

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N°086/15

**PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE, BIOLOGIQUE,
THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF DE LA DREPANOCYTOSE CHEZ L'ENFANT
(EXPERIENCE DE L'UNITE D'HEMATO-ONCOLOGIE DU
SERVICE DE PEDIATRIE DU CHU HASSAN II-FES)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/04/2015

PAR

Mlle. Da Silva Barbeiro Waldina

Née le 17 Novembre 1988 à la Guinée-Bissau

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Enfant-Drépanocytose-Anémie-Hémolyse-Hémoglobinoses- Crises vaso-occlusives

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme.SARRA BENMILOUD	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. SAMIR ATMANI	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. SANA CHAOUKI	
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BOUBBOU MERYEM	
Professeur agrégé de Radiologie	

PLAN

PLAN	1
INTRODUCTION	13
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE	16
A. Hémoglobine normale	17
1. Structure de l'hémoglobine	17
2. Gènes d'hémoglobine	18
B. Expression séquentielle des gènes au cours du développement	19
C. Hémoglobine drépanocytaire	20
1. Mutation drépanocytaire	20
2. Propriétés physico-chimiques de l'Hb S	21
3. Physiopathologie de la drépanocytose	21
3.1. Polymérisation de l'hémoglobine S	21
3.2. Anomalies cellulaires au niveau des globules rouges	23
3.3. Le tonus vasculaire	24
3.4. L'adhérence des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium	24
3.5. Facteurs favorisant la polymérisation	26
D. Conséquences cliniques	28
PATIENTS ET METHODES	30
1. Type et population d'étude	31
2. Lieu et période d'étude	31
3. Critères d'inclusion et d'exclusion	31
4. Fiche d'exploitation	32
5. Analyse statistique	32
FICHE D'EXPLOITATION	33
RESULTATS	42
I. EPIDEMIOLOGIE :	43

A. Fréquence -----	43
B. Age des patients -----	43
C. Sexe des patients -----	45
D. Origine géographique des patients -----	45
E. Niveau socio-économique -----	47
F. Couverture sociale -----	47
II. Antécédents personnels et familiaux des patients -----	48
A. Consanguinité des patients -----	48
B. Antécédents personnels et familiaux des patients -----	49
III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE -----	50
IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES -----	52
A. Facteurs favorisant la survenue d'une CVO -----	52
B. Durée d'évolution avant la consultation en hématologie pédiatrique -----	53
C. Manifestations cliniques -----	54
D. Données de l'examen clinique -----	55
V. BILAN PARACLINIQUE -----	57
1. Numération formule sanguine -----	57
a. Hémoglobine -----	57
b. VGM et CCMH -----	58
c. Réticulocytes -----	59
d. Les Globules Blancs -----	59
e. Les plaquettes -----	59
2. ELECTROPHORESE D'HEMOGLOBINE -----	60
3. Autres examens complémentaires -----	61
1. Ferritinémie -----	61
2. Fer sérique -----	62

3. Groupage ABO-Rh	62
4. Sérologies virales	63
5. Dosage de G6PD	63
6. Autres examens biologiques de suivie	63
7. Radiographie du thorax	64
8. Autres radiographies standard	64
9. Echographie abdominale et pelvienne	66
10. Echo-cardiographie	67
11. Echographie-Doppler des artères cérébrales	67
12. IRM T2 ^x hépatique	67
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	68
VI-1. Mesures préventives	68
VI-2. Traitement des urgences	68
A. Traitement de la crise	68
1. Hyperhydratation simple	68
2. Antalgiques	69
B. Traitement de l'anémie	69
C. Traitement des infections	70
D. Splénectomie	71
VI-3 : Intensification du traitement	71
A. Programme transfusionnel au long cour	71
B. Traitement par hydroxyurée	71
C. Echanges transfusionnels	71
D. Transplantation médullaire allogénique	72
VII. Evolution-complications	72
A. L'évolution	72

B. Les complications aiguës -----	72
1. L'anémie aiguë -----	72
2. Les crises douloureuses vaso-occlusives -----	72
3. Les infections-----	74
4. Le syndrome thoracique aigu (STA) -----	74
C. Les complications chroniques -----	76
1. Ostéonécrose de la tête fémorale -----	76
2. Retard staturo-pondéral -----	77
3. Complications hépato-biliaires -----	77
4. Surcharge en fer -----	77
5. Les autres complications chroniques -----	78
TABLEAU RECAPITULATIF -----	79
DISCUSSION -----	100
I. HISTORIQUE -----	101
II. EPIDEMIOLOGIE -----	102
A. Répartition Age- sexe -----	105
B. Antécédents familiaux et personnels -----	106
1. Les membres de la fratrie -----	106
III. MANIFESTATIONS CLINIQUES-----	108
A. Circonstances de découverte -----	108
B. Symptômes cliniques -----	111
1. Le syndrome anémique -----	111
2. Les crises douloureuses vaso-occlusives -----	112
3. Le syndrome infectieux -----	113
IV. BILAN PARACLINIQUE -----	115
A. Bilan diagnostique -----	115

1. L'hémogramme -----	115
2. Le taux de réticulocytes -----	115
3. Biologie de confirmation diagnostic -----	116
B. Bilan de suivi -----	119
1. Ferritinémie -----	119
2. Les sérologies virales -----	120
3. Le groupage ABO-Rh et phénotypage -----	120
4. Le bilan rénal et hépatique -----	120
5. L'échographie-Doppler des artères cérébrales -----	120
6. Autres bilans annuels de suivi -----	121
V. FORMES CLINIQUES -----	122
A. Drépanocytose hétérozygote -----	122
B. Drépanocytose homozygote -----	122
C. Drépanocytose hétérozygote composite SC -----	123
D. Drépanocytose hétérozygote composite S/ β -thalassémie -----	124
VI. COMPLICATIONS DE LA DREPANOCYTOSE -----	125
A. Complications aiguës -----	125
1. Aggravation de l'anémie aiguë -----	125
2. Accidents vaso-occlusives graves -----	127
B. Complications chroniques de la drépanocytose -----	132
1. Ulcères de jambe -----	132
2. Nécroses osseuses -----	132
3. Complications rénales -----	134
4. Complications pulmonaires et cardiaques -----	135
5. Complications hépatobiliaires -----	136
6. Complications oculaires -----	136

7. Croissance et développement -----	137
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE -----	138
A. Traitement des urgences -----	138
1. Traitement de la crise douloureuse drépanocytaire -----	138
2. Traitement de l'infection -----	140
3. Traitement de l'anémie aigue -----	141
4. Traitement des accidents vaso-occlusifs graves -----	142
B. Intensification du traitement -----	144
1. Programme de transfusion au long cours -----	144
2. Traitement par hydroxyurée -----	145
C. Mesures préventives -----	146
1. Principe de la prise en charge -----	146
2. Éducation thérapeutique et information de l'entourage et des malades ---	146
3. Traitements préventifs -----	149
4. Dépistage de la vasculopathie cérébrale -----	151
D. Greffe des cellules souches hématopoïétiques -----	152
VIII. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL -----	153
IX. EVOLUTION- COMPLICATIONS -----	156
X. Suivi des patients -----	163
CONCLUSION -----	165
RECOMMANDATIONS -----	167
Protocole de prise en charge des crises vaso-occlusives -----	169
A. Traitement antalgique à domicile -----	169
B. Évaluation et conduite à tenir lors de l'admission à l'hôpital -----	170
RESUMES -----	178
BIBLIOGRAPHIE -----	183

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS:	Anti inflammatoire non stéroïdien
ATB :	Antibiotique
ATCD :	Antécédent
ATP :	Adénine triphosphate
CCMH :	Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine
CG :	Culot globulaire
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CVO :	Crise vaso-occlusif
CSSCD:	Cooperative Study of Sickle Cell Disease
DS :	Déviations standards
ECBU :	Examen cyto bactériologique des urines
ECG :	Electrocardiogramme
FC :	Fréquence cardiaque
FO :	Fond d'œil
FR :	Fréquence respiratoire
GB :	Globules blancs
GLU :	Glutamine
GR :	Globule rouge
HAS :	Haute Autorité de la Santé
Hb :	Hémoglobine
HDM :	Histoire de la maladie
HMG :	Hépatomégalie
Hte :	Hématocrite

Ig :	Immunoglobuline
MDH :	Motif d'hospitalisation
NFS :	Numération formule sanguine
ONA :	Ostéonécrose aseptique
PC :	Périmètre crânien
PL :	Ponction lombaire
PLQ :	Plaquettes
PNI :	Programme national d'immunisation
PNN :	Polynucléaires neutrophiles
PNDS :	Protocole National de Diagnostic et de soins
RAI :	Recherche d'agglutinine irrégulière
RSP :	Retard staturo-pondéral
Sd :	Syndrome
SMG :	Splénomégalie
STA :	Syndrome thoracique aigu
TA :	Tension artérielle
TCMH :	Teneur corpusculaire moyen d'hémoglobine
TDD :	Travée de doigt
TDM :	Tomodensitométrie
Thal :	Thalassémie
Val :	Valine
VGM :	Volume globulaire moyen
VS :	Vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES :

FIGURE 1 : STRUCTURE QUATERNAIRE DE L'HEMOGLOBINE, BIOCHIMIE DES PROTEINES -----	17
FIGURE 2 : LOCALISATION DES GENES DE L'HEMOGLOBINE HUMAINE -----	18
FIGURE 3 : EXPRESSION SEQUENTIELLE DES GENES AU COURS DU DEVELOPPEMENT -	19
FIGURE 4 : MUTATION DE LA B GLOBINE RESPONSABLE DE LA FORMATION DE L'HB S -----	20
FIGURE 5 : ANOMALIES CELLULAIRES ET VASCULAIRES DE LA DREPANOCYTOSE -----	25
FIGURE 6: LES EFFETS PLEIOTROPIQUES D'UNE SEULE MUTATION DANS LA SEQUENCE DE LA B-GLOBINE (GLUVAL) QUI MENE A L'ANEMIE FALCIFORME -----	29
FIGURE 7 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE DE DIAGNOSTIC DE LA DREPANOCYTOSE -----	44
FIGURE 8 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE -----	45
FIGURE 9 : REPARTITION DES CAS SELON LEUR ORIGINE GEOGRAPHIQUE -----	46
FIGURE 10 : NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE DES PATIENTS -----	47
FIGURE 11: ANTECEDENTS DE CONSANGUINITE CHEZ LES PATIENTS -----	48
FIGURE 12 : CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DE LA DREPANOCYTOSE CHEZ NOS PATIENTS -----	51
FIGURE 13 : FACTEUR FAVORISANT LA SURVENUE DES CRISES DREPANOCYTAIRES CHEZ NOS PATIENTS -----	52
FIGURE 14 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES MANIFESTATIONS CLINIQUES.--	56
FIGURE 15 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TAUX D'HEMOGLOBINE-----	57
FIGURE 16 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TYPE DE LA DREPANOCYTOSE. -----	60

FIGURE 17 : TDM DU RACHIS MONTRANT UN ABCES PARAVERTEBRAL GAUCHE CHEZ UN ENFANT ATTEINT DE DREPANOCYTOSE-----	65
FIGURE 18: REPARTITION DES CAS SELON LES DONNEES DE L'ECHOGRAPHIE ABDOMINALE ET PELVIENNE -----	66
FIGURE 19 : IRM T2* HEPATIQUE MONTRANT LA SURCHARGE EN FER CHEZ UN PATIENT POLYTRANSFUSE ATTEINT DE DREPANOCYTOSE -----	67
FIGURE 20: REPARTITION DES CAS EN FONCTION DU TYPE D'HYPERHYDRATATION-	69
FIGURE 21: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE BESOIN TRANSFUSIONNEL-----	70
FIGURE 22: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA SURVENUE DE CVO --	73
FIGURE 23: IMAGE RADIOGRAPHIQUE MONTRANT DES INFILTRATS ET FOYERS INFECTIEUX PULMONAIRES CHEZ 2 PATIENTS ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE PRESENTANT UN STA-----	74
FIGURE 24 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES TYPES D'INFECTION ----	75
FIGURE 25: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES COMPLICATIONS AIGUËS -----	75
FIGURE 26 : OSTEONECROSE DE LA TETE FEMORALE DROITE CHEZ UNE PATIENTE ATTEINTE DE DREPANOCYTOSE-----	76
FIGURE 27 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES COMPLICATIONS CHRONIQUES	78
FIGURE 28 : REPARTITION DE L'HB S EN AFRIQUE ET QUELQUES REGIONS DU MONDE -----	103
FIGURE 29 : SYNDROME PIED-MAINS OU DACTYLITE AIGUE -----	109
FIGURE 30 : ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE :-----	119
FIGURE 31 : PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME THORACIQUE AIGU -----	130
FIGURE 32 : OSTEONECROSE TETE FEMORALE DROITE CHEZ UN ENFANT DREPANOCYTAIRE -----	133

LISTE DES TABLEAUX :

TABLEAU1 : NOMBRE DE CAS DE DREPANOCYTOSE PAR ANNEE D'ETUDE. -----	43
TABLEAU 2 : REPARTITION DES MALADES SELON LE DELAI ENTRE LE DEBUT DES SYMPTOMES ET L'ADMISSION -----	53
TABLEAU3 : FREQUENCE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES -----	54
TABLEAU 4 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES TYPES D'ANEMIE -----	58
TABLEAU 5 : LE PROFIL ELECTROPHORETIQUE DE DIFFERENTS PHENOTYPES DREPANOCYTAIRES -----	118

INTRODUCTION

La drépanocytose appelée également anémie falciforme ou maladie de Herrick, est la maladie génétique la plus fréquente au monde. De transmission autosomique récessive, elle résulte d'une mutation ponctuelle du sixième codon du gène de la globine, ce qui provoque la synthèse d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (Hb S). La polymérisation de cette Hb S à l'état oxygéné est à l'origine d'une anémie hémolytique chronique et des phénomènes vaso-occlusifs [1].

Ainsi, on distingue : les syndromes drépanocytaires majeurs, les homozygotes SS (les plus fréquents), les composites SC et les S β thalassémies (moins fréquents), et les hétérozygotes AS.

L'expression clinique de la drépanocytose est large avec des manifestations nombreuses et variées. Cette variabilité reflète principalement des influences génétiques et environnementales [2]. Le traitement conventionnel est essentiel dans la drépanocytose : antibiothérapie et vaccination, antalgiques, transfusions sanguines. D'autres enfants ont des formes sévères de la maladie, et doivent bénéficier d'intensification du traitement par la transfusion sanguine au long cours, l'hydroxyurée ou la transplantation des cellules souches hématopoïétiques [1]. La greffe de la moelle osseuse sur donneur compatible reste le seul traitement capable de guérir la drépanocytose, malgré ses inconvénients. D'autres recours comme la thérapie génique, restent un espoir d'avenir. Enfin, la drépanocytose est une maladie évitable chez les couples à risque grâce au dépistage néonatal et au conseil génétique [3].

Les objectifs de notre travail sont :

- rapporter notre expérience en matière de prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant,
- analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques thérapeutiques et évolutives des patients porteurs d'une drépanocytose,
- évaluer les crises vaso-occlusives et leur prise en charge,
- établir un protocole de prise en charge des patients drépanocytaires adapté à notre contexte.

RAPPEL

PHYSIOPATHOLOGIQUE

A. Hémoglobine normale

1. Structure de l'hémoglobine [4] :

L'hémoglobine est la molécule qui, présente dans les globules rouges, permet le transport de l'oxygène vers les tissus. Elle contribue aussi, dans une moindre mesure, à l'évacuation des ions H^+ et du CO_2 . Chez l'adulte, elle est constituée de deux sous-unités d'alpha-globine et de deux sous-unités de β -globine. Ces sous-unités sont assemblées de telle façon qu'elles laissent une cavité au centre du tétramère. Chaque unité de globine est associée à un groupe hème, qui contient un atome de fer capable, quand il est bien en ligné avec ce groupe, de s'associer à l'oxygène.

