV Génétique :

La drépanocytose est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive suivant les lois mendéliennes classiques. Cette transmission implique l'existence de sujets hétérozygotes (AS) et homozygotes (SS).

La synthèse et le taux de chaque hémoglobine se trouvent sous la dépendance de gène allèle. Le caractère de l'hémoglobine d'un individu dépend de l'action des gènes d'origine paternelle pour les uns et d'origine maternelle pour les autres.

La transmission de la mutation

Pour être malade, il faut nécessairement avoir reçu de chacun des parents une hémoglobine anormale. Ainsi :

- Lorsqu'un sujet sain (AA) se marie avec un sujet hétérozygote (AS), 50 % des enfants issus de ce couple seront porteurs du trait comme l'un des parents et 50 % seront des enfants normaux.
- Lorsqu'un sujet normal (AA) contracte le mariage avec un sujet malade homozygote (SS), tous les descendants issus de ce couple seront des porteurs de trait drépanocytaire (AS).
- Si les deux parents sont hétérozygotes pour une variante de l'hémoglobine telle que l'Hb S, statiquement un quart des descendants seront homozygotes SS, un quart seront normaux et la moitié porteront le trait (AS).

IL existe d'autres anomalies de l'hémoglobine pouvant s'associer à la drépanocytose : l'hémoglobine C et la β -thalassémie. Lorsqu'un sujet hétérozygote AS contracte une union avec un hétérozygote AC ou β -thalassémie hétérozygote, ces anomalies peuvent s'associer et donner naissance à des enfants «doubles hétérozygote» appelés «hétérozygote composite» SC ou S- β -thalassémie. Un individu peut donc hériter d'un parent et transmettre à un enfant, soit une β -thalassémie, soit une variante de la chaîne bêta, mais jamais les deux à la fois.

Environ 90% de ces hémoglobines anormales sont le fait de simples substitutions d'acides aminés et sont dues à la substitution d'une seule base dans le codon correspondant.

V Physiopathologie [11-12-13]

Les connaissances physiopathologiques dans le domaine de la drépanocytose ont commencé de façon notable il y a environ une quinzaine d'années après la découverte de la nature moléculaire de cette maladie. On peut distinguer plusieurs domaines physiopathologiques :

- la physiopathologie de la polymérisation : les mécanismes moléculaires intimes de la polymérisation ont été décrits dans un luxe de détails moléculaires. Il fut montré que la mutation de l'Hb S était impliquée de façon prédominante

dans l'échaudage moléculaire mais également plusieurs autres zones de contacts à distance de la mutation et en particulier impliquant les chaînes α dans le tétramère. Des approches équivalentes ont été utilisées pour mettre en évidence l'action inhibitrice du tétramère de l'hémoglobine fœtale sur la polymérisation. Ces études en solution d'hémoglobine in vitro ont permis de montrer qu'il fallait une proportion environ 20 % d'hémoglobine fœtale pour inhiber de façon très importante la polymérisation. Ce qui explique l'absence de manifestation chez le drépanocytaire avant l'âge de 4 à 6 mois, période à la quelle le taux d'hémoglobine fœtale est élevé.

Il a été décrit également des mutations additionnelles sur les allèles β globine S avec des modifications de l'équilibre de polymérisation. Dès cette époque également, il est montré l'effet favorisant d'élévation du taux de 2-3DPG sur le seuil d'apparition de la polymérisation ainsi que sa cinétique.

- le deuxième domaine d'étude physiopathologique dérive des conditions imposées à l'hémoglobine in vivo : le globule rouge. Après le stade de disparition fonctionnelle de la rate, il a été montré que l'hémolyse était pour une large part intra vasculaire et que son importance était corrélée aux taux de drépanocytes irréversibles circulants. Les drépanocytes irréversibles ont une durée de vie et de déformabilité extrêmement réduites. Ces cellules très concentrées en hémoglobine ont en permanence des polymères d'hémoglobine, même à pression artérielle normale en oxygène.

Plusieurs études réalisées en milieux de basse pression en oxygène sur des globules rouges et puis sur des solutions concentrées d'hémoglobine ont permis de conclure que le facteur principal influant le délai de polymérisation était la concentration d'hémoglobine. Ceci a permis de pointer l'importance de la concentration en hémoglobine des globules rouges dans l'apparition de la falciformation susceptible d'entraîner la perfusion déficiente des micros vaisseaux. Cependant une bonne hydratation permet de maintenir le taux d'hémoglobine S à des niveaux permettant de retarder le phénomène de falciformation après largage de l'oxygène de l'hémoglobine dans les tissus. En effet les globules rouges sont extrêmement sensibles aux variations de l'osmolarité plasmatique, ils fonctionnent comme de véritables osmomètres. D'autres facteurs contribuent à augmenter la concentration en hémoglobine des hématies comme l'acidose. Par contre, la thalassémie, la carence en fer, un taux élevé d'hémoglobine fœtale et les formes composites S- β thalassémie ont une morbidité hématologique atténuée à laquelle cet aspect de la physiopathologie contribue. La forme double hétérozygote SC constitue 1/3 des cas observés, a un caractère morbide du fait que l'hémoglobine C entraîne une augmentation très importante de la concentration en hémoglobine des globules rouges.

- Un troisième domaine plus actuel qui consiste à caractériser les globules rouges drépanocytaires sur des aspects extra hémoglobine. Le globule rouge contribue à la physiopathologie : en premier lieu, une hétérogénéité des hématies dont la plus évidente est liée à l'âge des globules rouges. Il existe une abondante

population des réticulocytes qui peuvent paradoxalement contribuer aux phénomènes vaso-obstructifs. En effet, les hématies jeunes sur-expriment des protéines membranaires comme : VLA4, le groupe sanguin Luteal ou le système de co-transport KC1 ; qui constituent des molécules d'adhésions susceptibles de contribuer, au niveau des veinules, à perturber la rhéologie et peuvent servir de starter à certaines crises vaso-occlusives et au phénomène de déshydratation des hématies. La déshydratation des globules rouges drépanocytaires au cours des cycles de désoxygénation a pu être de mieux en mieux caractérisée. Il semble exister sous l'effet de la polymérisation, une entrée massive de calcium dans les hématies qui entraîne une phase secondaire d'acidose intra cellulaire ; celle-ci active le co-transport KC1 et la sortie massive de potassium et d'eau. Ce phénomène explique que les hématies très jeunes, sur exprimant la protéine KC1, peuvent se transformer de façon très rapide en drépanocytes irréversibles ayant une densité cellulaire élevée.

Le phénomène de vaso-obstruction lui-même reste mal compris. Il s'agit très probablement d'un phénomène complexe faisant intervenir beaucoup de composantes sanguines et neuro-vasculaires. Ceci explique la grande variété des crises vaso-obstructives et les multiples circonstances déclenchantes. La vaso-obstruction est un collapsus micro-vasculaire localisé et multifactoriel, mais dépendant de la présence d'hématies de déformabilité très diminuée ou nulle. Certains travaux ont montré la contribution des polynucléaires neutrophiles dans le risque de constitution de ces accidents. Le système de la coagulation est activé mais ne joue qu'un rôle secondaire dans ce type particulier de thrombose. Les cellules endothéliales vasculaires sont un partenaire majeur de la vaso-obstruction par les phénomènes d'adhésion cellulaire et leurs propriétés vaso-régulations. Dans le domaine le plus macroscopique des vasculopathies, on est frappé par l'hétérogénéité interindividuelle et évolutive de ces atteintes. Le problème prédominant est le développement de la vasculopathie cérébrale dans l'enfance avec un contexte de risque génétique qui commence à être compris. Il existe d'autres atteintes vasculaires plus ou moins spécifiques des tissus comme les atteintes rénales et hépatiques qui restent mal connues dans leurs mécanismes. Les études les plus récentes, de façon générale, attirent l'attention sur les aspects de la vas-obstruction qui ont beaucoup d'analogie avec les syndromes d'ischémie de ré-perfusion et les vascularites inflammatoires.

Dans un domaine beaucoup plus clinique des manifestations secondaires de la maladie, il y a eu historiquement une bonne compréhension physiopathologique du risque infectieux et des manifestations anémiques sévères. Les autres atteintes organiques telles que la rétinopathie ou l'atteinte médullaire rénale sont relativement bien comprises. Par contre, la physiopathologie du risque d'ostéonécrose osseuse, d'ulcère de la jambe, de priapisme, de myocardiopathie reste largement obscure.

Dans le domaine des complications aiguës, les études sur les mécanismes de la douleur dans la crise drépanocytaire restent assez indigentes. De la même

façon le mécanisme des syndromes thoraciques aigus restent imparfaitement compris. Sur le plan des aspects physiologiques du traitement, on peut dire que les éléments de compréhension suffisants sont réunis en matière de transfusion, bien qu'il reste beaucoup à faire dans ce domaine du point de vue immunologique.

VI Manifestations cliniques :

La drépanocytose se présente dans sa forme expressive comme une anémie hémolytique chronique avec des crises vaso-occlusives souvent compliquées d'infections bactériennes sévères.

Les premiers symptômes n'apparaissent ordinairement pas avant le sixième mois, période à la quelle le taux d'hémoglobine F est élevé et protège contre la polymérisation. Parmi les manifestations constitutionnelles, on constate généralement un retard staturo-pondéral.

Nombreuses complications aiguës ou chroniques peuvent survenir mettant en jeu le pronostic vital du drépanocytaire.

Les complications aiguës sont essentiellement : la séquestration splénique aigue responsable de l'anémie la plus fréquente et la plus grave, les infections à streptococcus pneumoniae, le syndrome pieds-mains, les syndromes thoraciques aigus, le priapisme etc.

Les complications chroniques pouvant toucher pratiquement tous les organes dont les plus dramatiques reposent sur : les accidents vasculaires cérébraux, l'ostéomyélite, l'ostéonécrose aseptique, la cardiomyopathie dilatée, la lithiase biliaire pigmentaire, la cholécystite, la rétinopathie drépanocytaire, l'impuissance post-priapisme, l'insuffisance rénale etc.

Les accidents vasculaires cérébraux :

Ils représentent une part importante dans la morbidité et mortalité générale de la drépanocytose. Ils sont récidivants et conduisent souvent à des séquelles neurologiques persistantes et invalidantes. Ils constituent donc chez le drépanocytaire la complication la plus dramatique.

A- La vascularisation de l'encéphale :

Les progrès réalisés dans les techniques d'étude morphologique et dans les techniques d'imageries médicales, ont permis de mieux appréhender le dispositif vasculaire cérébral ainsi que les troubles vasculaires responsables des lésions ischémiques ou hémorragiques du parenchyme cérébral.

1- Le dispositif artériel cérébral

L'encéphale est irrigué par deux systèmes artériels :

- ° Le système de la carotide interne en avant,
- ° Le système vertébrobasilaire en arrière.

a) Système carotidien interne

Chacune des carotides internes naît de la bifurcation de la carotide primitive dans la région latérale du cou en dessous de l'angle de la mâchoire, elle gagne la base du crâne en demeurant superficielle sous le bord antérieur du muscle sterno-mastoïdien. La carotide interne pénètre dans le crâne, traverse le rocher et gagne le sinus caverneux, pénètre dans l'espace sous arachnoïdien et donne :

L'artère ophtalmique destinée au globe oculaire et se termine par 4 branches : la cérébrale antérieure, la sylvienne ou artère cérébrale moyenne, la carotidienne antérieure, la communicante postérieure.

L'artère cérébrale antérieure au nombre de deux, elles sont unies par l'artère communicante antérieure, elle irrigue :

- un territoire cortico-sous cortical comprenant : (la face interne des lobes frontaux et pariétaux ; le bord supérieur et une mince bande de la face externe des hémisphères ; la partie interne de la face inférieure du lobe frontal ; le septum lucidum, les piliers antérieurs du trigone et la commissure blanche antérieure).

- Un territoire profond comprenant : (la tête du noyau caudé ; la partie antérieure du noyau lenticulaire ; la moitié inférieure du bras antérieur de la capsule interne ; l'hypothalamus antérieur).

L'artère cérébrale moyenne ou sylvienne irrigue :

- Un territoire cortico-sous-cortical qui comprend : (la plus grande partie de la face externe de l'hémisphère, la partie externe de la face inférieure du lobe

frontal, le lobe de l'insula, la substance blanche sous-jacente et une partie des radiations optiques).

- Un territoire profond qui comprend : (la plus grande partie des noyaux striés, la capsule interne, la capsule externe et l'avant-mur).

L'artère choroïdienne antérieure irrigue :

- La bandelette optique, le corps genouillé externe.

- Au niveau des noyaux gris : la partie interne du pallidum, la queue du noyau caudé et amygdalien.

- La partie antérieure du cortex.

- Le bras postérieur de la capsule interne.

L'artère communicante postérieure unit la carotide interne à la cérébrale postérieure, elle donne des bras :

- Au thalamus, l'hypothalamus, bras postérieur de la capsule interne, à la région du corps de LUYS et du pied du pédoncule.

b) Système vertébrobasilaire

Les artères vertébrales sont au nombre de deux, chaque artère vertébrale naît de l'artère sous Clavière à la base du cou, s'enfonce dans un canal osseux, creusé dans les apophyses transverse les vertèbres cervicales, monte jusqu'au niveau du sillon bulbo-protubérantiel où elle s'unit avec son homologue pour former le tronc basilaire. Au cours de son trajet elle donne :

- L'artère spinale antérieure : elle irrigue les 2/3 supérieures de la moelle.