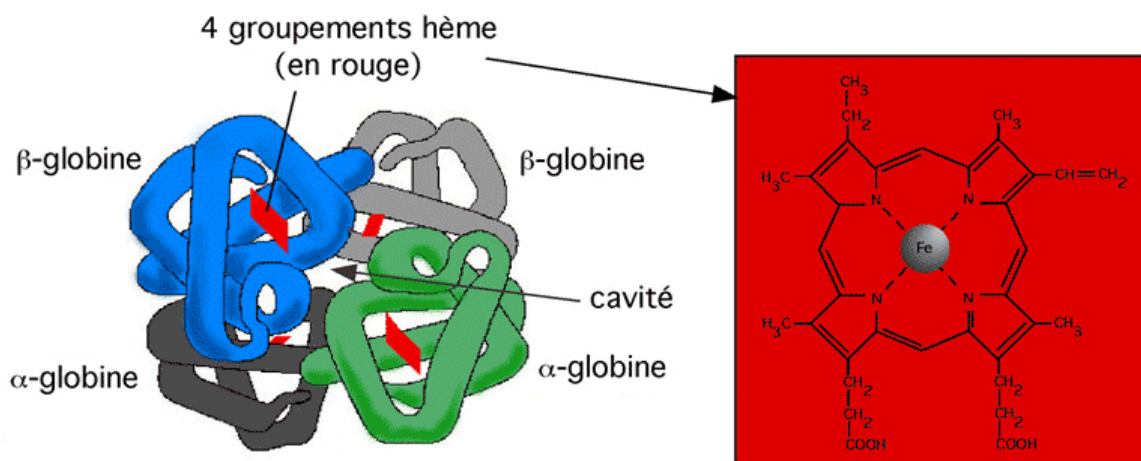


Figure 1 : Structure quaternaire de l'hémoglobine, Biochimie des protéines [4]

2. Gènes d'hémoglobine [5]

❖ Famille de gènes

Les gènes de la globine (et de la myoglobine du muscle) représentent une famille de gènes, l'ancêtre commun a plus de 500 millions d'années. Des duplications du gène ancêtre se sont succédées et des mutations sur chacun des gènes ont assuré une certaine diversité. Parmi ces gènes dupliqués, beaucoup sont fonctionnels, ils vont entre eux se répartir la tâche à accomplir au sein de l'individu, d'autres ne le sont pas car ils codent pour des protéines non fonctionnelles, ils sont appelés pseudo-gènes.

❖ Localisation des gènes:

Les gènes de type alpha sont regroupés sur un chromosome (le chromosome 16) et ceux de type bêta sur un autre (le chromosome 11).

Dans le groupe alpha, le gène qui code pour la chaîne embryonnaire zêta ζ précède les deux gènes des chaînes α qui sont des composants des hémoglobines fœtales et des hémoglobines adultes. Dans le groupe bêta, le gène de la chaîne embryonnaire epsilon ϵ est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales γ puis par les deux gènes des chaînes adultes δ et β .

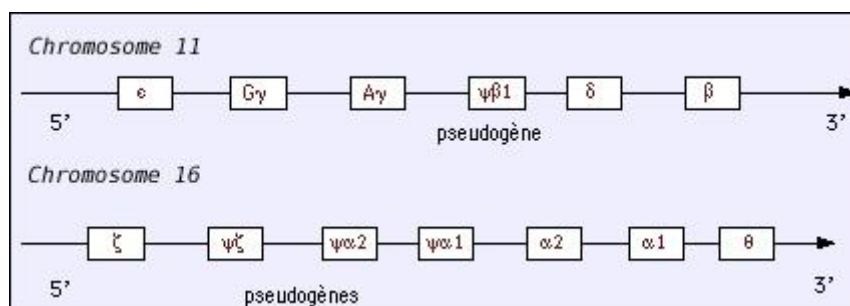


Figure 2 : Localisation des gènes de l'hémoglobine humaine [4]

B. Expression séquentielle des gènes au cours du développement

Les gènes de la globine se répartissent la tâche: certains s'expriment chez l'embryon, d'autres prennent la relève chez le fœtus, d'autres enfin chez l'adulte. L'expression séquentielle correspond, de plus, à l'emplacement physique des gènes de 5' vers 3'.

La séquence des gènes de la globine humaine le long des chromosomes correspond à l'ordre dans lequel ils sont exprimés au cours du développement. On distingue :

Chez l'embryon, tétramères: $\alpha_2\epsilon_2$, $\zeta_2\epsilon_2$, $\zeta_2\gamma_2$ et $\alpha_2\gamma_2$;

Chez le fœtus: $\alpha_2\gamma_2$ (et $\alpha_2\beta_2$);

Chez l'adulte, en majorité, tétramère: $\alpha_2\beta_2$ (mais aussi $\alpha_2\delta_2$ et $\alpha_2\gamma_2$).

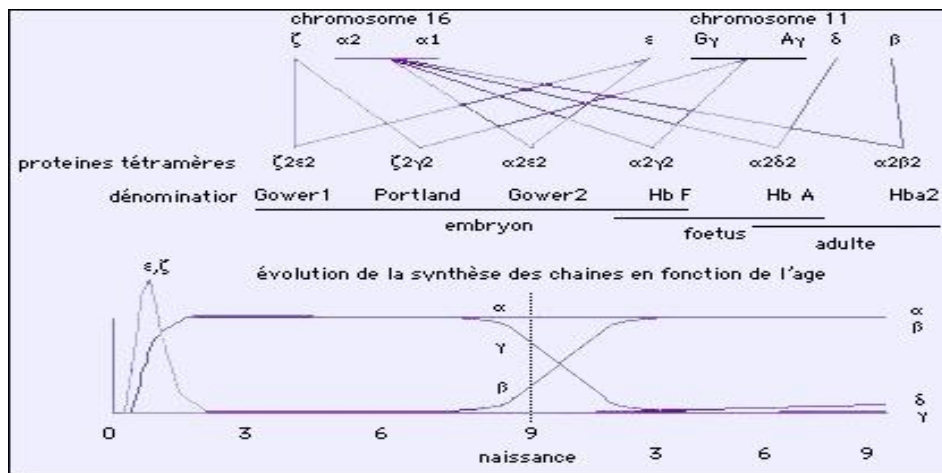


Figure3 : Expression séquentielle des gènes au cours du développement [4]

C. Hémoglobine drépanocytaire

1. Mutation drépanocytaire

L'anomalie moléculaire qui caractérise la drépanocytose est l'inversion d'une paire de base (A=T→T=A), qui modifie le codon correspondant : le sixième codon [GAA] devient donc [GTA]. En conséquence, le sixième acide aminé de la chaîne (acide glutamique, chargé négativement) est remplacé par une valine, hydrophobe. Un site hydrophobe est donc présent sur l'extérieur de la chaîne de l'Hb S [N]. La polymérisation de la désoxy-Hb S et la déformation des globules rouges avec altération de leur membrane sont responsables de l'anémie hémolytique et des crises vaso-occlusives rencontrées dans cette pathologie [6].

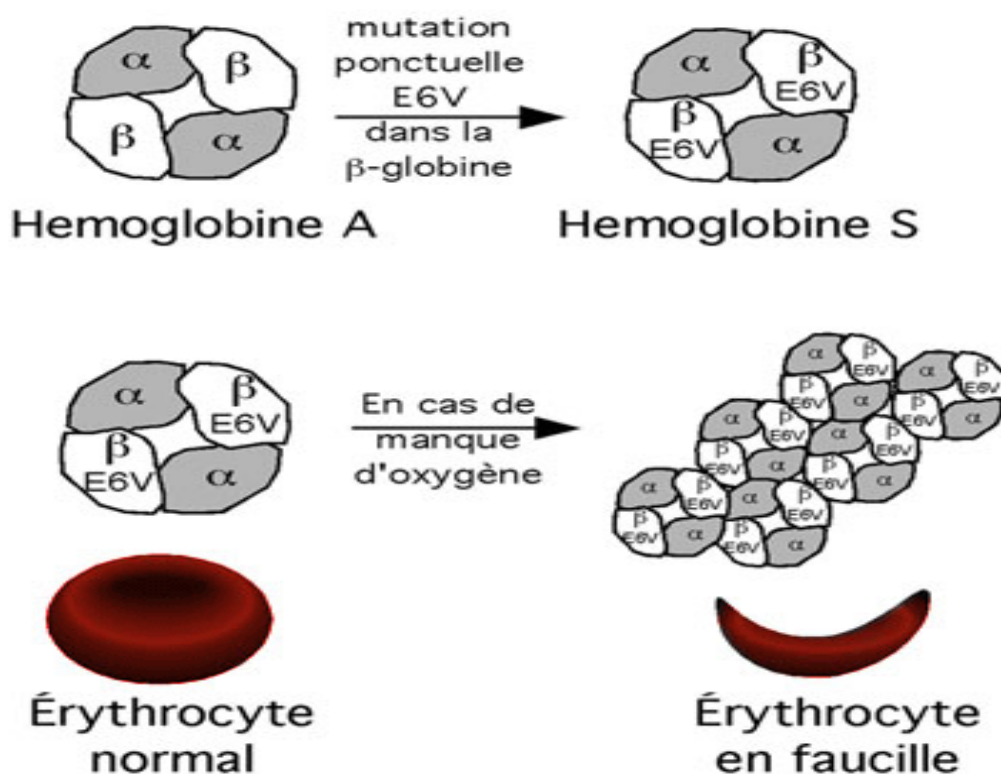


Figure 4 : Mutation de la β globine responsable de la formation de l'Hb S [4]

2. Propriétés physico-chimiques de l'Hb S

Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire (hémoglobine S) ont la propriété, sous leur forme désoxygénée, de polymériser pour former des fibres intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique « en faucille ou feuille de houx », le drépanocyte. La polymérisation des molécules d'hémoglobine S déforme la cellule, la fragilise et la rigidifie. Le globule rouge ainsi déformé a deux particularités :

- Le drépanocyte perd ses propriétés de déformabilité et d'élasticité nécessaires pour passer à travers les petits vaisseaux de l'organisme et il est ainsi plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal, ce qui rend compte de l'anémie hémolytique ;
- Le drépanocyte augmente la viscosité du sang qui s'écoule mal dans certains organes, expliquant les complications vaso-occlusives de la maladie, d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire [7].

3. Physiopathologie de la drépanocytose :

3.1. Polymérisation de l'hémoglobine S :

La mutation au niveau du gène β , responsable du remplacement de la glutamine par la valine, engendre des modifications au niveau de la stabilité et de la solubilité de l'Hb. Les points de contact intermoléculaires et l'intrication des chaînes d'Hb sont modifiés par la mutation. Lorsque la concentration d'Hb S augmente, la solubilité diminue et la viscosité s'accroît par polymérisation de l'Hb. Cette polymérisation donne naissance à des fibres composées de 14 à 16 tétramères d'Hb disposés en une structure hélicoïdale, très peu solubles et précipitant sous forme de

larges filaments[8]. Ces fibres ont une orientation parallèle au grand axe de la cellule falciformée dont elles conditionnent la forme particulière. Les facteurs influençant la polymérisation sont l'oxygène, la concentration d'Hb S, la température, la présence d'autres formes d'Hb. L'oxygène est le facteur le plus important et la polymérisation de l'Hb ne survient qu'en cas d'hypoxie. L'affinité de l'Hb S pour l'oxygène dépend également de 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG) et du pH. La concentration d'Hb S intervient également dans la polymérisation de l'Hb. La polymérisation survient de manière directement proportionnelle aux taux d'Hb S.

L'influence des autres hémoglobines est variable. L'Hb A et l'Hb F ont un effet inhibiteur sur la polymérisation. Lorsqu'elles sont désoxygénées, ces hémoglobines se fondent moins bien dans les polymères que l'Hb S. Ceci est d'autant plus vrai pour l'Hb F, car la différence entre les chaînes β^S et γ est de 20 acides aminés alors qu'elle n'est que de un acide aminé entre les chaînes β^S et β^A . Les autres formes d'Hb interfèrent également : l'HbS polymérise le plus efficacement avec d'autres molécules d'HbS et ensuite, par ordre d'affinité décroissante, avec l'HbC, D, O Arabe, A, J et F [9].

3.2. Anomalies cellulaires au niveau des globules rouges [10]

Outre la falciformisation, l'Hb S induit une série de lésions du globule rouge.

❖ Déshydratation

Les globules rouges peuvent perdre de l'eau par altération de deux canaux ioniques. Lorsque leur teneur en eau diminue, la concentration en hémoglobine augmente. Le canal Gardos est un canal du potassium, activé par le calcium. La falciformisation augmente temporairement la concentration intracellulaire de calcium, avec en conséquence une perte de potassium qui s'accompagne d'un transfert d'eau du milieu intra vers le milieu extracellulaire, donc d'une déshydratation intracellulaire. Le co-transport du Ca^{2+} médié par l'efflux de potassium est favorisé par l'acidification.

❖ Sénescence

Le processus de falciformation endommage diverses protéines membranaires du globule rouge, favorisant ainsi l'adhérence à l'endothélium vasculaire. Comme dans l'éryptose physiologique, la bande 3 est particulièrement concernée. Il entraîne aussi la formation intra-érythrocytaire de méthémoglobine, responsable des corps de Heinz que l'on peut observer sur les frottis.

❖ Formation de microvésicules

La distorsion cellulaire est fréquente, entraînant la libération de microvésicules, exprimant des molécules de phosphatidylsérine. Celles-ci sont susceptibles d'interagir avec les mécanismes de coagulation.

3.3. Le tonus vasculaire

Le monoxyde d'azote (NO) est l'un des plus puissants relaxants de la fibre musculaire lisse. Cette action est liée à la propriété qu'a le NO d'activer la forme soluble de la guanylate-cyclase dans la fibre musculaire lisse. Synthétisé par la cellule endothéliale, il agit donc au niveau vasculaire comme un vasodilatateur. Il inhibe également l'expression membranaire des molécules d'adhésion sur la cellule endothéliale et inhibe l'activation plaquettaire. Or, l'hémoglobine plasmatique est un puissant oxydant du NO, diminuant ainsi son taux. Cet effet n'est paradoxalement pas observé pour l'hémoglobine intra-érythrocytaire où elle agirait même plutôt comme un transporteur de NO. Ce versant hémolytique de la drépanocytose, qui agit par la diminution du NO, est un élément important de la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire, du priapisme et des ulcères cutanés. Il est également l'une des composantes de l'insuffisance rénale chronique[10].

Enfin, la régulation du tonus vasculaire est déséquilibrée avec une exagération de la vasoconstriction, sans doute du fait d'un défaut de monoxyde d'azote (NO), puissante vasodilatatrice qui est détournée de cette fonction quand elle est complexée à l'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse [11].

3.4. L'adhérence des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium

Sous réserve notamment de l'absence de carence en folates, la drépanocytose, anémie hémolytique, comporte une hyper-réticulocytose. Or, les réticulocytes drépanocytaires, dits « réticulocytes de stress », ont la propriété de conserver certaines caractéristiques des érythroblastes, notamment l'expression de molécules d'adhésion membranaires, VLA-4 et CD36. L'adhésion des globules rouges

drépanocytaires à l'endothélium représente l'un des éléments ciblant le lieu anatomique de la crise vaso-occlusive [10].