- Les artères cérébelleuses postérieures et inférieures sont destinées à la face latérale du bulbe et à la face inférieure du cervelet.

Le tronc basilaire est né de la fusion des deux artères vertébrales. Il se bifurque en deux artères cérébrales postérieures. Il donne des artères destinées au bulbe et à la protubérance :

- L'artère cérébelleuse moyenne : irrigue le flocculus.

- L'artère cérébelleuse supérieure : irrigue la face supérieure du cervelet.

Les artères cérébrales postérieures donnent :

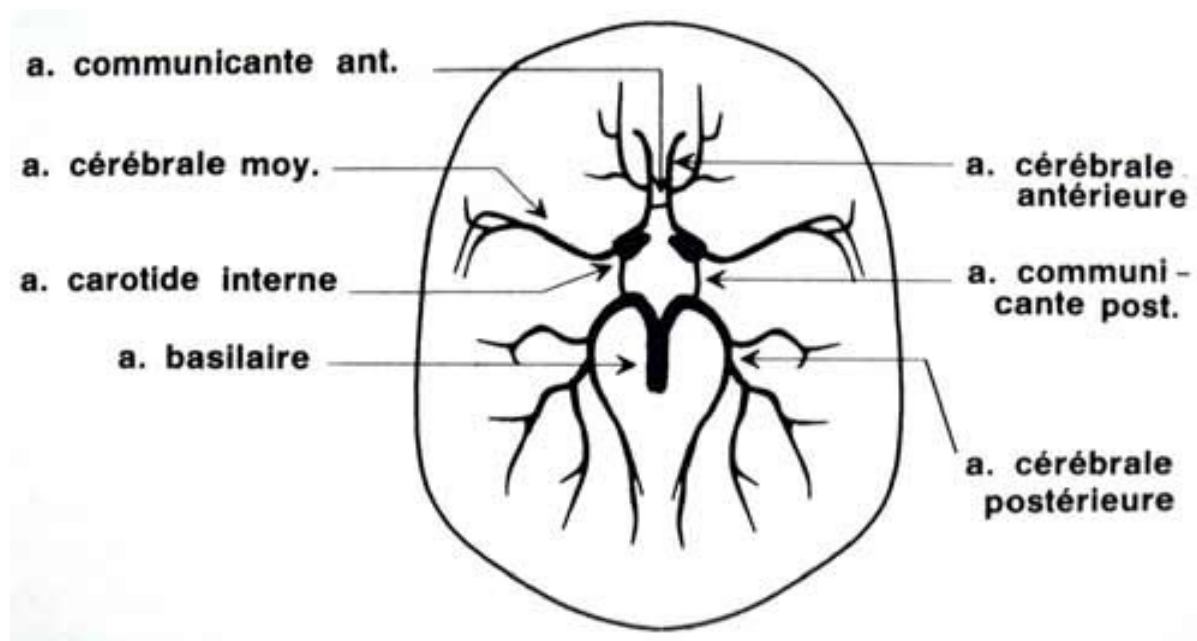
- Des branches collatérales destinées au mésencéphale, au thalamus.

- Des branches terminales qui irriguent la face interne du lobe occipital (scissure calcarine), l'asplénium du corps calleux, le corps genouillé externe en partie, les 3^e, 4^e et 5^e circonvolutions temporales. Au total le territoire vertébrobasilaire comprend : la partie supérieure de la moelle cervicale, le tronc cérébral, le cervelet et le tiers postérieur des hémisphères.

c) Les voies de suppléance

Il existe :

- **Le polygone de WILLIS** composé des deux cérébrales antérieures unies par la communicante antérieure et les deux communicantes postérieures reliant les carotides internes aux branches de bifurcation du tronc basilaire c'est-à-dire aux artères cérébrales postérieures. C'est un cercle anastomotique à la base du crâne faisant communiquer le flux sanguin entre les deux hémisphères et entre les systèmes antérieur et postérieur. Ces dérivations sont mises en jeu quand il y a une occlusion ou une sténose sévère d'un segment.
- **Les anastomoses entre les artères carotidiennes interne et externe** dans l'orbite : le système d'anastomose entre l'artère ophtalmique née de la carotide interne et des branches des artères maxillaires interne et faciale qui sont nées de la carotide externe.
- **Les anastomoses à la surface des hémisphères à la convexité du cerveau**, les différents territoires artériels sont reliées par des anastomoses qui se font soit bout à bout ou par des ramifications.



Le polygone de Willis en vue axiale

2- Le dispositif veineux cérébral

Les veines du cerveau sont sans valves. Elles ne comportent pas de tunique musculaire et ne sont pas satellites des artères. Elles se jettent dans différents sinus veineux, canaux à parois rigides creusés dans l'épaisseur de la dure-mère.

a) Le système veineux superficiel

Comprend les veines superficielles issues du réseau piale et collecte le sang veineux des circonvolutions cérébrales. La convexité se draine en haut vers le sinus longitudinal supérieur, la face inter hémisphérique vers les deux sinus longitudinaux (supérieur et inférieur), la face inférieure vers les sinus pétreux et caverneux.

b) Le système central

Il collecte le sang veineux des corps striés de la capsule interne, les parois ventriculaires et d'une grande partie du centre ovale, le sang veineux des plexus choroïdes. Ces veines aboutissent à la grande veine de GALIEN, celle-ci s'unit au sinus longitudinal inférieur pour former le sinus droit qui se jette dans le tronculaire ou pressoir d'Hérophile.

c) Le système basal

Il collecte le sang veineux de la base du cerveau, il est représenté de chaque côté par une veine volumineuse, née au niveau de l'espace perforé antérieur : cette veine basilaire se jette dans la grande veine de GALIEN.

Le sang veineux crânien est conduit par les deux sinus latéraux, qui donnent naissance aux veines jugulaires internes droite et gauche.

B- Les mécanismes physiopathologiques des AVC :

Toute zone cérébrale insuffisamment irriguée souffre et il en résulte des phénomènes neurologiques déficitaires ou irritatifs définitifs ou régressifs, selon que l'insuffisance circulatoire est plus ou moins sévère ou durable.

Les variations du tissu cérébral sont similaires à celles observées dans la rate et la moelle osseuse de l'anémie drépanocytaire, dans lesquelles il y a stase sanguine, thrombose, infarctus, dégénérescence parenchymateuse et atrophie fibreuse.

Ainsi la physiopathologie des AVC ischémiques est particulière et fonction de la formation in situ d'un thrombus dans un vaisseau consécutive à la falciformation. En temps normal la vitesse de l'écoulement sanguin à travers les nombreux canaux vasculaires du cerveau est relativement lente comprise entre 0.5 m et 1 m par seconde. Cette vitesse augmente et dévient pathologie au-delà de 1.8 m par seconde [14] et pouvant conduire à des AVC. Lorsqu'il se produit de stase sanguine (induite par certains facteurs : l'accroissement du nombre de leucocytes, des cellules rouges nucléées, des macrocytes et des plaquettes ; dans certain cas la pression du retour veineux due aux variations de l'oblitération

dans les artérioles des poumons et à la défaillance cardiaque) cela favorise une anoxie, qui peut être due à l'anémie elle-même et l'utilisation croissante de l'oxygène par les cellules nucléées qui sont caractéristiques de l'anémie falciforme. En présence de l'anoxémie, le processus de falciformation est exagéré. Il se produit une autorégulation par le système parasympathique. Les vaisseaux cérébraux modifient leur diamètre en réponse à la variation de perfusion. Une augmentation de la pression veineuse induit une chute de la pression de perfusion compensée par une vasodilatation cérébrale.

La distorsion de la cellule falciforme et la vasodilatation augmentent en retour l'anoxémie.

La combinaison de la stase et de l'anoxémie conduit vers la lésion endothéliale et induit une augmentation des cellules endothéliales circulantes lors de crise vaso-occlusive [4] et la formation du caillot.

Le grand nombre de plaquettes qui sont présentes dans le sang favorise la coagulation intra-vasculaire par la formation de thromboses plaquettaires et la libération de substances thrombo-plastiques comme les D-dimères, les complexes thrombine-antithrombine III et les complexes plasmine-antiplasmine [15].

A la suite de la formation du thrombus dans le vaisseau donné, le flux sanguin est dérivé à travers les canaux collatéraux qui deviennent ainsi plus dilatés. Les parois et les tissus péri vasculaires de ces collatérales dans lesquelles il y a stase et anoxémie, subissent des variations infiltratives et dégénératives. Ces vaisseaux peuvent en retour devenir obstrués et /ou peuvent se rompre en donnant naissance à des lésions hémorragiques dans les méninges et le cortex. Les thromboses peuvent s'étendre aux veines plus grosses ou peuvent conduire à la thrombose des artérioles et finalement des artères majeures.

C- Etude clinique des AVC :

L'atteinte du système nerveux central est une cause majeure de la morbidité de la drépanocytose. L'incidence des AVC se situe approximativement entre 0.5 et 1.5 % patients année au cours des 20 premières années de vie. La prévalence est plus élevée chez les drépanocytaires homozygotes SS. La probabilité de survenue d'un premier AVC, ischémique ou hémorragique, augmente avec l'âge. Les AVC sont principalement ischémiques (50-80 % des cas), parfois associés à une hémorragie. Mais la nature de l'AVC est dépendante de l'âge : la période la plus à risque d'infarctus concerne les moins de 20 ans alors que le risque maximal d'un premier accident hémorragique survient chez les sujets dont l'âge est supérieur à 20 ans [2-3].

Les AVC peuvent être classés en fonction de leur mécanisme physiopathologique. Ainsi on distingue :

- AVC ischémique

- AVC hémorragique

1- **AVC ischémiques** :

Toute zone cérébrale insuffisamment irriguée souffre et il en résulte des phénomènes neurologiques déficitaires ou irritatifs définitifs ou régressifs selon que l'insuffisance circulatoire est plus ou moins sévère ou durable.

a-AVC ischémique transitoire :

Ce terme s'applique à tout déficit neurologique focal d'installation brutale, régressant complètement en moins de 24 heures sans séquelles.

Leur mécanisme physiopathologique est évoqué sur la durée, la stéréotypie et la fréquence des épisodes cliniques.

- il peut s'agir de céphalées isolées ou associées à d'autres signes neurologiques tels que parésies, paraplégie, vertige etc. Elles sont souvent de caractères diffus ou de localisation frontale, pariétale ou occipitale. Elles peuvent revêtir l'aspect de migraine typique ou compliquée associée à des manifestations anormales des fonctions nerveuses tels que : amaurose transitoire, ptosis transitoire, paralysie des oculo-moteurs, vertige, agraphie. Ces troubles n'excèdent pas en général une durée de 24 heures.

- D'autre part, il peut s'agir d'une répétition (5 à 10 fois par jour) de brefs (15mn au moins) épisodes stéréotypés de déficit de la main ou du membre supérieur évoquant une occlusion de l'artère avec ischémie focale transitoire controlatérale.

- Parfois, un épisode isolé de trouble du langage avec ou sans déficit brachio-facial durant moins de 12 heures évoque une ischémie du lobe frontal controlatéral.

- Souvent, un épisode transitoire d'hémi-parésie de la face, du membre supérieur ou inférieur et le pied survenant sans aphasie ni hémi-négligence indique une ischémie transitoire dans la capsule interne ou la partie antérieure de la protubérance (territoire de l'artère Sylvienne).

Les reflexes ostéo-tendineux sont vifs avec un signe de Babinski.

Cependant ces accidents peuvent passer inaperçus et se regroupent sous le terme d'infarctus silencieuse qui surviennent chez 17 à 22 % de la population des drépanocytaires.

Ces accidents sont bénins en général et régressent sans séquelles. Mais sans prise en charge adéquate, ils peuvent progresser vers l'accident ischémique évolutif avec fluctuation du déficit neurologique.

b-l'infarctus cérébral :

Les phénomènes occlusifs si particuliers à la drépanocytose se produisent dans les vaisseaux de calibre étroit. La pratique de l'angiographie au cours des AVC a permis de montrer que les infarctus observés chez ces malades résultaient de l'obstruction partielle ou complète de gros vaisseaux intracrâniens. Du point de vue anatomique, n'importe quel vaisseau peut être atteint et même ceux du cervelet. Mais les troncs les plus souvent touchés sont les carotides, les sylviennes et les cérébrales antérieures.

Les symptômes et les signes cliniques liés à l'occlusion d'une artère sont différents d'un patient à l'autre et de nombreux symptômes sont incomplets par rapport à la conséquence théorique d'un accident ischémique complet dans un territoire artériel.