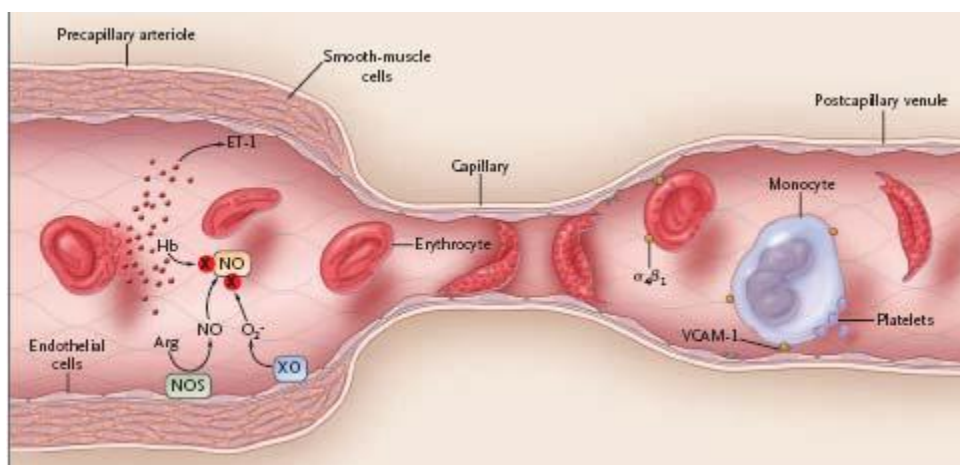


Figure 5 : Anomalies cellulaires et vasculaires de la drépanocytose [12]

L'occlusion vasculaire est aussi favorisée par d'autres facteurs. Les hématies et les leucocytes drépanocytaires adhèrent excessivement à un endothélium vasculaire activé, notamment lors des phénomènes d'hypoxie-ré-oxygénation. Plusieurs couples de molécules d'adhésion ont été identifiés, les unes sur les hématies et les leucocytes, les autres sur l'endothélium et le sous-endothélium, responsables de l'adhésion [13,14].

3.5. Facteurs favorisant la polymérisation [7] :

Plusieurs facteurs susceptibles d'affecter le processus de polymérisation ont été identifiés.

- Le premier est la modification, même faible, de la concentration intra érythrocytaire des molécules d'hémoglobine S ;
- Le second est l'interruption de la croissance du polymère par toute molécule autre que l'hémoglobine S s'intercalant dans la fibre, notamment l'hémoglobine fœtale.

Tous les facteurs qui ont une influence sur ces paramètres sont susceptibles d'intervenir dans la physiopathologie de la maladie. Il en est ainsi de l'alpha thalassémie, fréquente dans les mêmes populations que celles à risque pour la drépanocytose. De façon constante, les drépanocytaires alpha- thalassémiques sont moins anémiques, avec un taux d'hémoglobine et un hématokrite plus élevés. La réduction de certains paramètres globulaires, le volume globulaire moyen et surtout la concentration corpusculaire en hémoglobine moyenne, suit la diminution du nombre des gènes alpha-globine (quatre, trois ou deux gènes). Cette moindre propension à la falciformation est attribuée à la diminution de la concentration corpusculaire en hémoglobine S, l'un des déterminants majeurs de la polymérisation de cette hémoglobine.

Le rôle protecteur de l'hémoglobine fœtale est bien illustré chez les enfants drépanocytaires qui naissent avec un taux d'hémoglobine fœtale largement supérieur à celui de l'hémoglobine S et ne deviennent malades que lorsque le taux d'hémoglobine S est supérieur à celui de l'hémoglobine fœtale. D'autre part, la production persistante d'hémoglobine fœtale est un élément caractéristique de la drépanocytose. Les molécules d'hémoglobine fœtale s'intercalant dans le polymère

d'hémoglobine S expliquent leur effet bénéfique potentiel. L'étude des haplotypes de restriction du locus β -globine sur les chromosomes porteurs du gène β S a montré un polymorphisme dans la séquence de l'acide désoxyribonucléique créant ou abolissant des sites pour les enzymes de restriction sur les 60 kb du locus. Leur combinaison pour un chromosome définit un haplotype de restriction spécifique à ce chromosome.

Pour la drépanocytose, au moins cinq haplotypes différents ont été identifiés : quatre en Afrique sont dits de type Bénin, Bantou, Sénégal et Cameroun, le cinquième, décrit en Inde, est observé aussi en Arabie Saoudite. Statistiquement, les sujets homozygotes pour les haplotypes sénégalais et indien ont un taux d'hémoglobine fœtale plus élevé que les autres. Bien qu'il n'y ait pas de corrélation absolue entre le taux circulant d'hémoglobine fœtale et chaque haplotype, certaines configurations constituent un élément favorisant mais non suffisant à lui seul pour avoir une hémoglobine fœtale élevée.

D. Conséquences cliniques :

La symptomatologie sera liée à l'association : hémolyse-anémie (ictère, asthénie, hypotrophie, souffrance tissulaire par hypoxie chronique..) et aux épisodes aigus de vaso-occlusion générateurs de crises douloureuses. Les drépanocytes générés par les conditions d'hypoxie, adhèrent anormalement à l'endothélium, en particulier dans les veinules, les granulocytes et les macrophages y sont activés ce qui engendre une obstruction aiguë de la microcirculation avec réaction inflammatoire.

Les phénomènes vaso-occlusifs peuvent toucher tous les organes (infarctus osseux, pulmonaires, priapisme, rétinopathie, accidents vasculaires cérébraux....) mais ils surviennent tout particulièrement au niveau splénique et sont responsables de l'asplénie fonctionnelle observée dès les premiers mois de vie dans les formes SS. Cette asplénie fonctionnelle est à l'origine du risque infectieux majeur dans cette pathologie : risque de septicémies foudroyantes en particulier à pneumocoques mais aussi à Salmonelles, Haemophilus, et plus rarement à bacilles gram négatifs et risque accru d'infections à Mycoplasmes. Les complications infectieuses peuvent être associées aux infarctus et leur diagnostic est souvent difficile du fait de la réaction inflammatoire présente au cours de toute crise. Seuls les prélèvements bactériologiques permettront d'apporter la preuve de la surinfection [5].

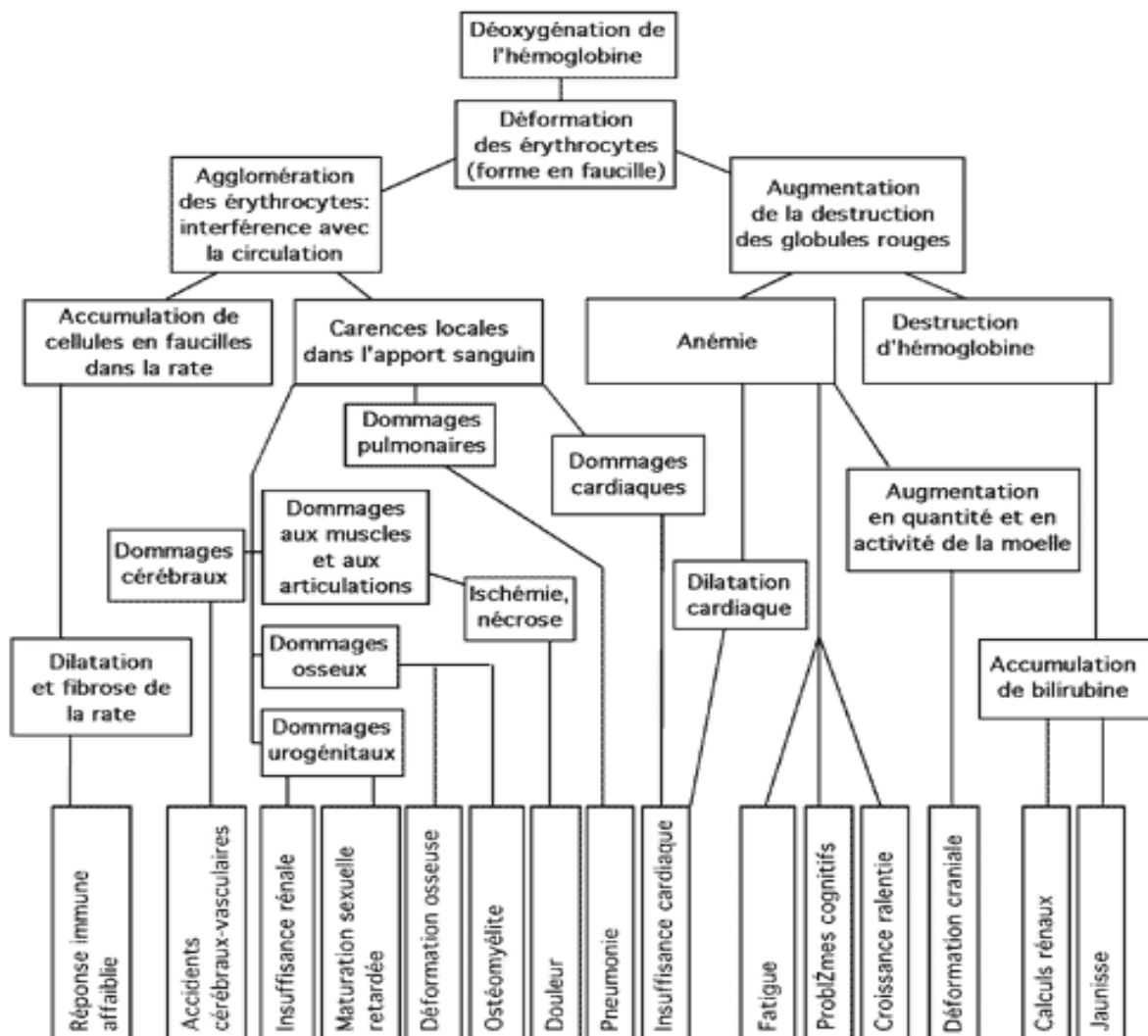


Figure 6: Les effets pléiotropiques d'une seule mutation dans la séquence de la β -globine (GluVAL) qui mène à l'anémie falciforme [4]

PATIENTS ET METHODES

1. Type et population d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur tous les enfants atteints d'une drépanocytose, suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie, du CHU Hassan II de Fès.

2. Lieu et période d'étude:

Cette étude a été menée au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période 3 ans et 9 mois (de Septembre 2010 au Juin 2014).

3. Critères d'inclusion et d'exclusion:

❖ Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de moins de 16 ans au moment du diagnostic et dont la drépanocytose a été confirmée par l'électrophorèse de l'hémoglobine.

❖ Critères d'exclusion:

- Enfants diagnostiqués après notre période d'étude.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.

4. Fiche d'exploitation :

Le recueil de données de chaque patient s'est basé sur les dossiers médicaux sous forme papier et forme informatisée, les fiches de prescription et les cahiers de suivie ainsi que les lettres de liaison. Les renseignements de chaque dossier ont été notés sur la fiche d'exploitation ci-dessous, permettant ainsi d'étudier le profil de la maladie dans notre population d'étude.

5. Analyse statistique

Tous les paramètres ont été recueillis dans un tableau Excel, permettant l'analyse statistique.

FICHE D'EXPLOITATION

Profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la drépanocytose chez l'enfant

Date : IP :

1) Identité :

Nom et prénom : Date de naissance : Sexe :

Age au moment du diagnostic : Age actuel :

Fratrie : Scolarité :

Sécurité sociale : RAMED CNOPS FAR CNSS Autres :

NSE : Origine géographique :

2) Circonstances de découverte :

Pâleur cutanéomuqueuse : Fièvre inexplicée : Ictère :

Syndrome abdominal aigu : SMG :

Dlr ostéoarticulaire :

Découverte fortuite : Syndrome pied-main :

Autres :

3) Antécédents :

Personnels : Médicaux :

Ictère néonatal :

Anémie : Age :

Hémolyse :

Notion de transfusions : âge : Nombre de transfusions :

Pâleur : Prise médicamenteuse :

AVC : DlrS osseuses : DlrS abdominales :

DlrS thoraciques : Infections à répétition :

Syndrome pied-main : Lithiase :

Autres :

Chirurgicaux :

– Opéré Oui : Non :

Motif de chirurgie :

□ Familiaux :

Consanguinité : Oui : (1er /2eme degré) Non :

Cas similaires : Ictère dans la famille : Transfusion dans la famille:

SMG dans la famille : Lithiase dans la famille :

AVC : Mort subite dans la famille :

Autres :

4) Facteurs favorisants :

Syndrome infectieux : Sport intensif :

Hypoxie :

Acidose :

Déshydratation : Fièvre : Froid :

Autres :

5) Histoire de la maladie :

–Délai début de la symptomatologie–consultation :

– Malade vu par un autre médecin avant :

- Généraliste :
- Pédiatre :
- Transféré d'un autre centre :

- Autres :

6) Examen clinique :

-Examen général :

- Asthénie : Oui : Non :
- Pâleur : Oui : Non :
- Ictère : Oui : Non :
- Tension artérielle :
- Fréquence cardiaque :
- Fréquence respiratoire :
- Température :
- Dymorphie faciale : Oui : Non :
- Poids : (DS) Taille : (DS) PC : (DS)

-Examen abdominal : HMG : FH SMG : TDD Autres :

-Examen cardio-vasculaire : Souffle : Oui/Non ECG :

-Examen pleuro pulmonaire :

-Examen de la cavité buccale :

-Examen neurologique :

-Examen ostéoarticulaire :

-Examen cutanéomuqueux :

-Ulcère cutanée Oui : Non :

-Teinte de mélanodermie Oui : Non :

- Pâleur : Ictère :

-Examen des aires ganglionnaires :

-Examen des OGE :

Stade pubertaire :

7) Examens complémentaires :

– Bilan biologique :

- 1) Hémogramme : Hb : Hte : VGM : CCMH :
TCMH : GB : PNN : PLQ:
Taux de réticulocyte : Ferritinémie : initiale : actuelle :
Fer sérique :

2) Groupage et phénotype érythrocytaire :

3) Electrophorèse des hémoglobines :

4) Bilan hépatique : GOT GPT GGT PAL
Bilirubine T D I

5) Haptoglobine : LDH :

6) Urée : Créatinine :

7) Sérologies : HVB HVC HIV

– Bilan radiologique :

1) Radiographie du thorax :

2) Radiographie du bassin :

3) Radiographie des articulations :

4) Echo-cœur :

5) Echo abdomino-pelvienne :

6) Echo-Doppler des artères cérébrales :

7) IRM T2^x hépatique :

8) Prise en charge thérapeutique :

–Hospitalisation : Oui : Non :

– Motif :

– Durée :

-Supplément folique :

-Oui :

- Non :

-Type :

-Posologie :

-Durée :

- Splénectomie :

-Oui :

-Non :

-Age de l'intervention :

- Cause de splénectomie :

-ATB post splénectomie :

Oui :

Non :

- Type :

- Echanges transfusionnelles: Oui :

Non :

-Nombre :

- Indication

- Vaccination :

-Oui :

- Non :

• Anti PNO :

• Anti Hib

• Grippe :

• Anti-MNO :

-Greffe des cellules souches hématopoiétiques :

-Oui :

-Non :

-Age au moment de la greffe :

- Donneur :

-Indication :

- Evolution après la greffe :

-Autres :

9) Complications :

a) Les crises vaso-occlusives(CVO) :

- CVO osseuse : Oui : Non : Nombre :
- CVO abdominal : Oui : Non : Nombre :
- Infarctus splénique : Oui : Non : Nombre :
- Syndrome thoracique aigu :
- Prise en charge : Hospitalière : Ambulatoire :

b) Les complications transfusionnelles :

- Accidents post-transfusionnels : -Oui : - Non :
- Type :
- Nombre :

-Infections : HIV HVB HVC

-Allo-immunisation :

- Surcharge en fer : Ferritinémie :

IRM T2^{*} hépatique :

-Autres :

c) Les complications cardiaques :

-Souffle : Oui : Non :

-ECG :

-Echo-cœur :

d) Les complications pleuro-pulmonaires :

- Pneumopathies à répétition : Nombre :

- Autres :

e) Les complications endocriniennes :

- | | | |
|----------------------------|-------|-------|
| -Diabète : | Oui : | Non : |
| -Retard staturo-pondéral : | Oui : | Non : |
| -Hypothyroïdie : | Oui : | Non : |

f) Les complications rénales :

- | | | |
|-----------------------|--------|--------------|
| -Fonction rénale : | Urée : | Créatinine : |
| -Protéinurie de 24H : | | |
| -ECBU : | | |
| -Micro-albuminurie : | | |
| -Echo rénale : | | |

g) Les complications osteo-articulaires :

- | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|
| -Ostéonécrose de la tête fémorale : | -Oui : | -Non : |
| -Ostéonécrose d'autre siège : | -Oui : | -Non : |
| -Arthrite septique : | - Oui : | -Non : |
| -Ostéomyélite aiguë : | - Oui : | -Non : |
| -Autres : | | |

h) Complications ophtalmologiques :

- Examen ophtalmologique :

i) Complications neurologiques :

- Déficit moteur :
- Crise convulsive :
- Accident vasculaire ischémique :
- TDM :

j) Complications hépatobiliaires :

- Infarctus hépatique :
- Lithiase vésiculaire:

k) Autres complications :

– Priapisme :

Oui :

Non :

Nombre :

Traitement :

l) Dépistage :

– Dépistage chez les parents :

– Dépistage des frères :

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

A. Fréquence:

Durant la période allant du Janvier 2010 au Juin 2014, l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 33 nouveaux cas d'enfants atteints de la drépanocytose. Nous avons exclu de notre étude les cas, dont:

- Le suivie avait commencée avant ou bien après cette période.