Le début clinique est habituellement brutal par des céphalées, un trouble du comportement ou parfois des convulsions d'allures variables. Ces convulsions peuvent être généralisées, en Bravais jacksoniennes ou se manifester en crise petit mal, parfois succession de crise grand mal. Les convulsions peuvent être accompagnées d'état d'obnubilation, de stupeur ou de coma. Puis l'apparition en quelques heures ou jours d'hémiplégie. Au début, il s'agit d'hémi-parésie motrice de progression par étape ou de constitution brutale et évoluant en hémiplégie. Quand l'obstruction est partielle, l'hémiplégie est spasmodique, à prédominance brachio-faciale. Il y a une hyperesthésie et une exagération des réflexes ostéo-tendineux de l'hémicorps concerné. Lorsque l'ischémie est complète, l'hémiplégie est flasque, il se produit une hypoesthésie et une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Sur ce tableau peut survenir un trouble du langage à type d'aphasie motrice ou de Broca en cas de lésion de l'hémisphère gauche.

Il apparaît chez certain malade une cécité mono ou bi oculaire en fonction de l'étendue de l'ischémie. Elle est d'installation rapide en l'espace de 15 à 20 secondes et est décrite comme une ombre qui tombe doucement sans douleur dans le champ visuel jusqu'à ce que l'œil soit complètement aveugle. Cette cécité peut durer quelques minutes, voir quelques jours puis disparaît lentement et uniformément. Le fond d'œil est généralement normal, mais peut retrouver dans certain cas une papille pâle et un œdème papillaire.

Lorsque l'infarctus s'étend à la protubérance, il est responsable d'une interruption des fibres du nerf facial. Il survient une paralysie faciale. Le coin de la bouche s'affaisse, les plis cutanés sont effacés, les rides du front disparaissent. Cette paralysie faciale régresse uniformément avec les autres troubles neurologiques. Mais lorsqu'elle dure un certain temps la récupération motrice dévient incomplète et se produit une sorte de contracture de la musculature faciale. La fente palpébrale est rétrécie et le pli nasogenien est plus marqué. La face et même le bout du nez sont attirés du côté sain.

Une surdité peut être retrouvée de survenue brutale uni ou bilatérale, réversible ou définitive et a pour mécanisme une ischémie des vaisseaux des stries acoustiques entraînant une hypoxie de l'organe de CORTI. L'irréversibilité peut être due à un infarctus du territoire du nerf auditif.

Dans certains cas l'ischémie intéresse la région médullaire, mais le tableau clinique diffère de celui d'une compression de la dite région.

- WOLMAN et HARDY en 1970 rapportent le cas d'une jamaïcaine drépanocytaire homozygote SS qui fut hospitalisée pour faiblesse et déficits des membres inférieurs avec para parésie spasmodique et fonte musculaire. Elle devient complètement tétraplégique avec trouble respiratoire entraînant sa mort. A l'autopsie, on retrouve des micro-infarctus au niveau du cortex cérébral, le cervelet et le bulbe. La description de ces infarctus va en faveur d'une ischémie vasculaire médullaire.

- LEVIGNERON en 1966 dans une étude, trouve 5 cas de paraplégies chez des drépanocytaires dont 4 cas étaient d'apparition progressives et 1 cas d'apparition brutale. Il pense que « pour les quatre paraplégies spasmodiques progressives, il est possible d'envisager un mécanisme de dégénérescence de la moelle par ischémie chronique. Alors qu'une insuffisance circulatoire brutale de la moelle dorsale serait à l'origine de la paraplégie flasque à début brutal ».

2- Les AVC hémorragiques :

Les infarctus ne représentent pas la totalité des AVC des sujets les drépanocytaires. Les hémorragies intracrâniennes (sous-arachnoïdiennes, parenchymateux, ventriculaires) représentent 20 % des AVC et sont parfois concomitantes d'un infarctus. Elles ont une gravité plus grande et une mortalité très élevée. Elles sont toutes fois rares voire exceptionnelles chez les sujets jeunes. Les patients sont en plus âgés que ceux ayant un premier AVC ischémique. Les signes sont plus souvent des troubles de consciences que des signes focaux. Le début est habituellement brutal par des céphalées intenses, des vomissements ou d'autres signes méningés sont possibles. Il existe fréquemment des convulsions, un coma sans hémiparésie. L'hémorragie est fréquemment sous-arachnoïdienne.

D- Evolution :

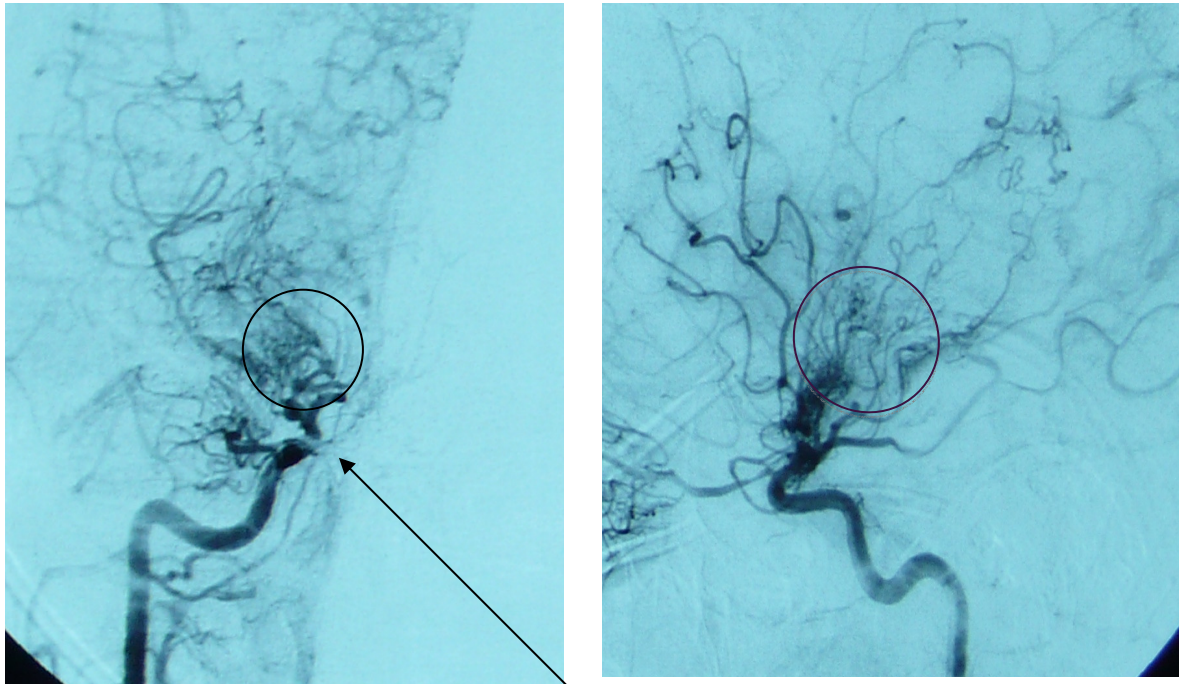
La mortalité au décours en l'absence de traitement est de l'ordre de 20 % [2]. L'évolution des survivants est variable : dans les cas les plus favorables les signes restent légers et régressent sans séquelles en quelques jours. Pour d'autres cas, plus fréquents, en l'absence de traitement une amélioration importante des signes neurologiques survient dans l'année suivant l'accident et

la plupart des patients retrouve une activité physique normale. Mais des séquelles peuvent survenir et persister habituellement de façon définitive à type d'amyotrophie, d'aphasie, de surdité et /ou d'hémiplégie.

Le risque de récurrence reste très élevé chez les patients victimes d'un premier AVC de 67 % avec un risque majeur de séquelles motrices. Ces récurrences parfois multiples surviennent pour 80 % des cas dans les 36 mois qui suivent le premier accident [2-3]. Il existe donc une très grande vulnérabilité des zones dont la circulation a déjà été compromise. Les récurrences aggravent et détériorent constamment la fonction neurologique. Seuls des traitements intenses permettent de réduire très significativement ce risque de récurrence à 10 % avec un programme transfusionnel à très long terme visant à maintenir le pourcentage d'hémoglobine S en dessous de 30 % de l'hémoglobine totale et à augmenter le taux d'hémoglobine A afin de prévenir les effets délétères de la polymérisation de l'Hb et d'améliorer l'oxygénation tissulaire.

E- Les facteurs favorisant et prédisposant : [2-9-16-17-18]

- **La maladie de MOYA-MOYA** est un facteur de risque de survenue d'AVC chez les drépanocytaires. C'est une maladie occlusive des grosses artères intracrâniennes, en particulier de la carotide interne et des troncs de l'artère sylvienne et cérébrale antérieure. Il s'agit d'une sténose qui s'installe progressivement et précocement dans la première décennie et s'accompagne du développement d'un réseau collatéral autour de l'occlusion sylvienne, donnant l'impression d'un nuage de fumée (moya-moya) sur l'angiographie cérébrale. Le mécanisme en cause n'est pas complètement élucidé. Il pourrait s'agir d'un processus de cicatrisation d'une lésion de l'endothélium vasculaire provoquée par les drépanocytes rigides et adhérents, favorisée par l'hypoxie, dans les segments artériels où les vitesses de circulation du sang sont très rapides. Le flux turbulent du fait de la conformation anatomique des bifurcations et de l'augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral secondaire à l'anémie et à la vasodilatation artériolaire cérébrale, particulièrement chez le jeune enfant. Il se développe par conséquent un réseau collatéral et la mise en jeu des suppléances au niveau du polygone de Willis. Ces lésions artérielles sont responsables d'infarctus dans le territoire parenchymateux irrigué par l'artère lésée, mais aussi les territoires jonctionnels par interruption du flux sanguin, ou hypo perfusion relative responsable d'une hypoxie tissulaire.



Sténose du siphon carotidien

MOYA-MOYA [9]

- **L'apnée du sommeil** par hypertrophie des amygdales entraînant des hypoxies récurrentes constituent un facteur indiscutable de survenu d'AVC, à rechercher systématiquement chez les drépanocytaires pour effectuer une amygdalectomie préventive.
- **L'apparition d'une anémie brusque ou rapidement progressive** constitue un facteur de risque indéniable du fait des modifications hémodynamique et du flux sanguin cérébral qu'elle entraîne et leurs risques d'hypoperfusion et d'ischémie.
- **Le doppler pathologique** est le facteur de risque le plus significatif de l'AVC clinique. Il s'agit d'une accélération de la vitesse circulatoire intracrânienne supérieure à 200 cm/s. Cependant l'enregistrement d'un flux lent inférieur à 50 cm/s au niveau de l'artère cérébrale moyenne(ACM) est un facteur de risque d'AVC et doit inciter à compléter par une IRM/ARM à la recherche d'un moya-moya [16-17].
- **L'hypoventilation**, par le biais de l'hypercapnie, induit une augmentation de la vitesse de l'ACM.
- **D'autres facteurs de risque ont été reconnus** : un taux basal de l'hémoglobine inférieure à 7 g/dl et un hémocrite inférieure à 20 %, une

hyperleucocytose, des épisodes récents de syndrome thoracique aigu, l'HTA. L'AVC peut survenir après une corticothérapie, une transfusion ou échange transfusionnel par hyperviscosité sanguine.

- **La présence d'anévrismes**, une concentration basale basse de l'hémoglobine et un nombre de leucocytes supérieur à $11,8 \times 10^3/L$ représentent des facteurs de risque pour des accidents hémorragiques [2-18].

F- L'imagerie :

L'imagerie joue un rôle central dans la stratégie de prise en charge et de prévention des complications neurologiques de la drépanocytose. Ces complications pouvant se présenter bruyamment par un AVC ou plus discrètement par un déficit neurocognitif.

1- le Doppler transcrânien :

C'est une technique d'échographie qui permet de visualiser les artères intracrâniennes du cercle de Willis(carotide interne, cérébrale moyenne et antérieure), de vérifier leur perméabilité et de détecter la sténose d'une artère intracrânienne en enregistrant une accélération localisée anormale de la vitesse circulatoire. La mesure des vitesses moyennes de flux dans les artères intracérébrale par le DTC permet une évaluation non invasive du risque de développer un AVC. Cet outil permet de dépister les patients à risque de développer un AVC (40 %) dans les 3ans si les vitesses sont supérieures à 2 m/s. [16-17]

Une accélération de la vitesse correspond soit à une réduction de la lumière artérielle sans changement de débit, soit à une augmentation de débit sans changement de calibre de l'artère.

On utilise un appareil d'échographie Doppler couleur avec une sonde transcrânienne dédiée de 2 à 2,5 MHZ qui est placée sur la tempe pour l'exploration du polygone de Willis et des terminaisons carotidiennes, sur la nuque pour le système vertébrobasilaire et sur la paupière pour la portion intra caverneuse de l'artère carotide interne [19-20].

Le Doppler entraîne une surestimation de la vitesse de 100 % et donc un risque important de faux positif.

Le compte rendu est rédigé sous forme d'un tableau donnant pour les différentes artères la vitesse moyenne la plus élevée. L'examen est classé dans une des catégories : normal, limite, pathologique ou incomplet [14].

- Examen normal : toutes les vitesses moyennes sont inférieures à 1,70 m/sec.
- examen limite : au moins une vitesse est comprise entre 1,70 m/s et 1,99 m/sec.
- examen pathologique : au moins une vitesse est supérieure ou égale à 2 m/sec.

- examen incomplet : une ou les deux fenêtres temporales ne sont pas accessibles.

Certains facteurs peuvent influencer les vitesses circulatoires sanguines dans les artères cérébrales :

L'âge : les vitesses varient avec l'âge, chez l'enfant drépanocytaire, comme chez l'enfant non drépanocytaire. Elles sont plus hautes entre 3 et 12 ans avec un pic de vitesse vers 7 - 8 ans. Cette tranche d'âge est celle du risque maximum d'AVC [19].

L'hématocrite : c'est le pourcentage d'hématies sur le volume sanguin total et le déterminant principal de la viscosité sanguine. Les vitesses intracrâniennes sont inversement proportionnelles à l'hématocrite. Elles augmentent en cas d'anémie par augmentation du débit cardiaque, diminution de la viscosité sanguine et baisse des résistances intracrâniennes, ce qui permet de maintenir malgré l'anémie une bonne oxygénation du cerveau.

La fièvre : elle augmente le débit sanguin cérébral de 10 % environ.

Le dioxyde de carbone est un puissant modificateur du débit sanguin cérébral et des vitesses intracrâniennes.

On recherche par Doppler une accélération du flux qui fait suspecter une sténose ou une perturbation rhéologique lorsque la vitesse est supérieure à 2 m/sec ou une occlusion lorsque l'artère n'est pas vue en image couleur lorsque le parenchyme et en particulier les pédoncules cérébraux apparaissent [14].

Le DTC permet de détecter les sténoses des principales artères de la base du crâne chez les enfants drépanocytaires ayant eu un AVC avec une sensibilité de 90 % et spécificité de 100 % [21-22]. Mais aussi de prédire la survenue d'AVC chez les enfants drépanocytaires sans antécédents neurologiques, en enregistrant une accélération de la vitesse d'une ou plusieurs artères intracrâniennes, en rapport avec une sténose constituée ou une perturbation rhéologique précédant la sténose.

Le DTC détecte l'artériopathie à un stade plus précoce que l'ARM. Dans l'étude STOP, l'ARM initiale était normale chez 75 % des patients sans antécédent d'AVC avec DTC pathologique, montrait une sténose modérée dans 4 % et sévère dans 21 % des cas [23].

Cependant, le fait d'avoir un DTC normal ne protège pas forcément des lésions ischémiques à l'IRM [24].

2- La tomodensitométrie :

Devant un tableau clinique évocateur d'accident neurologique aigu, l'examen tomodensitométrie est l'examen d'imagerie le plus accessible en urgence, le plus rapide et n'ayant pas les contre indications de l'IRM. Il est réalisé sans

injection de produit contraste. Il recherche un accident hémorragique pouvant nécessiter un geste neurochirurgical sous forme d'une plage spontanément hyperdense et peut détecter un accident ischémique. Mais le scanner peut être normal à la phase initiale dans les 6 premières heures d'un accident ischémique. On peut distinguer deux types de lésions : une hyperdensité intra-artérielle (anomalies intra vasculaires), une atténuation et effet de masse (anomalies intra parenchymateuses).

a) Hyperdensité intra artérielle :

Le thrombus intra artériel se traduit par une hyperdensité objectivable sur chacune des artères formant le polygone Willis, traduisant la présence d'un caillot intra vasculaire d'origine thrombotique ou le plus souvent d'origine embolique.

b) Les anomalies parenchymateuses :

L'atténuation de contraste : elle correspond à une perte de contraste spontanément visible entre les densités de la substance blanche et de la substance grise. En condition physiologique, la substance blanche apparaît spontanément plus hypodense que la substance grise du liséré du manteau cortical et des noyaux gris centraux. L'hypodensité de l'infarctus, se définit comme une disparition complète de la délimitation des structures cérébrales, plusieurs stades lésionnels intermédiaires peuvent être identifiés.

Selon la localisation de l'atténuation de contraste on décrit plusieurs signes différents :

- l'effacement du noyau lenticulaire rencontré principalement dans les occlusions de l'artère carotide interne ou de l'artère cérébrale moyenne.
- l'effacement du ruban insulaire est une perte de définition entre la substance grise et la substance blanche de l'insula.
- l'effacement des sillons corticaux se manifeste par une modification de contraste du manteau cortical entraînant une perte de différenciation entre la substance blanche et la substance grise. Tous les territoires cérébelleux ou corticaux peuvent être concernés.

D'autres structures cérébrales peuvent être potentiellement affectées, tel que le thalamus ou la tête et le corps du noyau caudé. A un stade ultime, l'atténuation de contraste devient une franche hypodensité cortico-sous cortical et constitue le signe de certitude de l'infarctus cérébral.

L'effet de masse : l'effet de masse est mis en évidence par la compression exercée sur des structures de référence : le système ventriculaire, les scissures et les sillons corticaux.

L'effet de masse secondaire se traduit par une compression touchant les sillons corticaux. Quand ces effets sont localisés, ils deviennent plus facilement

identifiables du fait d'une hypodensité franche. L'ensemble de ces signes sont d'autant plus facilement détectés qu'ils sont associés les uns aux autres, inversement la difficulté de leur détection est plus grande lorsqu'ils sont isolés.

3)-L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est un examen très sensible dans la détection des lésions ischémique/infarctus qui apparaissent en iso ou hyposignal sur les séquences pondérées en T1 et en hypersignal sur les séquences T2 et Flair qui sont les plus sensibles.

L'exploration systématique par IRM des enfants drépanocytaires a montré que les lésions ischémiques étaient retrouvées chez trois quarts des patients ayants des antécédents d'AVC, mais aussi chez un grand nombre de patients sans antécédents neurologiques avec une fréquence de 17 à 21,8 % chez les patients SS avant 14 ans [25].

L'IRM permet aussi d'évoquer la présence d'un réseau collatéral type moya-moya sous forme d'un piqueté dans la région des noyaux gris centraux, lorsque la carotide et /ou l'artère cérébrale moyenne ne sont pas visibles [25].

- **la séquence de diffusion** : elle permet le diagnostic d'ischémie dès les premières minutes. Sa sensibilité est supérieure à 90 % dans la première heure et est positive pendant une semaine. Les lésions ischémiques au stade aigu apparaissent en hypersignal sur les images pondérées en diffusion et présentent un coefficient apparent de diffusion abaissé. La séquence de diffusion permet également de distinguer les lésions ischémiques anciennes en hyposignal en diffusion avec augmentation du coefficient de diffusion apparent des lésions ischémiques récentes qui apparaissent en hypersignal sur les séquences T2 et FLAIR.

- **les séquences conventionnelles** : la séquence pondérée en T1 est moins sensible au stade précoce que la séquence FLAIR. L'infarctus apparaît en hyposignal. La séquence en écho de gradient T2 est très sensible aux produits de dégradation de l'hémoglobine et permet le diagnostic des lésions hémorragiques en hyposignal franc.

Les lésions ischémiques anciennes apparaissent en hyposignal T1 et hypersignal en T2 et FLAIR. Les caractéristiques de la drépanocytose sont les infarctus jonctionnels, siégeant dans les territoires frontières entre deux artères cérébrales. Ils apparaissent sous forme d'une bande ou un triangle à base corticale situé entre les territoires des artères cérébrales antérieure et moyenne pour les infarctus jonctionnels antérieurs et entre les territoires des artères cérébrales moyenne et postérieure pour les infarctus jonctionnels postérieurs. Des signes d'atrophie localisée ou généralisée peuvent aussi être retrouvés. Les

infarctus lacunaires sont des lésions ischémiques de petite taille, ils apparaissent en hypersignal en FLAIR, ce qui les distingue des dilatations des espaces de Virchow-Robin de signal hypo intense en FLAIR.

Les AVC hémorragiques sont rares chez l'enfant. La sémiologie de l'hématome en IRM varie selon le délai entre l'AVC et l'IRM. Il est iso ou hyper intense en T1, hyper intense entouré d'une couronne en hyposignal en T2 au stade précoce puis hyper intense en T1 et hypo intense en T2 au stade tardif.

4)-L'angiographie en résonance magnétique :

L'angiographie par résonance magnétique intracrânienne permet une analyse très satisfaisante des carotides internes, du cercle de Willis et du segment initial des artères intracrâniennes. L'ARM dans la drépanocytose a surtout été étudiée chez les enfants ayant eu un AVC, chez qui elle permet l'étude anatomique des artères et l'estimation de la sévérité des lésions et chez ceux ayant un DTC pathologique. Elle recherche une sténose ou une occlusion des artères cérébrales. Elle analyse la circulation collatérale [26, 27, 28]. L'ARM est aussi indiquée quand le DTC n'est pas informatif, lorsque les fenêtres temporales ne sont pas perméables ou que le flux de l'ACM n'est pas retrouvé, faisant suspecter une occlusion.

Elle est utilisée pour dépister les infarctus silencieux.

Trois types de lésion sont observés à l'ARM :

- des infarctus massifs parenchymateux dans le territoire de l'artère lésée,
- des infarctus jonctionnels corticaux sous corticaux, soit antérieurs (territoire entre les artères cérébrales antérieure et moyenne) ou postérieurs (territoire entre les artères cérébrales moyenne et postérieure),
- des infarctus lacunaires de la substance blanche péri ventriculaire, des noyaux gris centraux et de la capsule interne [29-30].

G- La biologie :

La drépanocytose se manifeste par une anémie hémolytique chronique.

L'hémogramme :

Une grande variabilité de données hématologiques est observée selon l'âge, le sexe des patients avec des différences selon que l'examen soit réalisé en phase stationnaire ou au cours d'une complication de la maladie.

Elle précise l'importance de l'anémie qui est variable, le taux d'Hb variant en moyenne entre 6 et 10 g/dl. Il est important de connaître le taux d'Hb basal afin d'évaluer les variations par rapport au taux habituel d'un patient. Une hyperleucocytose peut apparaître à prédominance polynucléaires neutrophiles pouvant atteindre 30000/mm³ et une tendance à la thrombose.

L'anémie est normochrome, normocytaire. Une microcytose et une hypochromie apparaissent s'il existe une anomalie quantitative de synthèse de l'Hb associée : soit à une carence martiale ou à une thalassémie.

L'examen du frottis sanguin révèle la présence d'hématie en forme de «faucille» ou drépanocyte, caractéristique de la maladie. Les hématies ont une forme allongée aux deux extrémités.

Le taux de réticulocyte est très élevé sauf en cas d'érythroblastopénie.

L'électrophorèse de l'hémoglobine :

Elle permet de poser le diagnostic en mettant en évidence la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente des hémoglobines normales. Elle permet également de différencier les formes homozygotes des formes hétérozygotes, ainsi que la présence éventuelle d'une autre anomalie d'hémoglobine associée (autre mutation ou thalassémie).

Le diagnostic de la drépanocytose est confirmé par la présence majoritaire d'Hb S. chez le sujet hétérozygote le taux d'Hb S est inférieur à 30 %.

Le sujet drépanocytaire ne possède d'Hb A1, mais il existe un taux variable d'Hb F.

Chez certains malades lorsque deux mutations sont associées on parle de double hétérozygote (SC...).

H- Traitement :

1- Prise en charge de la drépanocytose :

Les malades atteints de drépanocytose doivent être suivis de manière permanente et régulière. L'application d'un certain nombre de mesures préventives est souhaitable. Elle suppose dans la mesure du possible une éducation des parents, de la famille et des malades afin de limiter au minimum les hospitalisations.

Les mesures préventives reposent sur :

- la prévention des crises vaso-occlusives : elle vise l'éviction des facteurs déclenchant (froid, les exercices physiques intenses qui engendrent l'hypoxie, la déshydratation, l'acidose etc.). Une prévention des infections par les vaccinations anti-pneumocoque, anti-méningocoque, anti-haemophilus.

Une pénicillinothérapie continue pendant les cinq premières années est recommandée.

Toute infection doit être traitée rapidement. Une antibiothérapie à large spectre doit être instituée aussitôt après les hémocultures.

2- Traitement des accidents vasculaires cérébraux :

a) Prise en charge de l'accident aigu :

L'AVC impose dans un premier temps de faire un scanner cérébral pour préciser la nature ischémique ou hémorragique. Dans les deux cas le but est d'abaisser progressivement le taux d'hémoglobine S inférieur à 30% sans aggraver ni l'hyperviscosité, ni l'anémie. De ce fait l'échange transfusionnel est le meilleur traitement. Mais il doit tenir compte du taux d'hémoglobine. Au moment de l'AVC la plupart des malades sont anémiques, imposant une transfusion en premier lieu de 10 ml/kg environ et programmer ultérieurement l'échange transfusionnel. Pour les hémorragies méningées l'indication d'une neurochirurgie est discutée.

Le taux d'Hb des drépanocytaires homozygotes SS étant compris entre 6 et 9 g/dl, l'objectif de la transfusion est de ramener le taux abaissé à sa valeur habituelle sans dépasser ce chiffre car le pourcentage d'hématies drépanocytaires résiduelles peuvent aggraver l'état clinique et rends l'AVC plus sévère en raison de l'hyperviscosité sanguine qu'elles induisent lorsque l'hématocrite s'élève.