Nous avons donc exploité 33 dossiers. Le tableau suivant illustre la répartition des cas selon les années d'étude (Tableau 1).

Tableau1: Nombre de cas de drépanocytose par année d'étude.

Année	Nombre	Pourcentage
2010	4	12,12%
2011	9	27,27%
2012	6	18,18%
2013	9	27,27%
2014	5	15,15%

B. Age des patients:

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 13 mois et 15 ans avec une moyenne de 6 ans, la médiane est de 4,5 ans et l'écart type est de 4,04.

- 16 patients ont un âge entre 0 et 4 ans soit 48,4% des cas.

- 07 patients ont un âge entre 4 et 8 ans soit 21,2% des cas
- 07 patients ont un âge entre 8 et 12 ans 21,21%
- 03 patients ont un âge entre 12 et 16 ans soit 9,09% (**Figure 7**).

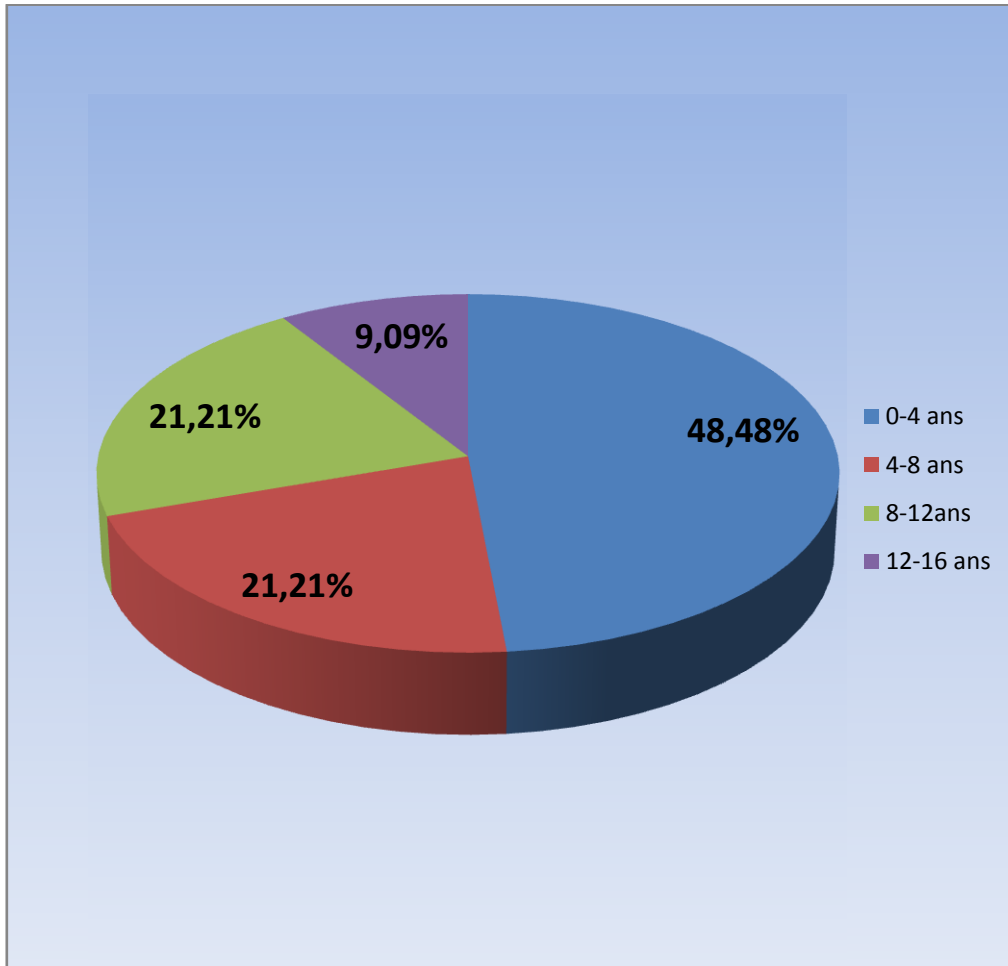


Figure 7 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic de la drépanocytose

C. Sexe des patients

Les patients de notre série sont répartis en 22 garçons (66,67% des cas) et 11 filles (33,3% des cas). Le sexe ratio est de 2 (Figure 8).

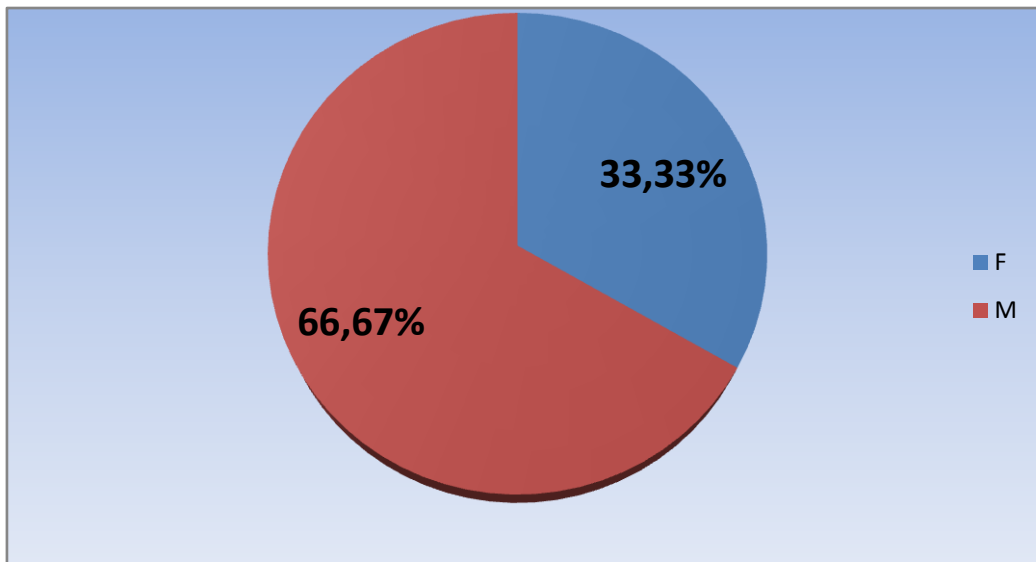


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe

D. Origine géographique des patients:

L'origine de nos patients est variable : (Figure 9)

- 16 patients sont originaires de Fès et ses régions; soit 48,48% ;
- 6 patients sont originaires de Taounate et ses régions; soit 18,18% ;
- 4 patients sont originaires de Meknès et ses régions; soit 12,1% ;
- 1 patient est originaire d'Oujda, 1 de Béni Mellal, 1 de Benslimane, 1 de Midelt, 1 de Oulad Taib, et 1 de Sidi Kacem ;
- 1 patient est subsaharien, originaire de Niger.

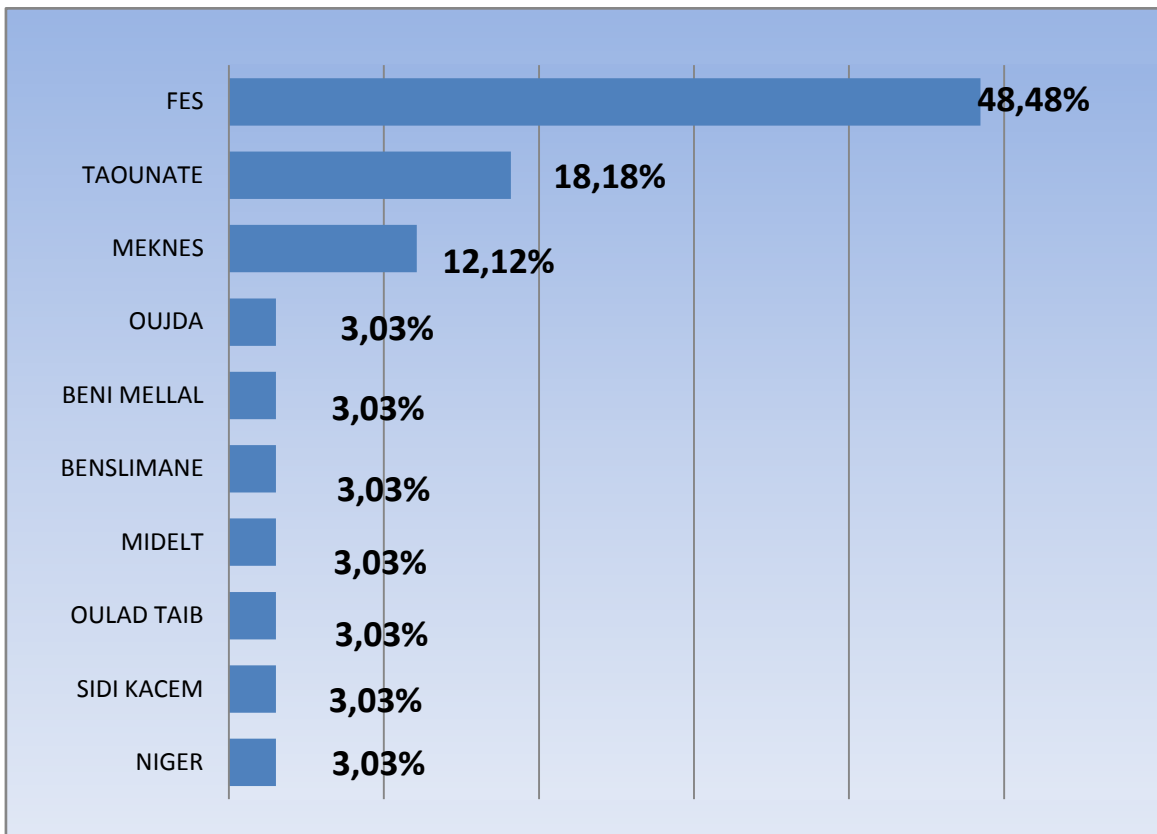


Figure 9 : Répartition des cas selon leur origine géographique

E. Niveau socio-économique :

Dans notre série d'étude, 28 patients sont issus de bas niveau socio-économique, soit 84,8 %, et 5 patients seulement sont de classe moyenne soit 15,15% des cas (Figure 10).

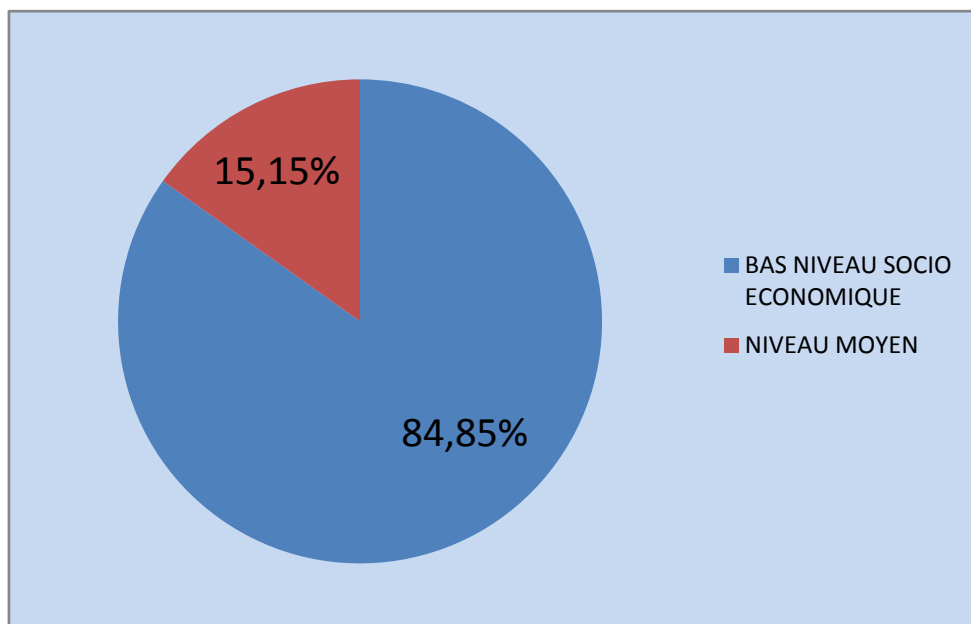


Figure 10 : Niveau socio-économique des patients

F. Couverture sociale :

Dans notre série, patients soit 84,8% ont une couverture sociale par RAMED et uniquement 15,15% de nos malades sont mutualiste. Les mutuelles sont : AXA (1 patient), CNSS (2 patients) et CNOPS (2 patients).

II. Antécédents personnels et familiaux des patients :

A. Consanguinité des patients: (Figure 11)

Dans les antécédents familiaux de nos patients, nous avons noté:

- 18 patients n'ont pas d'antécédents de consanguinité, soit 54,54%;
- 9 patients sont issus d'un mariage consanguin de 2 ème degré, soit 27,2% ;
- 6 patients sont issus d'un mariage consanguin de premier degré, soit 18,18%.