On associe au traitement symptomatique habituel, l'oxygénothérapie, l'hyperhydratation à 100 ml/kg/j et les anticonvulsivants si convulsion. Une rééducation s'impose en cas de déficit moteur intense.

b) Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les drépanocytaires :

Elle est double : une prévention primaire, c'est-à-dire prévention avant un premier AVC et la prévention des récives (prévention secondaire) après un premier AVC.

b-1 La prévention primaire : elle nécessite un dépistage précoce de la drépanocytose et de la vasculopathie cérébrale, avant la survenue des AVC pourvoyeurs de séquelles. La mesure des vitesses moyennes de flux dans les artères intracérébrales par le doppler transcrânien permet de dépister les patients à risque de développer un AVC dans les trois ans si les vitesses sont supérieures à 200 cm/s [16-17]. Ce type d'anomalie implique de mettre en route un programme transfusionnel (transfusions mensuelles, sous forme d'échange ou de transfusion simple, visant un taux d'Hb S inférieure ou égale à 30 %) permet une réduction du risque d'apparition d'un premier AVC de plus de 90 % [31]. Ce programme continu jusqu'à normalisation des vitesses.

b-2 La prévention secondaire :

Le problème majeur soulevé par les AVC chez les drépanocytaires est dominé par le risque de récive à distance de l'épisode initial. Il est estimé à 67 % par Powars et al. et survient dans les 3ans suivant le premier AVC. Par

ailleurs, il semble que le risque augmente après chaque récurrence, comme la mortalité et les séquelles neuropsychiques invalidantes d'où l'idée d'entreprendre un traitement préventif. Le seul dont on dispose est la mise en route d'un programme d'échanges transfusionnels réguliers. L'étude STOP a montré que cette stratégie diminue le risque de récurrence de 10 % à 2 % [31].

b-2-1 La transfusion simple :

En règle générale, le produit utilisé est le concentré érythrocytaire de préférence déleucocyté. Avant toute transfusion, les malades doivent être phénotypés dans les systèmes ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Kidd et Lewis. Les concentrés à transfuser doivent être compatibles dans les systèmes ABO, Rhésus et Kell au minimum.

Les patients transfusés sont vaccinés au préalable par le vaccin de l'hépatite B avec contrôle de la sérologie HIV.

Les rythmes des transfusions sont rapprochés initialement (1/15 jours) pour diminuer rapidement le taux d'Hb S, puis mensuel afin de le maintenir à moins de 30 %. Une numération formule sanguine avec dosage des réticulocytes, une électrophorèse de l'Hb et un bilan martial sont pratiqués avant chaque transfusion. Un traitement de chélateur du fer est mis en route, si le taux du fer sérique excelle le seuil.

La transfusion a pour but de corriger l'anémie et de maintenir le taux d'Hb entre 9 et 11 g/dl. On administre :

15 ml/kg en cas d'Hb inférieure à 9 g/dl,

10 ml/kg en cas d'Hb comprise entre 9 et 10 g/dl.

La transfusion est repoussée d'une semaine en cas d'Hb supérieure à 10 g/dl. Un rendez-vous de contrôle à 3 mois par EDTC est organisé.

b-2-2 L'échange transfusionnel :

L'objectif de cet échange est de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'Hb A. Cet échange doit se faire en général à hémocrite constant. Les techniques manuelles supposent deux voies veineuses, l'une pour la soustraction (saignée) et l'autre pour les apports (transfusion).

On procède en trois temps :

- saignée de 10 à 15 ml/kg associée à une perfusion concomitante de même volume de soluté isotonique par la seconde voie d'abord ;
- transfusion réglée au même débit que la saignée jusqu'à l'obtention du volume à déléter ;
- poursuite de la transfusion jusqu'à l'obtention du volume à apporter.

Malgré ces mesures prophylactiques, le risque de récurrence n'est pas nul (1,9 % patients par an) chez les patients sans antécédents ni d'événement médical associé à l'AVC initial [32]. La répétition et/ou la sévérité des AVC chez certains malades a fait poser l'indication de greffe de moelle ou de sang de cordon [3].

b-2-3 Hydroxyurée :

Elle augmente l'Hb F dans les hématies drépanocytaires, mais aussi l'Hb totale et abaisse les neutrophiles, les monocytes et les réticulocytes. Elle permet de réduire la fréquence des crises douloureuses et syndromes thoraciques aigus [5].

Ce pendant son utilisation est controversée dans la prévention des AVC et ne semble pas une alternative aux programmes transfusionnels [3]. Le taux d'Hb bas étant un facteur de risque indépendant d'AVC, l'Hydroxyurée ne permet pas une élévation de ce taux.

b-2-4 Transplantation médullaire : [33-34]

Elle a un intérêt curatif de la drépanocytose. Elle est indiquée chez les enfants moins de 16 ans qui présentent des complications graves : comme essentiellement les AVC avec séquelles motrices. La guérison de la drépanocytose est obtenue dans 75 à 85 % des cas et presque tous les patients ont au moins une stabilisation de leur vasculopathie cérébrale.

Près de 10 % des drépanocytaires greffés ont un rejet de la greffe ou une récurrence de la drépanocytose.

Les risques d'infertilité et de l'oncogénicité qu'ils induisent, incitent à la prudence concernant les indications de la greffe.

METHODOLOGIE

Méthodologie

1- Cadre et lieu d'étude :

L'étude a été réalisée dans le service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré. Situé en plein centre de la ville de Bamako, le CHU Gabriel Touré reçoit les patients venant de toutes les communes et ceux des huit régions du MALI.

Le service de pédiatrie est composé de :

Trois pavillons d'hospitalisation ;

Un service des urgences pédiatriques ;

Une unité de néonatalogie ;

Une unité d'oncologie ;

Une unité de prise en charge de la drépanocytose ;

Une unité kangourou ;

Une unité de prise en charge des malnutris ;

Une unité de prise en charge du VIH ;

Une unité de consultation externe située au 1^{er} étage du bureau des entrés.

1.1 Les activités de l'unité de prise en charge de la drépanocytose :

Cette unité a pour rôle la prise en charge du suivi des enfants drépanocytaires et la prise en charge des complications de la drépanocytose.

Le personnel est dirigé par un hémato-pédiatre, qui encadre deux internes thésards.

a) Le suivi :

Il a pour objectifs :

De prévenir les complications aiguës ;

Eviter les complications chroniques ;

Prise en charge, soutien moral et psychologique des malades ;

Amélioration de la survie et du confort du malade.

a.1 Le calendrier de suivi :

➤ Le suivi clinique :

A l'inclusion le premier jour, un conseil à l'éducation pour la santé est donné au malade et aux parents ou accompagnants.

Examen clinique :

L'interrogatoire à la recherche des antécédents du malade (fréquence et type de crises, état vaccinal, antécédents transfusionnels ou d'allergie et les antécédents de la fratrie).

L'examen physique du malade recherche les signes évocateurs de la maladie : la pâleur, l'ictère, une splénomégalie, une hépatomégalie. Une prise de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et la température est

effectuée, également l'état ORL (oto-rhino-larynx), de la peau et développement pubertaire sont appréciées.

➤ **Le suivi para clinique :**

Les données biologiques :

Les bilans biologiques indispensables reposent sur : un hémogramme complet avec dosage des réticulocytes, le groupe sanguin, le taux des fractions d'hémoglobine, le phénotype érythrocytaire.

D'autres bilans sont demandés en fonction de l'état clinique des malades : l'Ag HBs (antigène sérique de l'hépatite B), sérologie VIH, dosage de la ferritine et le taux de fer sérique, la créatinémie, urée, la bilirubinémie etc.

Les bilans d'imagerie médicale : elles comportent :

- une échographie (cardiaque et hépatique) ;
- la radiographie du thorax et du bassin ;
- l'écho-doppler transcrânienne ;
- le fond d'œil.

➤ **Le Bilan annuel :** il a pour but de dépister de façon précoce l'installation d'une quelconque complication et est réalisé chez tous les drépanocytaires. Sont demandés :

- un bilan rénal (créatinémie) ;
- un bilan hépatique (transaminase, échographie) ;
- un bilan cardiaque (écho-cœur et radiographie du thorax) ;
- un martial (taux de fer sérique et ferritine) ;
- une radiographie du bassin ;
- une échographie doppler transcrânienne ;
- un fond d'œil.

Les consultations à l'unité ont lieu tous les Lundi, Mercredi et Vendredi.

Ce suivi comporte aussi la prévention des infections aiguës par :

- **la vaccination :** en plus des vaccins usuels du PEV, nous faisons les vaccins antipneumococcique, anti-salmonelle et antiméningococcique. Ces vaccins sont renouvelables tous les trois ans.

- **la pénicillinothérapie per os :** qui est administré quotidiennement à la dose 50 unités internationales/Kg chez les sujets drépanocytaires moins de 5 ans.

- **la prophylaxie anti palustre :** l'utilisation des moustiquaires imprégnées.

L'hospitalisation :

b) La prise en charge des pathologies :

Les enfants drépanocytaires présentant une pathologie mal tolérée sont hospitalisés et pris en charge par l'unité. Nous considérons comme pathologies :

Les crises vaso-occlusives, le syndrome thoracique aigu, le priapisme, les anémies aiguës, les crises de séquestrations spléniques, les Sepsis, les accidents vasculaires cérébraux etc.

Principe du traitement

Il reposait sur :

- Le repos au lit
- l'hyper hydratation
- l'utilisation d'antalgiques qui varient du palier I au palier III associés ou non aux AINS.
- La transfusion sanguine pour un taux d'hémoglobine $<6\text{g/dl}$ et/ou de signe d'intolérance anémique.
- L'oxygénothérapie en cas de syndrome thoracique aigu.

Le traitement spécifique qui comportait : l'antibiothérapie à large spectre en cas d'infection, les antipaludiques en cas de GE positive, les calmants ou anticonvulsivants en cas d'agitation ou de convulsion, les antiémétiques et les corticoïdes.

Définition opérationnelle :

Pour cette étude, ont été considéré comme :

- drépanocytaires SS les cas dont le taux d'hémoglobine $S \geq 80\%$;
- drépanocytaires SF tous les patients ayant un taux d'hémoglobine $F \geq 18\%$;
- drépanocytaires $S\beta^0$ thalassémie quand le taux d'hémoglobine $A2 > 3.5\%$ avec absence de l'hémoglobine A1 ;
- drépanocytaires $S\beta^+$ thalassémie quand le taux d'hémoglobine $A2 > 3.5\%$ avec présence de l'hémoglobine A1.

2- Type d'étude :

C'est une étude descriptive, rétrospective et prospective.

3- Période d'étude :

La durée de notre étude s'étend sur cinquante et huit mois (du 01 Avril 2005 au 31 Janvier 2010).

4- Échantillonnage :

- Population d'étude :

Elle a concerné les enfants drépanocytaires âgés de 6 mois à 15 ans et suivis à l'unité de prise en charge de la drépanocytose à la pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

- Taille :

La population était exhaustive de 450 enfants drépanocytaires.

- Critère d'inclusion :

Ont été inclus, tous les enfants drépanocytaires présentant un AVC clinique et/ou radiologique admis à la pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré avec l'accord des parents.

- Critère de non inclusion :

N'ont pas été inclus :

- Les enfants non drépanocytaires présentant un AVC.
- Les enfants dont les parents ont refusé inclusion.

5- Recueil des données :

Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête.

6- Analyse des données :

Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 12. Le traitement de texte a été réalisé sur le logiciel Microsoft Word 2003. Le calcul des indicateurs suivant ont été effectué : incidence, la moyenne et fréquence.

7- Déroulement de l'enquête :

Les données ont été recueillies sur des questionnaires individuels élaborées à cet effet et remplis selon les informations consignées dans le dossier du malade et les réponses de la mère ou de l'accompagnant.

8- Traitement des accidents vasculaires cérébraux :

Au cours de cette étude le traitement de l'AVC était basé sur :

a-) Prise en charge de l'accident aigu :

Le principe et le schéma thérapeutique reposent sur

- le repos au lit ;
- le scanner cérébral est réalisé dans les premières 72 heures pour préciser le type d'AVC (qui est ischémique ou hémorragique).
- le dosage du taux d'hémoglobine, du groupe sanguin et rhésus ;
- la transfusion sanguine iso groupe, iso rhésus, phénotypés pour un taux d'hémoglobine < à 6 g/dl ou en cas d'une intolérance anémique à raison de 10 ml/kg/jour.
- l'hyper hydratation à base du ringer lactate ou du sérum salé isotonique à raison de 100 ml/kg/24 heures ou 2 à 3 litres /m² de surface corporelle.
- l'utilisation des antalgiques du palier I au palier III en fonction de la douleur.
- un anti agrégant plaquettaire (ASPEGIC 100 mg en sachet : 1 sachet /jour).
- la bi antibiothérapie en présence d'un foyer infectieux.

- un anti convulsivant en cas de convulsion.
- la rééducation s'impose en cas déficit moteur intense.

b)- la prévention des récurrences ou prévention secondaire après AVC :

Elle est basée sur la mise en route d'un programme transfusionnel (transfusions mensuelles sous forme d'échange ou de transfusion simple, visant à abaisser le taux d'Hb S inférieur ou égale à 30 % et diminution des vitesses circulatoires cérébrale) et la mesure des vitesses circulatoires intra cérébrale par l'écho-doppler transcrânienne.

- une numération formule sanguine avec dosage des réticulocytes, une électrophorèse de l'Hb, la ferritinémie et le taux de fer sérique sont pratiqués avant chaque transfusion.
- la transfusion simple, le rythme est rapproché au début 2 fois par mois, puis une fois par mois. On administre 15 ml/kg.
- l'échange transfusionnel on pose deux voies veineuses, l'une pour la soustraction (saignée) et l'autre pour les apports (transfusion).

On procède en trois temps :

- saignée de 10 à 15 ml/kg associée à une perfusion concomitante de même volume de soluté isotonique par la seconde voie d'abord ;
 - transfusion réglée au même débit que la saignée jusqu'à l'obtention du volume à dépléter ;
 - poursuite de la transfusion jusqu'à l'obtention du volume à apporter.
- l'écho-Doppler transcrânienne est faite tous les 3 mois.

9 – L'éthique :

Les bonnes pratiques médicales ont été respectées, les résultats seront diffusés au niveau du CHU Gabriel Toure et de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

LES RESULTATS

Résultats

1- Résultats descriptifs :

Pendant la période d'étude nous avons recensé 13 cas d'AVC dans une population de 450 drépanocytaires avec une prévalence de 2,88 %.

1- Caractéristiques sociodémographiques de la population

Tableau 1 : la répartition des patients selon la tranche d'âge.

âge	Fréquence	Pourcentage
6mois à 5ans	4	30,8
6ans à 10ans	6	46,2
11 à 15ans	3	23,1
Total	13	100,0

Les enfants âgés de 6 à 10 ans étaient les plus représentés avec 6/13 des cas. L'âge moyen était de 8ans avec des extrêmes 3 ans et 15 ans.

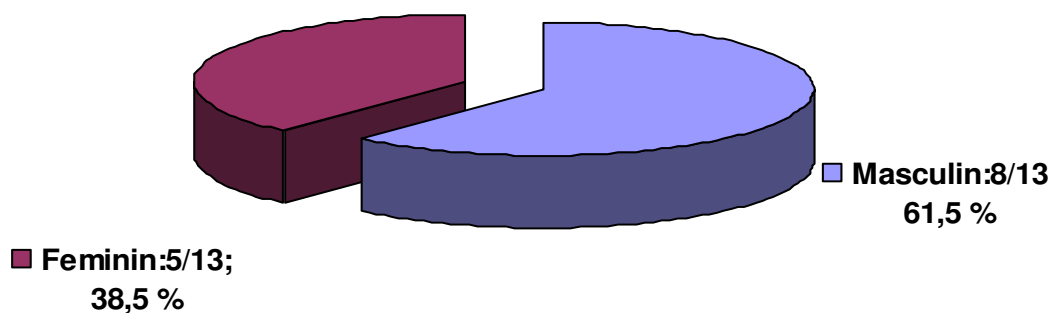


Figure 2 : la répartition des patients selon le sexe.

Le sexe ratio était de 1,6.

Tableau 2 : la répartition des malades selon l'ethnie.

Ethnie	Fréquence	Pourcentage
Peulh	6	46,2
Senoufo	2	15,4
Bambara	1	7,7
Sonrhāï	1	7,7
Malinké	1	7,7
Maure	1	7,7
Bobo	1	1
Total	13	100,0

L'ethnie peulh était la plus représentée avec 6/13 soit 46,2 %.

2 – Les antécédents :

Tableau 3 : la répartition des malades selon la découverte de la drépanocytose

Diagnostic de la drépanocytose	Fréquence	Pourcentage
Avant survenue AVC	5	38,5
Après la survenue AVC	8	61,5
Total	13	100,0

- Le diagnostic de la drépanocytose a été fait au décours de l'AVC dans 8 cas.

- Les 5 drépanocytaires connus étaient régulièrement suivis avant la survenue de l'AVC.

Tableau 4 : la répartition des malades selon le phénotype de l'hémoglobine.

Phénotype	Fréquence	Pourcentage
SS	8	61,5
SC	2	15,4
SF	2	15,4
S-βth	1	7,7
Total	13	100

Les drépanocytaires de forme SS étaient les plus touchés avec 8/13 des cas soit 61,5 %.

3 – Les caractéristiques cliniques des malades

Tableau 5 : la répartition des malades selon le délai de consultation.

délai de consultation	Fréquence	Pourcentage
avant une semaine	7	53,8
à deux semaines	2	15,4
à un mois	2	15,4
à un mois	2	15,4
Total	13	100,0

Les 7/13 des patients avaient consulté dans la première semaine de survenue de l'accident vasculaire cérébral soit 53,8 %.

Tableau 6 : la répartition des malades selon le motif de consultation.

Motif de consultation	Fréquence	Pourcentage
Convulsion	6	46,2
Hémiplégie	3	23,1
Douleur ostéo articulaire	1	7,7
Raideur de la nuque	1	7,7
Céphalée	1	7,7
Somnolence	1	7,7
Total	13	100,0

Les convulsions ont été les motifs de consultation les plus fréquents dans 6/13 des cas.

Tableau 7 : la répartition des malades selon le mode d'installation du déficit neurologique.

Mode d'installation	Fréquence	Pourcentage
Progressif	10	76,9
Brutal	3	23,1
Total	13	100,0

Le mode d'installation était progressif chez 10/13 des patients soit 76,9 %.

Tableau 8 : la répartition des patients selon les antécédents neurologiques avant la survenue de l'AVC.

Antécédents neurologiques	Fréquence	Pourcentage
Céphalée	10	76,9
Hémiparésie	1	7,7
Trouble du comportement	1	7,7
Convulsion	1	7,7
Total	13	100,0

La céphalée a été le principal signe neurologique précurseur de survenu de l'AVC avec 10/13 soit 76,9 %.

Tableau 9 : la répartition des malades selon leurs caractéristiques cliniques.

Caractéristiques cliniques	Fréquence n= 13
Pâleur	9
Trouble de la sensibilité	9
Raideur de la nuque	8
Trouble du langage	8
Fièvre	7
Paralysie faciale	7
Hémiplégie	7
Perte de connaissance	5
Trouble visuel	4

La pâleur, le trouble de la sensibilité ont été les signes les plus retrouvés chez 9/13 des patients, suivi de la raideur de nuque et le trouble du langage chez 8/13 des patients.

Tableau 11 : autres pathologies associées.

Pathologie	Fréquence	Pourcentage
Infection respiratoire	4	30,8
HTA	2	15,4
Insuffisance cardiaque	2	15,4
Septicémie	1	7,7
Aucune	5	38,5
Total	13	100

L'infection respiratoire était la pathologie la plus fréquente, elle était greffée dans 4/13 des cas.

6 – Les caractéristiques paracliniques (biologiques et imageries) des patients :

Tableau 12 : la répartition des malades selon le caractère biologique.

Taux d'Hb	Fréquence	Pourcentage
< 7g/dl	9	69,2
7 - 9g/dl	3	23,1
≥10g/dl	1	7,7
Total	13	100
Taux de l'hémoglobine S	Fréquence	Pourcentage
< 50%	2	15,4
50 à 79%	2	15,4
≥80%	9	69,2
Total	13	100
Taux d'hémoglobine F	Fréquence	Pourcentage
< 10%	8	61,5
10 à 19 %	1	7,7
≥ 20 %	2	15,4
Absent	2	15,4
Total	13	100

9/13 des patients avaient un taux d'HGB < 7 g/dl ;

9/13 avaient un taux d'Hb S ≥ 80 % de l'hémoglobine totale et

8/13 avaient un taux d'Hb F < 10 % de l'hémoglobine totale.

Tableau 13 : la répartition des patients selon la ferritinémie.

Ferritinémie	Fréquence	Pourcentage
Normale	5	38,5
élevé inf. à 1000 UI/ml	4	30,8
élevée sup à 1000UI/ml	1	7,7
Non fait	3	23,1
Total	13	100

10/13 ont fait la ferritinémie soit 79,2 %, dont 50 % étaient normale.

Tableau 14 : la répartition des patients selon l'écho-doppler transcrânienne.

EDTC	Fréquence	Pourcentage
Pathologique	5	71,4
Limite	1	14,3
Normale	1	14,3
Total	7	100,0

7/13 des patients soit 53,8 % ont fait l'écho-doppler transcrânienne et 5/7 étaient pathologiques.

6/13 des patients n'ont pas fait l'écho-doppler transcrânienne.

Tableau 15 : la répartition des patients selon les résultats du scanner.

Scanner	Fréquence	Pourcentage
AVC ischémique	10	90,9
Normal	1	9,1
Total	11	100,0

11/13 des patients ont fait le scanner cérébral et 10/11 soit 90,9 % étaient en faveur d'accidents vasculaires cérébraux ischémique.

7 – La durée de l'hospitalisation et coût :

Tableau 16 : la répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

Durée d'hospitalisation	Fréquence	Pourcentage
< 10jours	3	23,1
10 à 20j	4	30,8
20 à 30js	5	38,5
> 30js	1	7,7
Total	13	100,0

6/13 des patients ont été hospitalisés pendant au moins trois semaines, soit 46,2 %.

8 – L'évolution et type de séquelles :

Tableau 17 : la répartition des patients selon l'évolution.

Evolution	Fréquence	Pourcentage
sans séquelles	4	30,8
Séquelles minimales	3	23,1
Séquelles lourdes	4	30,8
Décès du malade	2	15,4
Total	13	100,0

La létalité a été de 15,4 %.

- séquelles minimales dans la mesure où elles n'ont pas modifié le mode de vie du patient (cécité transitoire ; trouble de la marche ; parésie).

- séquelles lourdes lorsqu'elles sont persistantes ou définitives avec détérioration du mode de vie du malade (aphasie ; hémiplégie ; crise épileptiforme).

Tableau 18 : la répartition des patients selon le type de séquelle à la sortie.

Type de séquelle	Fréquence	Pourcentage
Trouble de la marche	2	28,5
Aphasie	1	14,3
Cécité	1	14,3
Crise épileptiforme	1	14,3
Hémiplégie constituée	1	14,3
Paraplégie avec trouble sphinctérien	1	14,3
Total	7	100,0

Tableau 19 : la répartition des patients selon le suivi du programme transfusionnel.

Suivi	Fréquence	Pourcentage
suivi régulier	3	27,3
suivi irrégulier	2	18,2
non suivi	6	54,5
Total	11	100,0

6/11 des patients soit 54,5 % ne font pas le suivi du programme transfusionnel.

COMMENTAIRES & DISCUSSIONS

Commentaires et discussions

1. La prévalence :

Notre étude a porté sur 450 enfants drépanocytaires. La prévalence dans cette population est de l'ordre de 2,88 % plus élevée chez les drépanocytaires SS avec 4,70 % ; 2,85 % chez les SC et plus faible dans les formes SF et S/ β thalassémie avec 1,4 % chacune.

Ce résultat se rapproche de celui d'une étude américaine [2] qui trouve une prévalence 4 % quels que soient le génotype, mais plus élevée chez les drépanocytaires SS.

Contrairement aux résultats d'une étude randomisée « cooperative Study of Sickle Cell Disease » (CSSCD) sur 3425 malades, qui trouve une prévalence des AVC plus élevée chez les drépanocytaires S/ β thalassémie avec 11 %, suivi des drépanocytaires SS avec 7,1 % et les AVC n'étaient pas rencontrés chez les drépanocytaires SC [31].

2. Les aspects sociodémographiques :

2.1 Sexe : au cours de cette étude, l'AVC est survenu dans les deux sexes, cependant le sexe masculin était prédominant avec 8/13 des patients soit 61,5 % avec un sexe ratio de 1,6 en leur faveur.

Cependant selon **Ohene –Frepomg K** et collaborateurs il n'existe pas de différence de sexe dans la survenue d'AVC chez les drépanocytaires [2].

2.2 L'âge : les enfants de la tranche d'âge de 6 à 10 ans ont été les plus touchés avec 46,2 %. L'âge moyen des patients était de 8 ans avec des extrêmes de 3 ans et 15 ans soit une médiane de 9 ans.

La prédominance de cette tranche d'âge s'explique par l'augmentation des vitesses circulatoires sanguines dans les artères cérébrales chez les enfants entre 3 et 12 ans avec un pic vers 7-8 ans. Cette élévation des vitesses circulatoires sanguines cérébrales chez les drépanocytaires est un facteur prédisposant aux AVC [17].

2.3 Ethnie : il y a une prédominance des peulh sur les autres ethnies avec 46,2%. Le mariage consanguin étant un facteur exposant à la drépanocytose, reste l'apanage de certaines ethnies au Mali comme les Sarakolés et les Peulhs. Ce qui explique une fréquence élevée de cette maladie en leur sein.

Dans une étude réalisée par **DIONE** [10] en milieu pédiatrique au CHU Gabriel TOURE sur une série 110 drépanocytaires, trouve 28,2 % de Sarakolé et 22,7 % de Peulh.