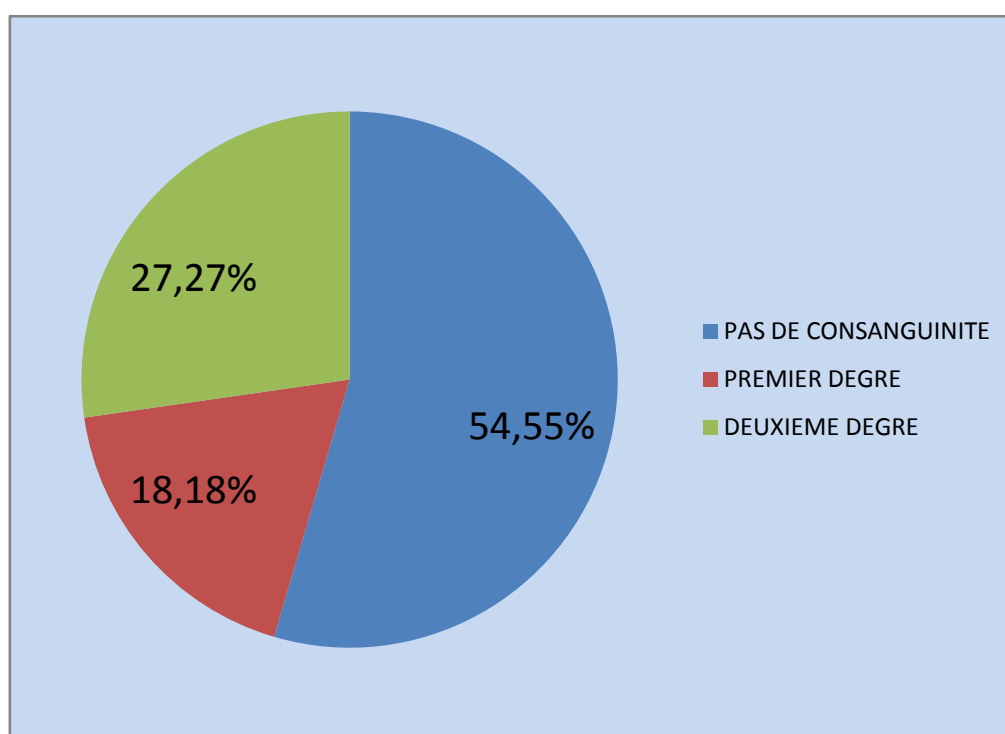


Figure 11: Antécédents de consanguinité chez les patients

B. Antécédents personnels et familiaux des patients :

Dans notre série, 6 de nos patients n'ont aucun antécédent, soit 18,18% et 27 patients ont des antécédents pathologiques en rapport avec la drépanocytose :

Les antécédents personnels sont dominés par :

- Douleurs articulaires à répétition, retrouvées chez 5 de nos patients,
- Syndrome pied-main chez un patient,
- Notion d'anémie hémolytique et ictère néonatal chez 2 patients,
- Pâleur et anémie avec notion de transfusion chez 7 patients.

Les antécédents familiaux sont dominés par :

- Drépanocytose dans la famille, notamment chez le père, chez le frère, chez les sœurs et cousin paternel, retrouvée pour 7 de nos patients,
- Cousine paternelle suivie pour une thalassémie, chez un patient,
- Notion de lithiase vésiculaire et arthralgies chez le grand-père, pour 3 de nos patients,
- Lithiase rénale chez la grand-mère d'un patient,
- Notion de 2 morts subites dans la famille des parents, pour un patient.

III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE (Figure12)

Les circonstances de découverte de la drépanocytose, dans notre série d'étude sont dominées par l'existence d'un syndrome anémique :

- 12 patients ont un syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse et asthénie), soit 36,36% des cas. Parmi eux, 2 patients (6,06%) ont un syndrome anémique associé à une anorexie, 1 patient (3,03%) a un syndrome anémique associé à syndrome infectieux, et 9 patients (27,27%) ont un syndrome anémique isolé.
- 12 patients, soit 36,36% de nos patients, ont été référés par un autre médecin (pédiatre, chirurgien pédiatre ou médecin généraliste) ou d'un autre hôpital, pour une suspicion de drépanocytose.
- 8 patients sont diagnostiqués suite à une crise vaso-occlusive, soit 24,24%.
- Chez un patient, la drépanocytose a été découverte suite à un dépistage, soit 3,03%.
- La drépanocytose a été découverte suite à un hématome sous capsulaire de la rate chez un patient (3,03%).

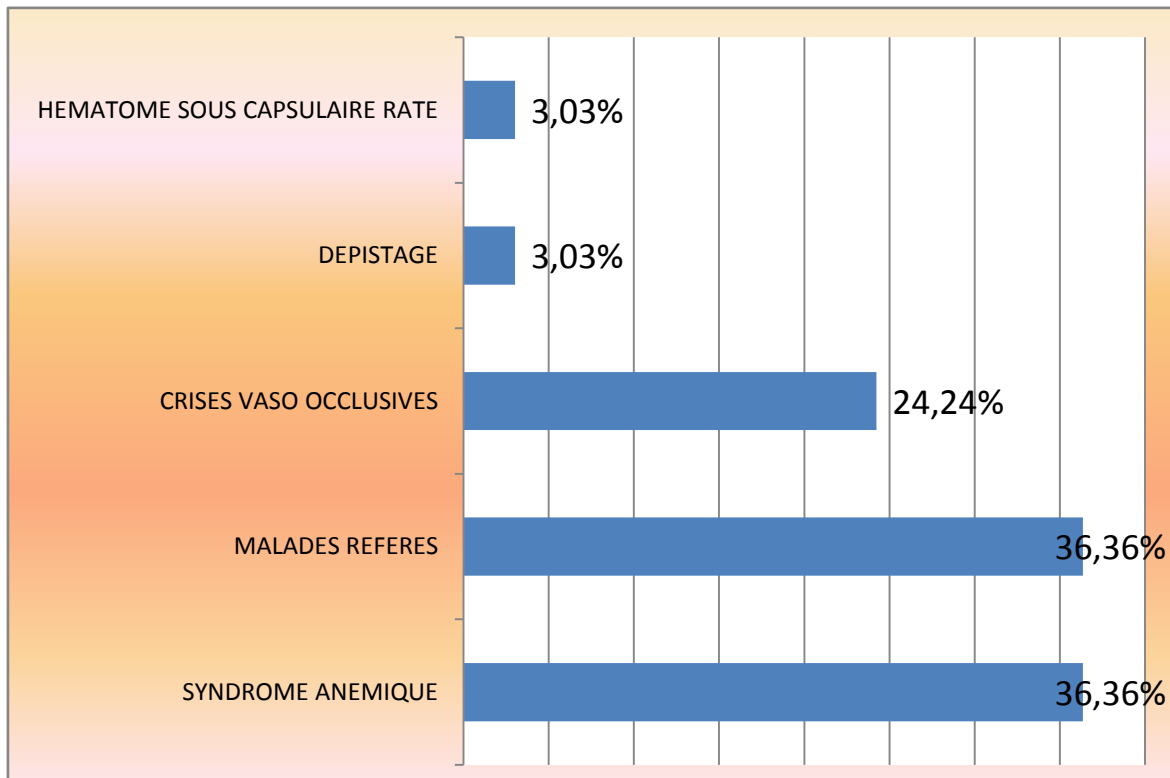


Figure 12 : Circonstances de découverte de la drépanocytose chez nos patients

IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES:

A. Facteurs favorisant la survenue d'une CVO :

Dans notre série, 25 patients n'ont aucun facteur favorisant de survenue d'une CVO. Chez 8 patients (24,24%), nous avons trouvé la notion de facteurs favorisants. Il s'agit d'un syndrome infectieux chez 3 patients, une déshydratation chez 2, un effort physique chez 2 et le froid chez 1 malade (Figure 13).

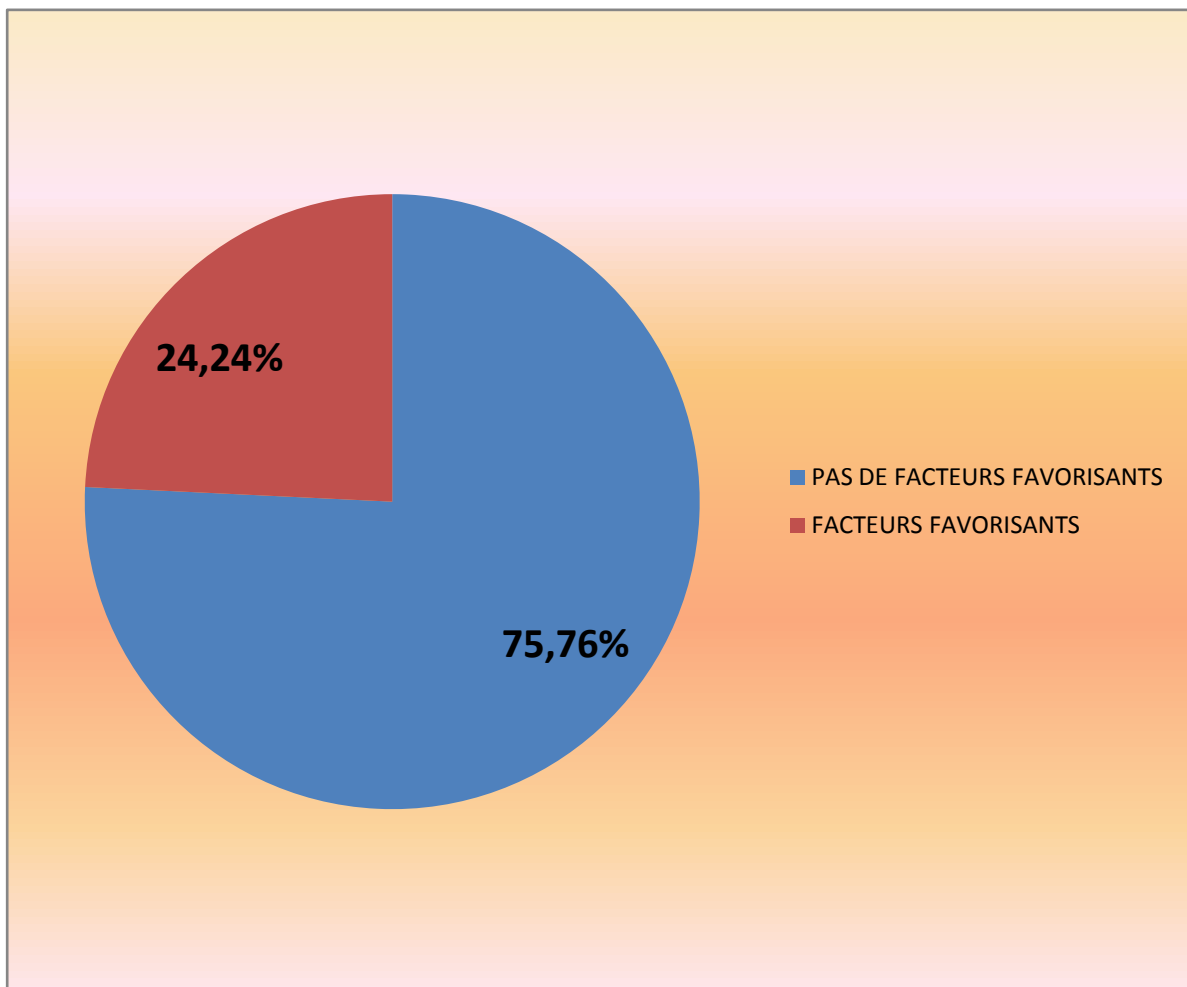


Figure 13 : Facteur favorisant la survenue des crises drépanocytaires chez nos patients

B. Durée d'évolution avant la consultation en hématologie pédiatrique :

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec la drépanocytose et l'admission dans notre formation a varié entre 2 jours et 8 ans avec **une médiane de 6 mois**. 51,51% des patients ont consulté au cours des 6 premiers mois d'évolution, 15,15% après une durée d'évolution entre 6 mois et 1 an, 33,3% après une durée d'évolution entre un an et 8 ans (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Répartition des malades selon le délai entre le début des symptômes et l'admission

Délai	Nombre	Pourcentage
<6 mois	17	51,51%
6 mois – 12 mois	5	15,15%
12 mois – 18 mois	1	3,03%
18 mois – 2 ans	3	9,09%
2 ans – 3 ans	2	6,06%
>3ans	5	15,15%

C. Manifestations cliniques :(Tableau3)

Dans notre étude, nous avons trouvé chez tous les patients une symptomatologie qui précède la consultation.

- **Un syndrome anémique** : présent chez 30 patients (93,93%) sous forme d'une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable, associée à une asthénie et une fatigabilité, motivant la consultation.
- **Un syndrome infectieux**: présent chez 6 patients, soit 18,18% des cas.
- **Une crise vaso-occlusive** : présente chez 8 patients (24,2%). La crise était sous forme de douleurs ostéo-articulaires de localisations variables dans 18,18% des cas, des douleurs abdominales dans 3,03% des cas et céphalées d'intensité variable associées à une douleur thoracique dans 3,03% des cas.
- Association des différentes manifestations cliniques dans 10 cas (30,30%).

Tableau3 : Fréquence des manifestations cliniques

Signes	Nombre	Pourcentage
Syndrome anémique	31	93,93%
Syndrome infectieux	6	18,18%
Crise vaso-occlusive	8	24,24%
Association des signes	10	30,30%

D. Données de l'examen clinique:

A l'examen clinique: (Figure 14)

- 51,51% des patients avaient une pâleur cutanéomuqueuse.
- 42,4% avaient une splénomégalie (SMG) allant de 2 à 6 TDD. 1 patient avait une hépatomégalie (HMG) et un patient avait une hépatosplénomégalie (HSMG).
- 12,12% des cas avaient un ictère.
- 12,12% des cas présentaient une douleur exquise à la palpation des articulations.
- 12,12% des cas avaient un retard staturopondéral, avec un poids et une taille allant de - 2 DS à -3 DS.
- 9,09% des cas, avait une fièvre chiffrée entre 38,5 et 39 ° C.
- 1 seul patient avait une douleur et une défense à la palpation abdominale dûes à un hématome sous capsulaire de la rate.
- 1 patient (3,03%) avait une boiterie en rapport avec une ostéonécrose de la tête fémorale.
- Le retard pubertaire n'était présent chez aucun patient. Aucun patient n'a présenté de déficit neurologique.

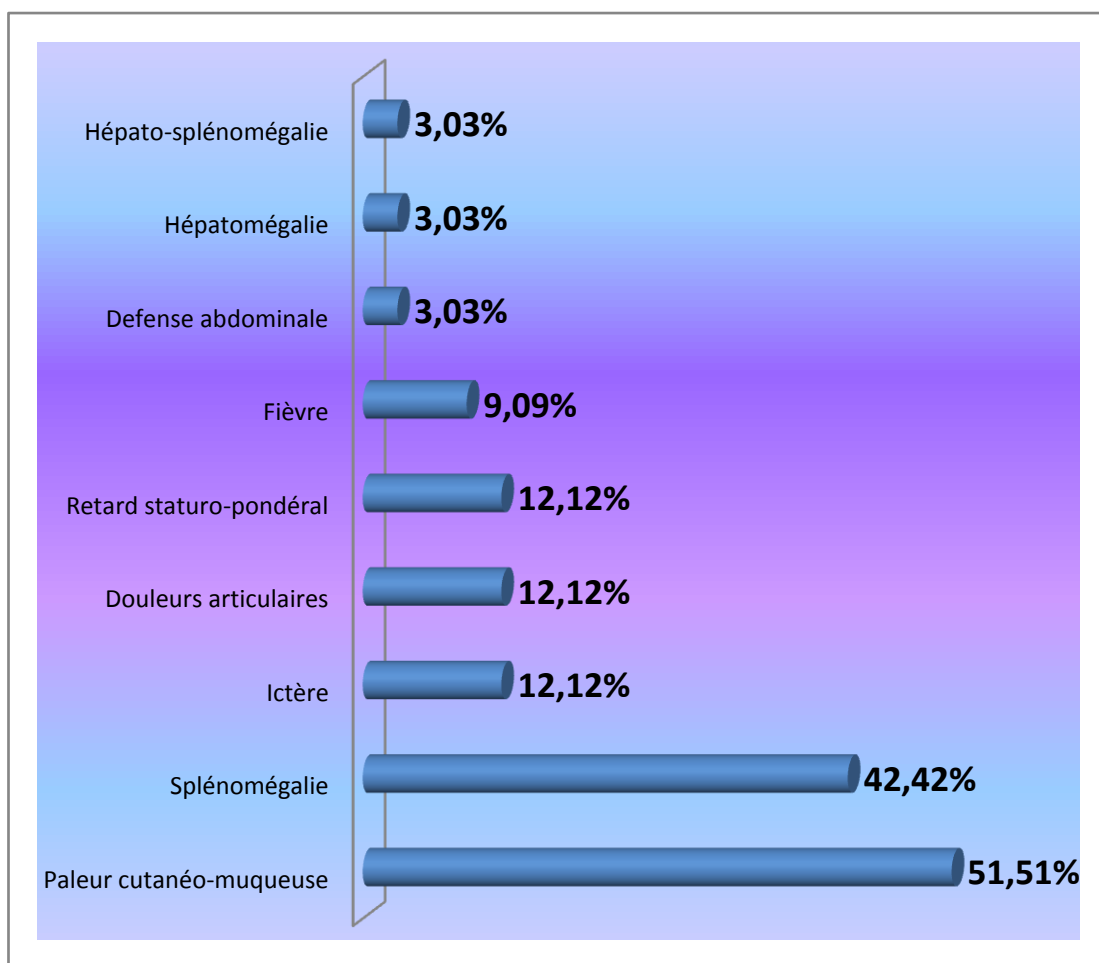


Figure 14 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

V. BILAN PARACLINIQUE :

1. Numération formule sanguine (NFS) :

a. Hémoglobine:

Les taux d'hémoglobine ont varié entre 3,7 g/dl et 12,8 g/dl avec une moyenne de 8,5 g/dl. La médiane est de 8,6 g/dl avec un écart-type de 2,16.