3. Les antécédents :

3.1 Le diagnostic de la drépanocytose :

Les 8/13 soit 61,5% des patients ont été diagnostiqués drépanocytaires après la survenue de l'accident vasculaire cérébral, 5/13 des patients étaient connus drépanocytaires et suivis avant la survenue de l'AVC, dont 2/5 étaient réguliers et les 3/5 étaient irréguliers. Ce qui signifie que tout retard dans le diagnostic et la prise en charge de la drépanocytose est un facteur pourvoyeur de complications sévères.

3.2 Le phénotype de l'hémoglobine :

Les drépanocytaires SS étaient les plus touchés avec 61,5%, suivi des formes SF et SC avec 15,4% chacune. La forme S- β th était la moins atteinte avec 7,7%. Ce résultat concorde avec celui d'une étude américaine [2] qui trouve une fréquence plus élevée chez SS que chez les S- β th et les SC. Contrairement à celui apporté par **Driscoll MC et collaborateurs** qui trouvent une fréquence plus élevée chez les S- β th, suivi des SS et l'absence d'AVC chez les drépanocytaires SC [34].

4. Les aspects cliniques, imageries et biologiques :

4.1 : Aspects cliniques :

Les douleurs ostéo-articulaire et thoracique étaient les antécédents de crises vaso-occlusives les plus fréquents.

Les céphalées étaient les antécédents neurologiques les plus retrouvés chez 10/13 soit 76,9 % des patients. Les céphalées sont un des symptômes les plus fréquents de la drépanocytose. Elles peuvent être isolées ou associées à d'autres signes neurologiques comme : un trouble du comportement, une parésie ou de convulsion. Elles peuvent être également le signe présomptif d'une ischémie transitoire qui peut aboutir à un infarctus constitué.

Tout signe neurologique chez un drépanocyttaire est une urgence médicale imposant une hospitalisation afin de dépister et traiter par échange transfusionnel des épisodes neurologiques transitoires minimes qui peuvent précéder un AVC constitué.

En effet 53,8 % des patients avaient consulté dès la première semaine de survenue de l'AVC ; 15,4 % des patients avaient consulté dans la deuxième semaine, 15,4 % des patients avaient consulté à un mois et 15,4 % des patients avaient consulté après un mois.

Les convulsions ont été les motifs de consultation les plus fréquents dans 46,2 % des cas, suivi de l'hémiplégie dans 23,1 %. Elles sont des complications neurologiques les plus fréquentes chez les drépanocytaires.

L'allure des crises convulsives était variable. Leurs apparitions peuvent s'expliquer en particulier l'anoxie cérébrale, l'anémie, l'hyperthermie, les infections.

Le mode d'installation de l'hémiplégie était progressif dans 76,9 % des cas et brutal dans 23,1 %. Il est rapporté et décrite dans la littérature comme un élément d'orientation diagnostique [35-36-37-38].

La pâleur était le signe clinique le plus fréquent chez 69,2 % des patients.

Le trouble de la sensibilité a été le signe neurologique le plus retrouvé chez 9/13 (69,2 %) des patients, suivi de la raideur de nuque et le trouble du langage chez 8/13 (61,7 %) des cas.

L'hémiplégie et la paralysie faciale étaient présentes chez 7/13 (53,8 %) des patients. La perte de connaissance et le trouble de la vision étaient moins fréquents et rencontrés chez respectivement 5/13 (38,5 %) et 4/13 (30,8 %) des cas.

L'infection pulmonaire était mise en cause chez 4/13 (30,8 %) des patients, une insuffisance cardiaque était présente chez un malade.

La septicémie a été retrouvée chez un patient, qui décède le lendemain de son hospitalisation.

Un cas d'insuffisance cardiaque associé à l'hypertension artérielle et un cas HTA isolée ont été aussi retrouvés.

4.2 Aspects biologiques :

Les 9/13 des patients avaient un taux d'Hb < 7g/dl, les 3/13 avaient un taux d'Hb comprise entre 7 et 9g/dl. Tandis que 1/13 seul avait un taux d'Hb > 10g/dl. Un taux bas d'Hb est facteur prédisposant aux AVC ischémiques [2].

Les études menées à Créteil montrent le rôle majeur de l'anémie dans la survenue des DTC pathologiques puis des sténoses : les drépanocytaires dont le taux de base d'Hb est supérieur à 7 g/dl ont un risque de 7,8 % d'avoir un DTC pathologique avant 5ans, tandis que ceux avec une anémie sévère inférieure à 7g/dl ont un risque de 37,5 % [25-39].

Le taux d'Hb S étaient supérieur à 80% de l'Hb total chez 9/13 des patients soit 69,2 %. La falciformation est d'autant plus importante que la quantité d'HbS est élevée dans le globule rouge. La présence de drépanocytes est responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine et par là de complications vaso-occlusives [5]. La déformabilité et l'élasticité du globule rouge conduisent à une hémolyse prématurée [5].

L'hémoglobine fœtale était < 10 % de l'Hb totale chez 8/13 de nos patients soit 61,5 %, elle était comprise entre 10 et 19 % chez 1/13 des malades et était > 20 % chez 2/13, alors qu'elle était absente chez 2/13 autres patients.

Il a été démontré qu'une proportion environ 20 % d'hémoglobine fœtale inhibe de façon très importante la polymérisation de l'Hb S [11-12-13].

Sa diminution ou son absence pourrait être un facteur prédisposant aux risques de survenue d'AVC chez les drépanocytaires.

La ferritinémie était normale chez 5/10 des patients qui l'ont fait, tandis qu'elle était élevée chez les cinq autres. Selon la littérature une augmentation exagérée de la ferritine sanguine engendre une hémolyse. L'élévation de la ferritinémie chez ces cinq patients pourrait être la cause de leur anémie qui est l'un des facteurs indéniables exposant aux AVC chez les drépanocytaires.

4.3 Aspects imagerie :

L'écho-doppler transcrânienne (EDTC) fut réalisée chez 7/13 des patients, elle était pathologique (> 2 m/s) chez 5/7 patients, limite chez 1/7 et normal chez 1/7.

Une EDTC pathologique est un indicateur de la survenue d'AVC chez les enfants drépanocytaires sans antécédent neurologique [25-29-40].

Cet outil permet de dépister les patients à risque de développer un AVC (40 %) dans les trois ans si les vitesses sont supérieures à 200 cm/s [16-17-25-41].

Des études américaines ont retrouvé un risque d'AVC de 10 % par an chez les enfants drépanocytaires ayant une vitesse moyenne supérieure ou égale à 2 m/s, alors que le risque n'était que de 0,5 à 1 % à vitesses normales (<1,7 m/s). Ce risque est intermédiaire de 2 à 5 % en cas de vitesses limites entre 1,7 et 1,99 m/s [25-42-43].

Le scanner a été réalisé chez 11/13(84,6 %) de nos patients dont :

- il était normal dans un cas soit 9,1 %.
 - l'ischémie cérébrale était la lésion retrouvée dans les dix autres cas soit 90,9%.
- Aucun cas d'hémorragie cérébrale n'a été retrouvé.

Cette prédominance des accidents ischémiques et l'absence d'accident hémorragique pourraient être liées à l'âge des patients qui est inférieur à 20 ans. Ce résultat est conforme avec une étude américaine [2] basée sur le suivi de 4000 patients pendant 10 ans, portant sur les AVC, trouve que les accidents étaient surtout ischémiques avant 20 ans, avec un risque maximum entre 1 et 9 ans et hémorragiques après 20 ans.

Le cas de scanner normal pourrait s'expliquer par un d'accident ischémie transitoire qui survient chez 17 à 22 % de la population drépanocytaire [2].

5. La durée de l'hospitalisation :

Les 6/13 (46,2 %) des patients ont été hospitalisé pendant aux moins trois semaines, 1/13 était hospitalisé pendant plus d'un mois, 4/13 (30,8 %) des patients avaient une durée d'hospitalisation d'environ deux semaines et 3/13 (23,1 %) avaient une durée d'hospitalisation moins de dix jours.

En revanche, la durée d'hospitalisation est fonction de l'évolution.

6. L'évolution et le type de séquelle :

L'évolution était sans séquelle chez 4/13 (30,8 %) des patients.

Chez 3/13 (23,1%) des malades, les séquelles étaient considérées comme minimales dans la mesure où elles ne modifient pas de façon notable leur mode de vie :

- un cas de cécité transitoire bilatérale avec œdème papillaire au fond d'œil. Chez qui la vision est devenue normale ainsi que le fond d'œil après un mois.
- deux cas de trouble de la marche qui ont régressé après quelques mois de rééducation.

Les 4/13 (30,8 %) des patients ont conservé d'importantes séquelles persistantes dites lourdes :

- un cas d'aphasie après récurrence de son AVC à distance de six mois du premier accident ;
- un cas de crise épileptiforme ;
- un cas d'hémiplégie ;
- un cas de paraplégie associé à un trouble sphinctérien.

Ces différents types de séquelles invalidantes survenant au décours des AVC ont été décrits par plusieurs auteurs [35-44]. Ces complications pourraient être dues à un retard dans la prise en charge.

La létalité est de l'ordre de 15,4 % (2/13). Ce taux concorde avec celui de la littérature qui l'estime entre 10 à 20 % [2] dans les AVC chez les drépanocytaires.

Cette mortalité est inférieure à celles des différentes études sur les AVC en : réanimation, cardiologie et neurologie qui trouvent respectivement 34 % ; 22,2 % et 22,5 % [35-42].

7. Le suivi du programme transfusionnel :

Les 54,5 % des patients n'ont pas fait le suivi du programme transfusionnel. Dont 18,2% sont irréguliers dans le suivi et présentent un EDTC pathologique. 3/11 sont réguliers dans le suivi parmi lesquels on note une nette amélioration des vitesses circulatoires cérébrales chez deux et un cas de vitesses normales.

En effet, le programme transfusionnel (sous forme d'échange ou de transfusion simple visant à maintenir un taux d'hémoglobine S inférieur à 30 %)

permet de prévenir un premier AVC avec plus 90 % et de réduire le risque de récurrence de 80 à 90 % [2].

L'étude STOP a montré que cette stratégie permet de réduire le risque de récurrence de 10 % à 2 % [16].

Adams et collaborateur, sur un suivi de 45 mois de 79 enfants avec EDTC pathologiques (> 200 cm/S), parmi 41 non transfusés, l'EDTC est redevenue pathologique chez 14 et 2 ont développé un AVC alors qu'aucune anomalie de l'EDTC ni aucun AVC ne sont observés chez les 38 enfants transfusés [17].

CONCLUSION & RECOMMANDATIONS

Conclusion :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), dont les mécanismes physiopathologiques sont multifactoriels, représentent une complication gravissime de la drépanocytose avec une lourde mortalité et morbidité.

Au terme de notre étude nous constatons que :

- tout retard dans la découverte de la drépanocytose peut conduire à une complication invalidante (AVC) voire une perte de vie.
- les AVC sont généralement ischémiques chez les drépanocytaires de moins de 20 ans et la fréquence est plus élevée chez les sujets homozygotes SS avec un pic entre la tranche d'âge 6 à 10ans.
- l'inaccessibilité et le coût excessif des moyens de diagnostic et de prise en charge.
- les AVC sont pourvoyeurs de séquelles invalidantes qui détériorent le mode de vie des patients.
- le taux d'hémoglobine bas $< 7\text{g/dl}$ et une élévation des vitesses circulatoires intracrâniennes ($\geq 200\text{ cm/s}$) jouent une part dans la survenue des AVC.
- la prépondérance de l'écho-doppler transcrânienne dans le diagnostic et la prise en charge des drépanocytaires prédisposés ou ayant fait un AVC, par mesure des vitesses circulatoires intracrâniennes.
- un programme adapté permet une réduction du risque de récurrence après un premier AVC.

Recommandations

Au regard des résultats obtenues, nous préconisons :

- Décentraliser les centres de prise en charge de la drépanocytose.
- Aux professionnels de la santé de faire un dépistage systématique de la drépanocytose.
- Doter les hôpitaux des moyens d'investigation des AVC (TDM, IRM, angiographie cérébrale, doppler transcrânien).
- Aux parents d'assurer un suivi correct et régulier des enfants drépanocytaires afin d'appliquer les mesures préventives contre la survenue des complications fâcheuses.
- Aux jeunes de faire l'électrophorèse de l'hémoglobine avant leur mariage.

RESUME

Fiche signalétique

Nom : OUATTARA

Prénom : Arouna

Titre de la thèse : Etude des accidents vasculaires cérébraux chez les drépanocytaires majeurs de 6 mois à 15 ans dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.

Année universitaire : 2009-2010

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

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

Secteur d'intérêt : Pédiatrie, hématologie, santé publique.

Résumé

La drépanocytose est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent une complication gravissime de la maladie avec une lourde mortalité et morbidité.