- 18 patients ont un taux d'hémoglobine supérieure à 8 g/dl, soit 54,54% des cas.
- 14 patients ont un taux d'hémoglobine qui varie entre 6 et 8 g/dl, soit 42,4% des cas.
- 1 seul patient a un taux d'hémoglobine inférieure à 6 g/dl (3,03% des cas).

(Figure 15)

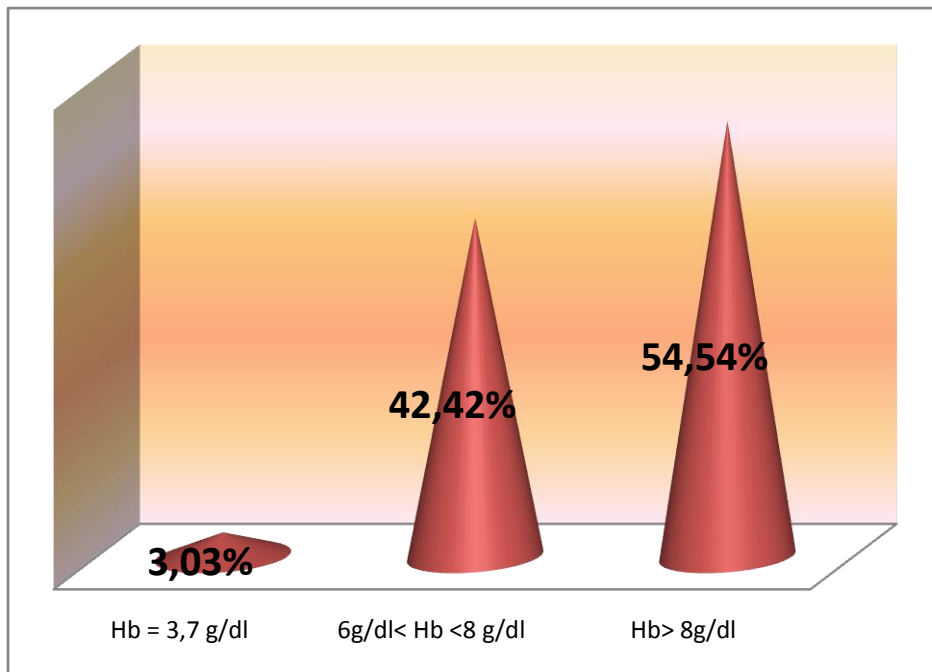


Figure 15 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

b. VGM et CCMH :

Les valeurs de VGM ont varié entre 62,9 et 90 μ^3 , avec une moyenne de 74,9 μ^3 .

Les valeurs de CCMH ont varié entre 23% et 37% avec une moyenne de 32,2%.

- 17 patients ont une anémie normochrome normocytaire, soit 51,51% des cas.
- 16 patients ont une anémie hypochrome microcytaire, soit 48,49% des cas (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition des patients selon les types d'anémie

Types d'anémie	Nombre de cas	Pourcentage
Normochrome et normocytaire	17	51,51%
Hypochrome et microcytaire	16	48,49%

c. Réticulocytes

Dans notre série, 13 patients ont bénéficié d'un dosage de taux des réticulocytes, soit 39,89% des cas. Le taux de réticulocytes a varié entre 105250/mm³ et 557000/mm³, avec une moyenne de 234549,2/mm³, une médiane de 210900/mm³ et un écart-type de 116952/mm³.

d. Les Globules Blancs (GB) :

Dans notre série, le taux des GB a varié entre 4900/mm³ et 51600/mm³ avec une moyenne de 14150/mm³. 22 patients soit 66,6% ont une hyperleucocytose. Le taux de polynucléaires a varié entre 1029/mm³ et 41950/mm³, avec une moyenne de 7853/mm³. Le taux de lymphocytes a varié entre 924/mm³ et 13880/mm³, avec une moyenne de 5343/mm³.

e. Les plaquettes:

Le taux de plaquettes a varié entre 104000/mm³ et 659000/mm³ avec une moyenne de 343757/mm³.

- 7 patients ont une thrombocytose, soit 21,21% des cas.

2. ELECTROPHORESE D'HEMOGLOBINE: (Figure16)

L'électrophorèse d'hémoglobine a confirmé le diagnostic de drépanocytose chez tous les patients (100%).

- 19 patients ont une forme homozygote SS, soit 57,58% des cas.
- 6 patients ont une forme hétérozygote AS, soit 18,18% des cas.
- 5 patients ont une forme hétérozygote composite S/C, soit 15,15% des cas.
- 3 patients ont une S β thalassémie : 2 S β + thalassémie et 1 S β ° thalassémie.

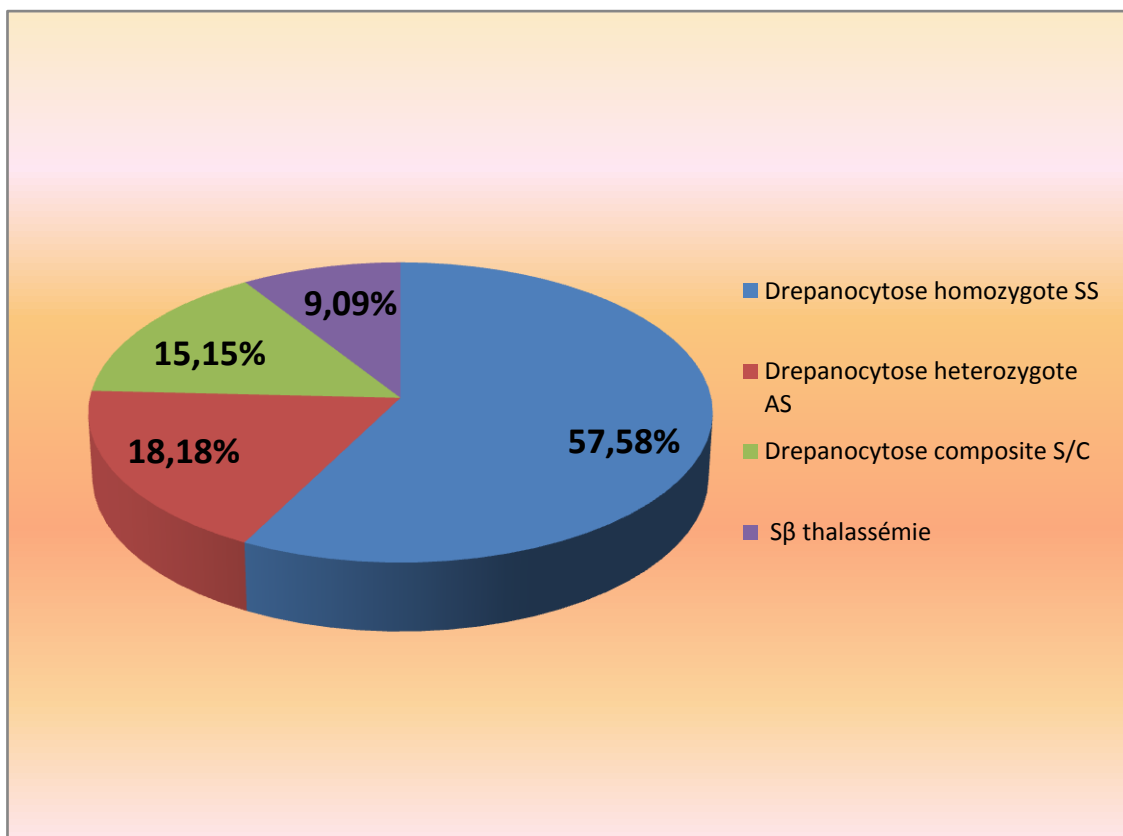


Figure 16 : Répartition des patients en fonction du type de la drépanocytose.

3. Autres examens complémentaires :

→ **BIOLOGIE :**

1. Ferritinémie :

Dans notre série, 20 patients ont bénéficié d'un dosage de la ferritine dans le sang, soit 60,61% des cas.

La ferritinémie a varié entre 3,8 ng/ml et 1856 ng/ml, avec une médiane de 249,5 ng/ml.

- 4 patients, soit 12,12% des cas, ont un taux de ferritine élevée, nécessitant un traitement chélateur de fer.
- 3 patients (9,09%) ont une ferritinémie basse, en rapport avec une carence martiale.

2. Fer sérique :

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'un dosage du fer sérique, soit 15,15% des cas. Le taux du fer a varié entre 0,2 mg/l et 226 mg/l.

3. Groupage ABO-Rh

Dans notre série, 15 patients ont bénéficié d'un groupage ABO-Rh, soit 45,45% des cas.

- 9 patients sont **A Rh+**, soit **27,27%** des cas.
- 4 patients, soit 12,12% des cas, sont **O Rh+**.
- 1 patient est **AB Rh+** et un **O Rh-**, soit 3,03 % et 3,03% chacun.

4. Sérologies virales :

Dans notre série, tous les patients, ont bénéficié des sérologies virales (HVB, HVC, HIV) qui sont renouvelées chaque 6 mois, surtout pour les malades polytransfusés.

Elles sont négatives dans tous les cas .

5. Dosage de G6PD :

5 patients, soit 15,15% des cas, ont bénéficié du dosage de G6PD, pour éliminer une enzymopathie (déficit en cette enzyme). Le dosage était négatif, dans les 5 cas.

6. Autres examens biologiques de suivi :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'autres examens biologiques de suivi notamment le bilan hépatique, la fonction rénale et le bilan phospho-calcique qui sont normaux pour tous les patients.

→ Imagerie :

7. Radiographie du thorax:

La radiographie du thorax a été réalisée pour 16 patients dans notre série, soit 48,48% des cas :

- 12 patients ont une radiographie du thorax normale (36,36%).
- 4 patients (12,12%) ont un foyer pulmonaire au niveau de l'hémithorax droit.

8. Autres radiographies standard:

Dans notre série, 10 patients (30,30%) ont bénéficié d'autres radiographies standards, selon la symptomatologie : radiographie du bassin, du rachis, des pieds et des mains.

- Les examens étaient normaux chez 7 patients, soit 21,21% des cas.
- 1 patient avait une ostéonécrose de la tête fémorale gauche avec ostéomyélite, 1 patient avait une ostéonécrose de la tête fémorale droite et un autre patient avait un abcès paravertébral (**Figure 17**).

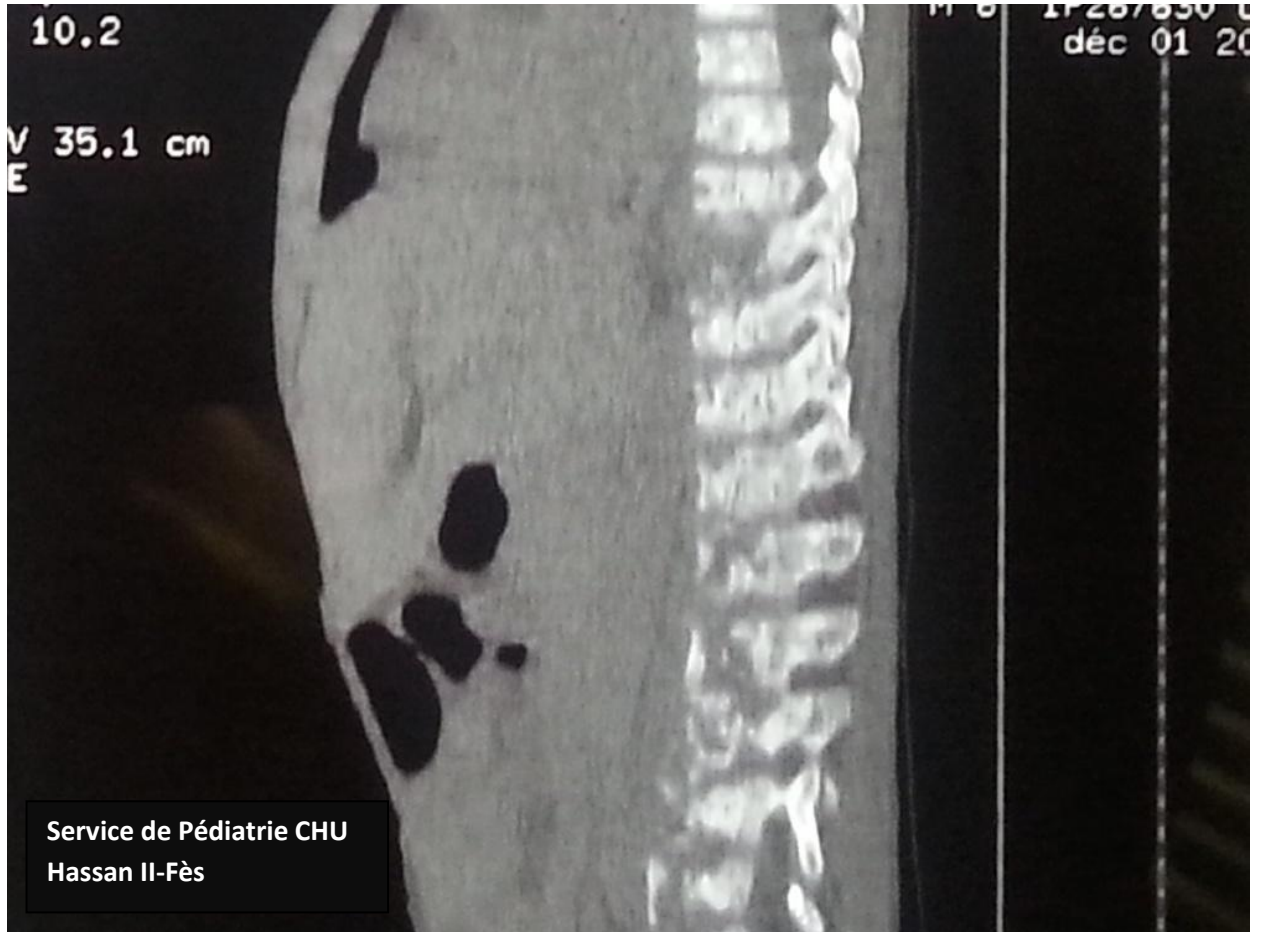


Figure 17 : TDM du rachis montrant un abcès paravertébral gauche chez un enfant atteint de drépanocytose

9. Echographie abdominale et pelvienne (Figure 18) :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 22 patients, soit 66,67% des cas.

- 10 patients avaient une échographie normale, soit 30,30% des cas.
- 1 patient (3,03%) avait une splénomégalie hétérogène avec un hématome sous capsulaire de la rate, dont la recherche étiologique était en faveur de la drépanocytose.
- 10 patients (30,30%) avaient une splénomégalie et une hépatomégalie homogène.
- 1 patient avait une vésicule biliaire multi-lithiasique.