Notre étude a porté sur 13 cas d'AVC drépanocytaires dans le service de pédiatrie. Elle a été descriptive, rétrospective et prospective du 01 Avril 2005 au 31 Janvier 2010. L'âge moyen de nos enfants était de 8 ans avec des extrêmes de 3 ans à 15 ans et un sexe ratio 1,6. La prévalence était de 2,88 % plus élevée chez les drépanocytaires SS avec 4,70 % ; 2,85 % chez les SC et plus faible dans les formes SF et S/ β thalassémie avec 1,4 % chacune. Dans notre série 8/13 soit 61,5 % des patients ont été découvert drépanocytaire après la survenue de l'accident vasculaire cérébral. Les céphalées étaient les antécédents neurologiques les plus retrouvés avec 76,9 % des cas. Les convulsions ont été le motif de consultation le plus fréquent avec 46,2 %, suivi de l'hémiplégie 23,1%. Le mode d'installation du déficit neurologiques était progressif dans 76,9 % et brutal dans 23,1 %. L'hémiplégie et la paralysie faciale étaient présentes chez 53,8 % des patients. La plupart des patients soit 9/13 (69,2 %) avaient un taux d'Hb inférieur à 7g/dl. L'écho-doppler transcrânienne réalisée chez 53,8 % des malades était pathologique chez 38,5 %, limite chez un et normal chez un autre. Le scanner a été réalisé chez 11/13 de nos patients, l'ischémie cérébrale était la lésion retrouvée dans dix cas soit 90,9 %. Aucun cas d'hémorragie cérébrale n'a été retrouvé. La létalité était de 15,4 %.

Les AVC sont pourvoyeurs de séquelles invalidantes qui détériorent le mode de vie des patients.

Mots clés : enfant, drépanocytose, accident vasculaire cérébral.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Steinberg MH. Management of sickle cell disease. N Engl J Med 1999; 340: 1021-30.
- 2- Ohene –Frempong K. Weiner SJ; Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in Sickle cell disease: rates and risk factors, Blood. 1998; 91: 288-94.
- 3- Prengler M, Pavlakis SG, prohovnik I, Adams RJ. Sickle cell disease: the neurological complications. Ann Neurol 2002; 51: 543-52.
- 4- Solovey A, Kollander R, Shet A, et al. Endothelial cell expression of tissue factor in sickle mice is augmented by hypoxia/reoxygenation and inhibited by lovastatin. Blood 2004; 104: 840-6.
- 5- ELOUNDOU G. R.C : Prise en charge de la crise drépanocytaire selon critères de l’OMS. Etude en milieu hospitalier pédiatrique à Libreville. Thèse médecine N ° 32 ; 2002.
- 6- Bégué P., Assimadi K, (1984) diagnostique de la drépanocytose et ces complications. IM : Lama Die drépanocytaire. P.Bégué. Ed. Edition Sandoz, Rueil-Malmaison. P.78
- 7- ELION J., LABIER D. Drépanocytose et adhérence cellulaire. Hématologie 1998 ; 4(3 : 201-211).
- 8- KOUREISSI M. Etude des complications aiguës de la drépanocytose dans le service de pédiatrie CHU Gabriel TOURE. Thèse méd. 2009.
- 9- Verlhac S, Bernaudin. <http://Drepanosite.free.fr>
- 10- DIONE L. : Les activités de l’unité fonctionnelle de prise en charge et suivi des enfants drépanocytaires : Bilan d’une année dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE. Thèse de méd. Bamako 2007.
- 11- Welmer DL, Hibberd PL, Bett-P et al. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease JAMA 2003; 289:1136-42.

- 12- Romero JR, Suzuka SM, Nagel RL et al. Arginine supplementation of sickle transgenic mice reduces red cell density and gardos channel activity. *Blood* 2002; 99: 1103-8.
- 13- Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle anemia. *J Pediatr* 2006; 149: 710-2.
- 14- Nichols FT, Jones AM, Adams RJ, Stroke prevention in sickle cell disease (STOP) study guidelines for Transcranial Doppler testing. *J Neuro imaging* 2001; 11: 354-62.
- 15- Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs A, et al. Coagulation changes individuals with sickle cell trait. *Am J Hematol* 2002; 69: 89-94.
- 16- Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with Transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004; 103: 3689-94.
- 17- Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 2769-78.
- 18- Moser FG, Miller S.T. Bello J, et al. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle cell disease: a report from the cooperative Study of sickle cell Disease. *AJNR Am J Neurroradiol* 1996; 17: 965-72.
- 19- Verlhac S, Bernadin F. Doppler transcrânien chez les enfants drépanocytaires. *J Radiol* 2003; 84: 131-8.
- 20- Riebel T, Kebelmann-Betzing C, Gotze R, Schulte Overberg U. Transcranial Doppler ultrasonography in neurologically asymptomatic children and young adults with sickle cell disease. *Eur Radiol* 2003; 13: 563-70.

- 21- Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr* 2002; 140: 384-54.
- 22- Strouse JJ, Hulbert ML, DeBaun MR, Jordan LC, Casella JF. Primary hemorrhagic stroke in children with sickle cell disease is associated with recent transfusion and corticosteroids. *Pediatrics* 2006; 118: 1916-24.
- 23- Adams RJ, Kutlar A, McKie V, et al. Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1994; 45: 279-82.
- 24- Inwald DP, Kirkham FJ, Peters MJ, et al. Platelet and leukocyte activation in childhood sickle cell disease: association with nocturnal hypoxaemia. *Br J Haematol* 2000; 111: 474-81.
- 25- Bernaudin F, Verlhac S. Accidents vasculaires cérébraux des drépanocytaires : apport du Doppler transcrânienne et de l'imagerie en résonance magnétique. *Hématologie* 2008; 14(1): 25-35.
- 26- Seibert JJ, Glasier CM, Kirby RS, et al. TCD MRA and MRI as a screening examination for cerebrovascular disease in patients with sickle cell anemia: an 8 year study. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 138-42.
- 27- Gilliams AR, McMahan L, Weinberg G, Carter AP. MRA of the intracranial circulation in asymptomatic patients with sickle cell disease. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 283-7.
- 28- DeBaun M, Glauser T, Sigel M, Borders J, Lee B. Non-invasive central nervous system imaging in sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 29-33.
- 29- Madani G, Papadopoulou AM, Holloway B, Robins A, Davis J, Murray D. The radiological manifestations of sickle cell disease. *Clin Radiol* 2007; 62: 528-38.

- 30- Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie V, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke* 1992; 23: 1073-7.
- 31- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of the first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal result on Transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339: 5-11.
- 32- Bernaudin F. Résultats et indications actuelles de l'allogreffe de moelle dans la drépanocytose. *Pathol Biol* 1999; 47: 59-64.
- 33- Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood* 2000; 95: 1918-1924.
- 34- Driscoll MC, Hurllet A, Styles L, et al. Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* 2003; 101:2401-4.
- 35- COULIBALY T. ; étude des AVC du sujet jeune dans le service de cardiologie et de neurologie du CHU Point G, Thèse Med 2001, Bamako.
- 36- TOURE A. ; accident vasculaire cérébral ischémique de l'enfant à propos de 44 cas, Paris, 2007.
- 37- Santé.uifgrenoble.fr/santé/TDMcorpus/Q107.html,malimed/2008/38.pdf.
- 38- http://www.vulgaris_medical.com/encyclopedia/hémiplégie 2234.html 2009.
- 39- Bernaudin F, Verlhac C, Coïc L, et al. Efficacité de l'exploration précoce par Doppler transcrânien dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux : expérience monocentrique d'une cohorte d'enfants drépanocytaires dépistés en néonatal. *Hématologie* 2007; 2S, 13 résumé 3-27: 29.
- 40- Verlhac S, Bernaudin F, Tortrat D, et al. Detection of cerebrovascular disease in patients with sickle cell disease using

Transcranial Doppler sonography: correlation with MRI, MRA and conventional angiography. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 514-S19.

- 41- Verlhac S. Doppler transcrânien et protocole de prévention des accidents vasculaires cérébraux de l'enfant drépanocytaire *Archive de Pédiatrie* 2008 ; 15:636-638.
- 42- Adams RJ, McKie V, Nicols F, et al. The use of Transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N J Med* 1992; 326(9): 605-10.
- 43- Adams RJ, McKie VC, Carl EM, et al. Long term stroke risk in children with sickle cell disease screened with Transcranial Doppler .*Ann Neurol* 1997; 42: 699-704.
- 44- FAHD Ali SAID : L'accident vasculaire cérébral hypertensive : aspects épidémio-cliniques et évolutif dans le service de cardiologie B du CHU du point G. Thèse méd.137 ; 2005.

ANNEXES

Fiche d'enquête

Etude des accidents vasculaire cérébraux (AVC) chez les enfants drépanocytaires de (6mois-15ans) en milieu pédiatrique du CHU-Gabriel Touré.

Service : -----

n°inclusion : -----

Date : -----

A-Identification du malade

1-Nom et prénom : -----

2-Age : -----

3-Sexe : -----

4-Ethnie : -----

5-Nationalité : -----

6-Père : Nom et prénom : -----

Age : -----

Profession : -----

7-Mère : Nom et prénom : -----

Age : -----

Profession : -----

8-Age et circonstances de découverte de la maladie

9- suivie oui régulier irrégulier non

B- Consultation

1-période de consultation-----

1-inferieur à une semaine

2-inferieur à deux semaines

3-inferieur à un mois

4-supérieur à un mois

2-Motif de consultation-----

3-Mode d'installation : brutal

progressif

C- Antécédents médicaux

1-Crises vaso-occlusives antérieures : Oui Non

Si Oui le type :

Syndrome pied mains priapisme douleurs ostéo-articulaire ulcère de
jambe

Autres-----

2- Atteintes neurologiques antérieures Oui Non

Si Oui le type : trouble du comportement convulsion céphalée
hémiplégie Cécité

Autres-----

Bilans effectués : -----

Traitement institué-----

D- Etat clinique général

Tension artérielle-----/mmhg, température : -----
Palpation du pouls carotidien normal diminué aboli

Auscultation cardiaque : -----

Auscultation des axes artériels du cou : -----

Examen neurologique :

Axe cervico-céphalique :

Perte de connaissance : oui non (durée-----)

Trouble de la parole : oui non (durée-----)

Trouble visuel : oui non

Paralysie faciale : oui non

Trouble de la sensibilité superficielle :
1 normal, (2) hyperesthésie
(3) hypoesthésie, (4) anesthésie

Raideur de la nuque : oui non

Autres : -----

Axe tronculaire :

Trouble sphinctérien : oui non (nature-----)

RCA : présent absent

Sensibilité superficielle : 1 normal, (2) hyperesthésie
(3) hypoesthésie, (4) anesthésie

Membre supérieur droit :

Motricité : 1 normale, 2 paresie, 3 déficit moteur total (paralysie)

Sensibilité superficielle : 1 normal, (2) hyperesthésie
(3) hypoesthésie, (4) anesthésie

ROT 1 normal, 2 diminué, 3 Vif, 4 aboli

Sensibilité profonde : conservée altérée

Membre supérieur gauche :

Motricité 1 normale, 2 paresie, 3 déficit moteur total (paralysie)

Sensibilité superficielle : 1 normal, (2) hyperesthésie

(3) hypoesthésie, (4) anesthésie
 ROT 1 normal, 2dimunié, 3Vif, 4absoli
 Sensibilité profonde : altéré, conservée

Membre inférieur droit :

Motricité 1 normale, 2paresie, 3deficit moteur total (paralysie)
 Sensibilité superficielle : 1 normal, (2) hyperesthésie
 (3) hypoesthésie, (4) anesthésie
 Tonicité : 1 normale 2hypotonie 3hypertonie
 ROT 1 normal, 2dimunié, 3Vif, 4absoli
 RCP 1 normal, 2babinski, 3Indifference
 Sensibilité profonde : altérée conservée

Membre inférieur gauche :

Motricité 1 normale, 2paresie, 3deficit moteur total (paralysie)
 Sensibilité superficielle : 1 normal, (2) hyperesthésie
 (3) hypoesthésie, (4) anesthésie
 Tonicité : 1 normale 2 hypotonie 3hypertonie
 ROT 1 normal, 2 diminué , 3Vif, 4 aboli
 RCP 1 normale 2 Babinski 3Indifference
 Sensibilité profonde : altérée conservée

E –Conclusion : -----

F – Examens complémentaires :

Biologie	Résultats
Hémoglobine-----	-----
Hématocrite-----	-----
Plaquette-----	-----
Globule blanc-----	-----
PNN-----	-----
Leucocyte-----	-----
Electrophorèse de l'hémoglobine-----	-----
Glycémie-----	-----
Créatinémie-----	-----
Sérologie Hiv-----	-----
INR-----	-----
TCK-----	-----
Hémoculture-----	-----
Ferritinémie -----	-----

Ponction lombaire-----

Fond d'œil-----

Imagerie médicale :
Radiographie du thorax de face-----

Radiographie du crâne F/P-----

Echographie cardiaque-----

Doppler transcrânienne-----

TDM cérébrale-----

Autres :

Diagnostic retenu : -----

Traitement-----

Durée du traitement : -----

Coût du traitement : -----

Date de sortie : -----

G- Evolution clinique et suivie

Sans séquelles

Séquelles minimales

Lourdes séquelles

Décès du malade

Types de séquelles-----

Suivi du programme transfusionnel :

Oui régulier irrégulier non suivi

SERMENT D'HIPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

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

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

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !