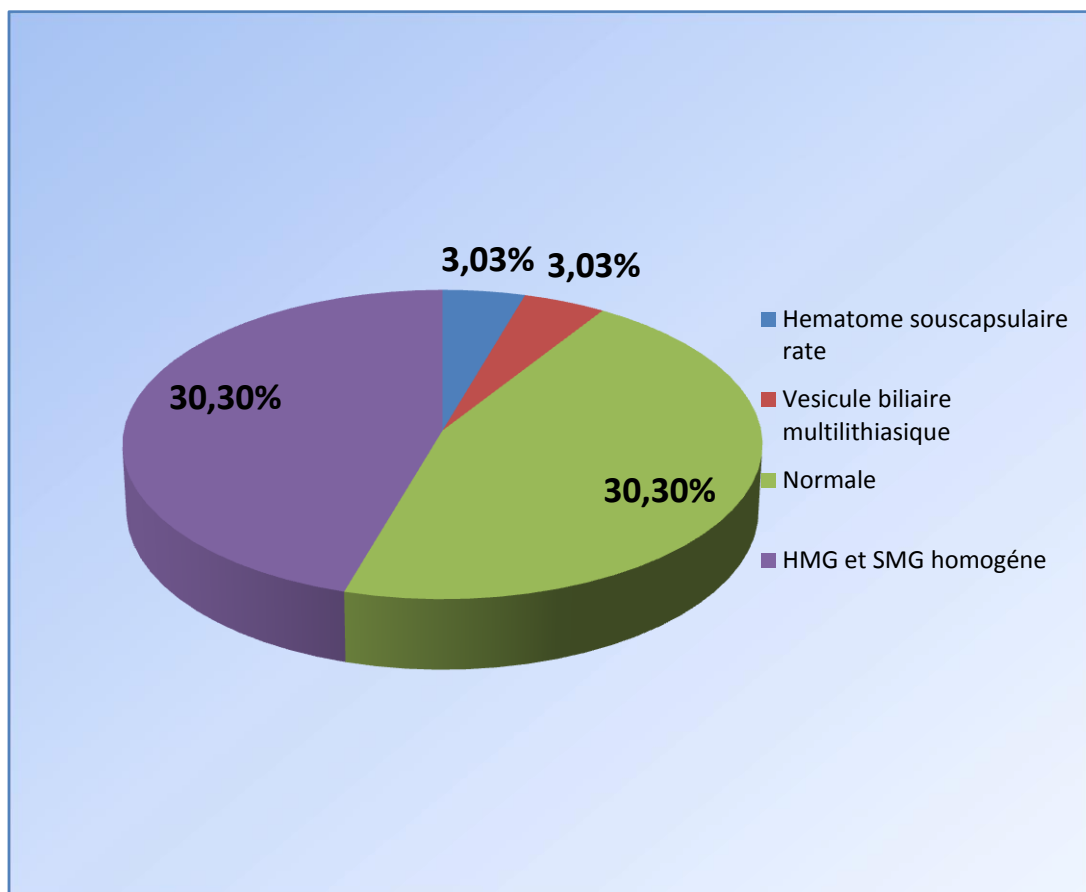


Figure 18: Répartition des cas selon les données de l'échographie abdominale et pelvienne

10. Echo-cardiographie :

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une échographie cardiaque.

11. Echographie-Doppler des artères cérébrales :

Tous les malades, dans notre série, ont bénéficié d'une échographie- doppler des artères cérébrales annuelle pour dépistage d'une vasculopathie cérébrale. Elle était normale dans tous les cas .

12. IRM T2* hépatique

IRM T2* hépatique pour estimer la surcharge en fer, a été réalisée chez deux patients (6,06%). Elle a objectivé une surcharge estimée à 180 micromole/g chez le premier et 165 micromole/g chez le deuxième.



Figure 19 : IRM T2* hépatique montrant la surcharge en fer chez un patient polytransfusé atteint de drépanocytose

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

VI-1. Mesures préventives :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge préventive des complications aiguës mais aussi chroniques de la drépanocytose :

- Une éducation thérapeutique des parents et aussi des patients.
- Une hyperhydratation orale a été conseillée à tous les patients.
- Tous les patients ont été mis sous un traitement antalgique à la demande à base d'Ibuprofène.
- Prévention des infections : tous les patients, ont été mis sous une antibioprophylaxie à base d'amoxicilline simple. Ils ont reçu la vaccination anti-pneumococcique, anti-méningococcique, anti-Haemophilus Influenzae et ont été bien vaccinés selon le PNI.
- Tous les patients, ont été mis sous une supplémentation en acide folique.
- 3 patients (9,09%) ont été mis sous supplémentation en fer, pour anémie ferriprive associée.

VI-2. Traitement des urgences:

A. Traitement de la crise

1. Hyperhydratation simple:

Au cours de la prise en charge de leur maladie et de leurs épisodes aigus, 11 patients, soit 33,3% des cas, ont été hyperhydratés par voie intraveineuse, à raison de 3l/m²/24h. L'hyperhydratation orale était prescrite systématiquement pour tous les malades (Figure 20).

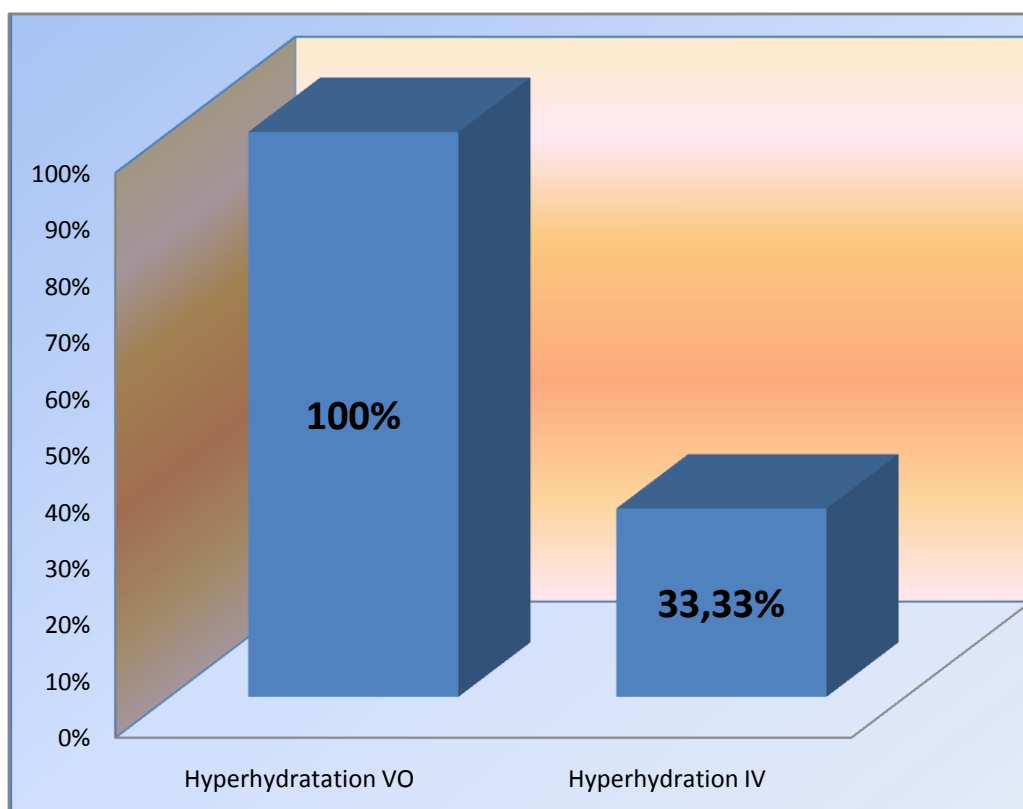


Figure 20: Répartition des cas en fonction du type d'hyperhydratation

2. Antalgiques:

Dans notre série, 13 patients (39,39%) ont reçu un traitement antalgique suite à des crises vaso-occlusives. Les antalgiques utilisés sont : l'ibuprofène chez 8 patients, l'association paracétamol-codéine chez 2 patients, la codéine seule chez 2 patients.

- 1 seul patient a reçu la Nalbuphine à la seringue auto pulsée (SAP).

B. Traitement de l'anémie :

Dans notre travail, lors de la prise en charge de l'anémie, 19 patients, soit 57,5% des cas ont bénéficié d'une transfusion par des culots globulaires phénotypés, compatibles et filtrés. La transfusion était indiquée chez les patients

dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 7 g/dl ou bien lors des crises vaso-occlusives ne cédant pas à l'hyperhydratation. L'objectif transfusionnel est de 10,5 g/dl d'hémoglobine. La transfusion est accompagnée systématiquement d'une hyperhydratation par voie veineuse pour prévenir la survenue d'une crise vaso-occlusive.

- 9 patients, soit 27,27% des cas, sont polytransfusés avec un délai moyen des transfusions de 4 mois.
- 10 patients, soit 30,30% des patients, sont transfusés à la demande et rarement.
- 14 patients, soit 42,4% des cas, n'ont jamais été transfusés (**Figure 21**).

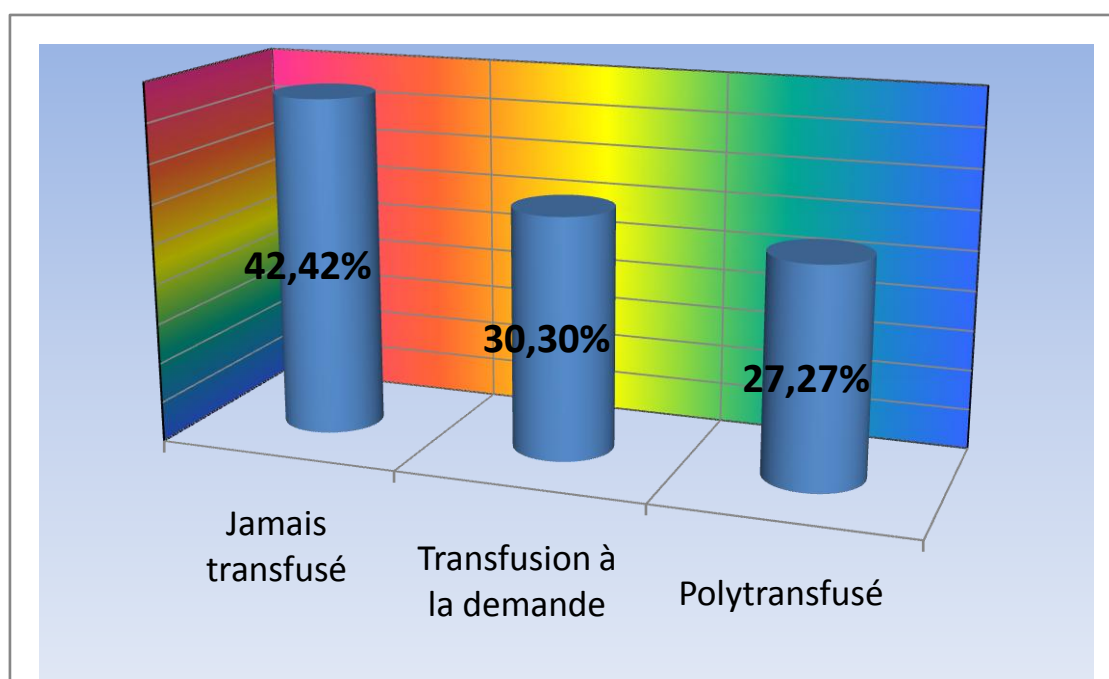


Figure 21: Répartition des patients selon le besoin transfusionnel

C. Traitement des infections :

Dans notre série, 5 patients, soit 15,15% des cas, ont présenté une infection sévère. Il s'agit d'un cas d'ostéomyélite, un cas d'abcès paravertébral et 3 cas

d'infections respiratoires sévères. Tous ces patients ont bénéficié d'une antibiothérapie par voie veineuse. Les molécules utilisées étaient la ceftriaxone, l'association amoxicilline-acide clavulanique ou les macrolides selon le foyer infectieux.

D. Splénectomie :

Dans notre étude, une seule patiente a été splénectomisée suite à un hématome souscapsulaire de la rate avec rupture splénique.

VI-3 : Intensification du traitement :

L'intensification du traitement est proposée chez les enfants drépanocytaires présentant une forme grave de la maladie : soit une fréquence élevée des crises vaso-occlusives graves, des syndromes thoraciques fréquents ou une atteinte neurologique [1].

A. Programme transfusionnel au long cours :

9 de nos patients, soit 27,27%, des cas sont polytransfusés régulièrement. Parmi eux, 2 ont développé une surcharge en fer post-transfusionnelle avec une ferritinémie élevée dépassant 1000 ng/ml, d'où l'indication d'un traitement chélateur de fer à base du deférasirox.

B. Traitement par hydroxyurée :

Dans notre série, aucun patient n'a été mis sous hydroxyurée (hydréa*).

C. Echanges transfusionnels :

Les échanges transfusionnels, n'ont été réalisés chez aucun des patients.

D. Transplantation médullaire allogénique :

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une greffe des cellules souches hématopoïétiques.

VII. Evolution-complications :

A. L'évolution :

Elle est marquée par une amélioration clinique avec réduction de la survenue des crises chez les patients avec l'âge. Tous les patients sont toujours vivants, avec survenue de quelques complications.

B. Les complications aiguës (Figure 24) :

1. L'anémie aigue :

L'anémie aigue était présente chez 31 patients de notre série, soit 93,93%.

2. Les crises douloureuses vaso-occlusives:

14 patients ont présenté des CVO, soit 42,4 % des cas (Figure 22).

- 9 patients ont présenté un épisode de CVO.
- 3 patients ont présenté entre 2 et 4 CVO.
- 2 patients ont présenté plus de 4 CVO.

Les localisations les plus fréquentes sont :

- Articulaires : retrouvées chez 11 patients.
- Abdominales chez 2 patients.
- Syndrome thoracique aigu chez 3 patients.

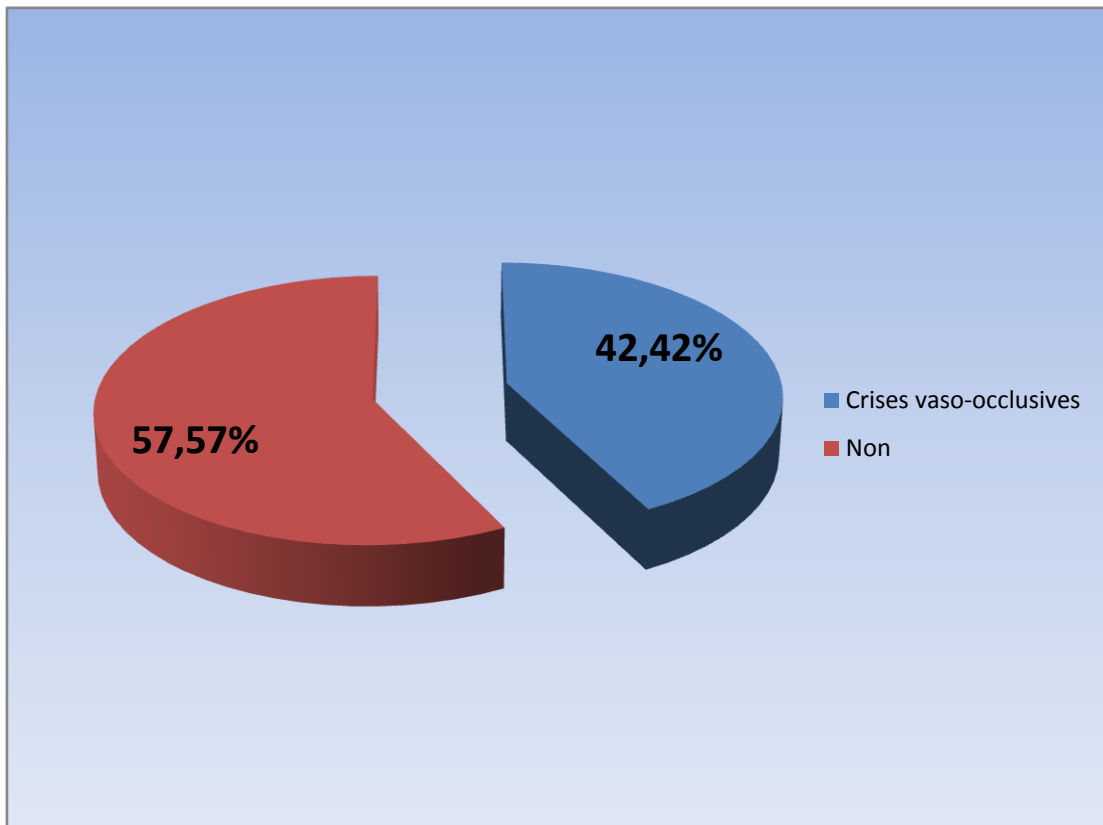


Figure 22: Répartition des patients en fonction de la survenue de CVO

3. Les infections:

Dans notre étude, 6 patients, soit 18,18 % des cas, ont fait des complications infectieuses :

- 4 patients, soit 12,12% des cas, ont présenté une infection d'origine broncho-pulmonaire.
- 1 cas (3,03%) a présenté une ostéomyélite et 1 cas un abcès paravertébral.
- 5 de nos patients, soit 15,15% des cas, avaient une fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ d'origine indéterminée, sans foyer clinique ni paraclinique (**Figure 24**).

4. Le syndrome thoracique aigu (STA) : (**Figure 23**)

Dans notre série, 3 patients, soit 9,09% des cas ont présenté un syndrome thoracique aigu.

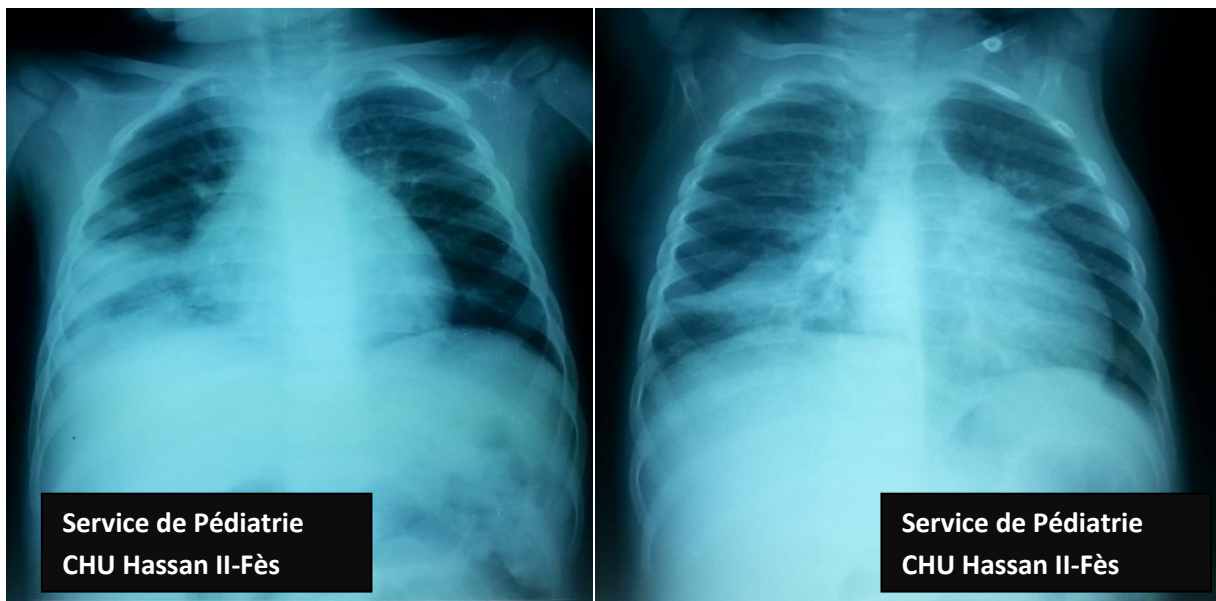


Figure 23: Image radiographique montrant des infiltrats et foyers infectieux pulmonaires chez 2 patients atteints de drépanocytose présentant un STA

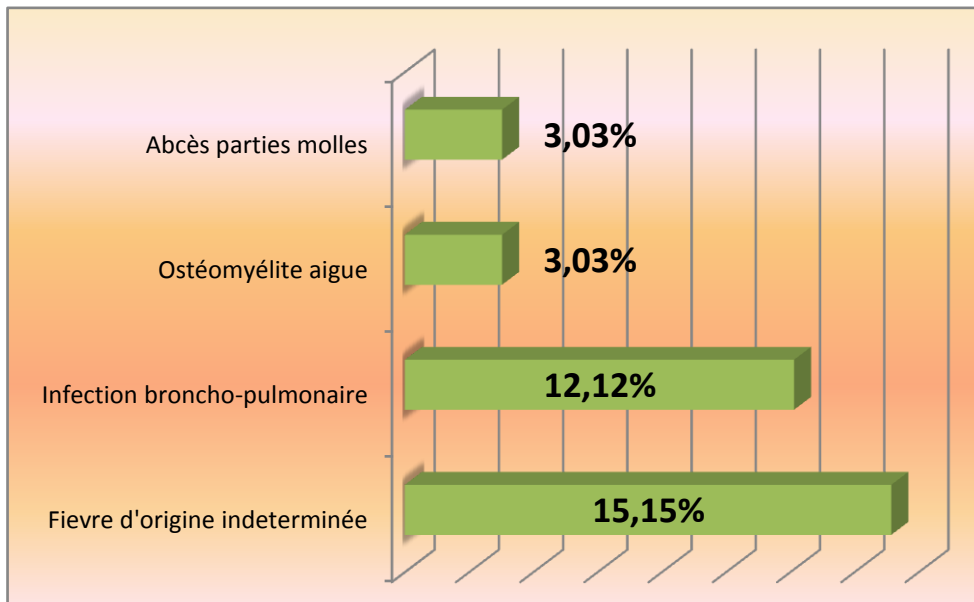


Figure 24 : Répartition des patients en fonction des types d'infection

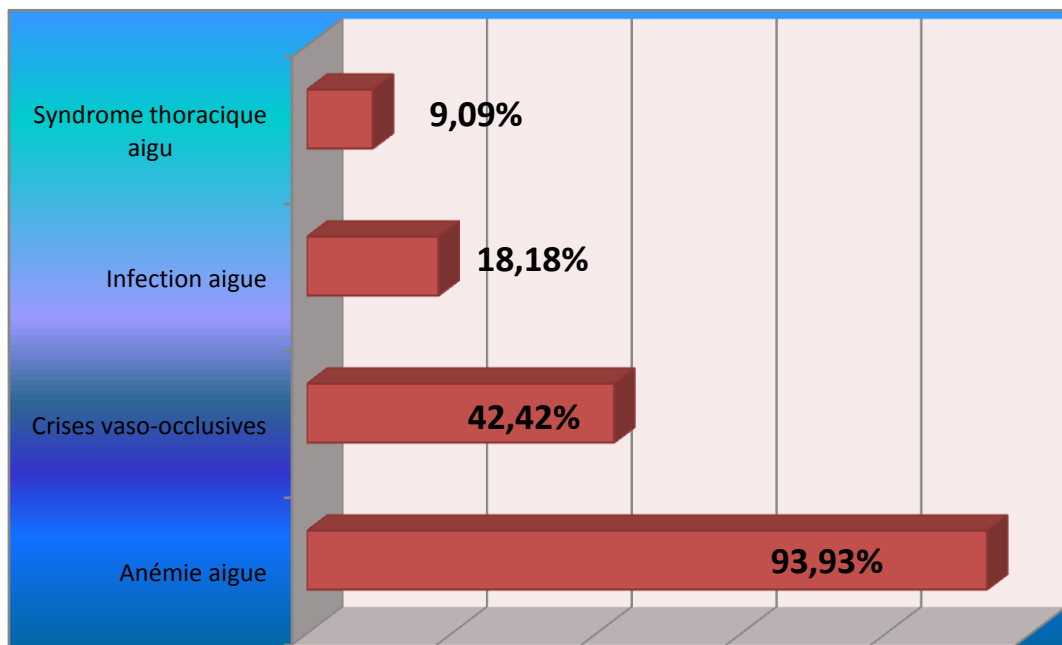


Figure 25: Répartition des patients en fonction des complications aiguës

C. Les complications chroniques :

1. Ostéonécrose de la tête fémorale

Dans notre série, 2 patients, soit 6,06% des cas, ont développé une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, droite pour l'un et gauche pour l'autre. Dans les deux cas, les patients n'étaient pas suivis et l'ostéonécrose était découverte au diagnostic.



Figure 26 : Ostéonécrose de la tête fémorale droite chez une patiente atteinte de drépanocytose

2. Retard staturo-pondéral :

Le retard staturo-pondéral est retrouvé chez 4 patients, soit 12,12% des cas. Le retard est de - 2DS pour 3 patients et - 3 DS pour un patient.

3. Complications hépato-biliaires :

Dans notre série, un patient a présenté une vésicule biliaire multi-lithiasique asymptomatique cliniquement.

4. Surcharge en fer :

Dans notre série, 4 patients polytransfusés, soit 12,12% des cas, ont présenté une surcharge post-transfusionnelle avec un taux de ferritinémie supérieur à 1000 ng/ml. L'IRM T2* hépatique a été réalisée chez 2 patients (6,06%) ayant objectivé une surcharge en fer estimée à 180 micromole/g chez le premier et 165 micromole/g chez le deuxième.

5. Les autres complications chroniques :

Il s'agit essentiellement de l'ulcère de la jambe, des complications rénales et oculaires. Nous n'avons identifié aucune de ces complications chez nos patients.

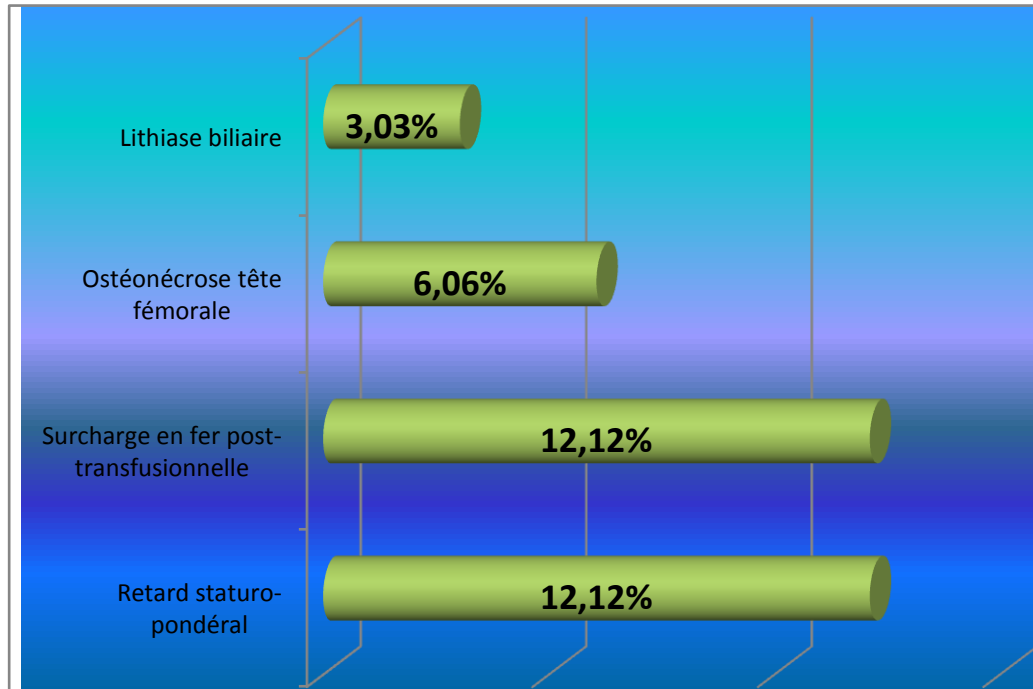


Figure 27 : Répartition des patients selon les complications chronique

TABLEAU RECAPITULATIF

Patients		Cas 1 Malak Rzin	Cas2 Arfaoui Chaymae	Cas3 Moncef Settar	Cas4 Guennouni Hajar	Cas5 Zaidi Lamyae
Année d'admission		2011	2010	2012	2013	2014
Identité	Age	4 ans	13 ans	4 ans	3 ans	15 mois
	Sexe	F	F	M	F	F
	Origine géographique	Fès	Ain taouajdate	Béni Mellal	Fès	Oujda
ATCDS	Consanguinité	2ème	1er	non	non	2ème
	Sd pied-main	non	non	non	non	non
	Autres :	Sœur jumelle et frère suivis pour drépanocytose	Allergie à la pénicilline	Suivi depuis 6 mois ; frère suivi pour drépano hétérozygote		Père suivi pour drépanocytose homozygote depuis l'âge de 4 ans; 2 oncles paternels suivis pour drépanocytose
Facteurs favorisants		absents	absents	absents	absents	absents

Motif d'admission		Syndrome anémique	Référée de l'hôpital de Meknès pour PEC d'une drépanocytose	CVO abdominale	CVO articulaire	Syndrome anémique
Signes cliniques		SMG 3TDD	Douleurs articulaires des chevilles et genoux Fièvre SMG à 3 TDD	RAS	Paleur SMG à 3TDD	Pâleur + SMG a 3 TDD+ HMG 3-4 TDD
Signes biologiques	NFS et autres :	Hb :9,6 g/dl VGM :68,9µ3 CCMH :33,6% GB :10400/mm3 PNN :2940/mm3 PLQ :245000/m3 Ferritine : 21,7-	Hb : 11,9 g/ dl VGM :67,8 µ3 CCMH : 37, 2% GB :14680/ mm3 PNN :11510/ mm3 PLQ : 254000/mm3 Ferritine : 47 ng/ ml	Hb :6,3 g/dl VGM :77 µ3 CCMH :23% GB :23690/mm3 Q :311000/ mm3 Ferritine : 1073 ng/ml	Hb :6,5d/dl VGM : 86 µ3 CCMH:33% GB:6200/mm3 PLQ:142000/mm3	Hb :6,5 g/dl VGM : 82 µ3 CCMH : 30% GB :21700/mm3 PNN :5425/mm3 Lymph :13888/mm3 PLQ :218000/mm3

		285,7 ng/ ml				Réticulocyte:27 4000/mm ³ Ferritine : 25,80 ng/ ml
	Electrophorese d'Hb :	Hb F; 31%; Hb A1: 0%; HbA2:4,4%; HbC: 0%, Hb S: 64,%; Homozygote	Hb F: 1,6 %; Hb A: 0,7 %; Hb S: 97,7% Homozygote	Hb F: 16,7%; Hb A2:2, 3%; Hb S: 81% Homozygote	Hb F: 28,6%; Hb A: 2,1 %; Hb S: 69,3% Homozygote	HbF:19,9%; Hb A2: 2,5 %; Hb S: 77, 6% Homozygote
Signes radiologiques :		RAS	RAS	RAS	RAS	-Echo abdominale : HSMG modérée ;

<p>Prise en charge thérapeutique :</p>	<p>Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique ; Vaccinations</p>	<p>Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique ; Vaccinations</p>	<p>Polytransfusé/ 2mois ; Hyperhydratation ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène Deférasirox Acide folique ; Vaccinations</p>	<p>Transfusion à la demande ; Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique Vaccinations</p>	<p>Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique ; Vaccinations</p>
<p>Evolution-complications :</p>	<p>Stable</p>	<p>Stable</p>	<p>-CVO à répétition (4), abdominale et articulaire ; -Pneumopathie infectieuse à répétition -Syndrome thoracique aigu</p>	<p>-2 CVO articulaire</p>	<p>Stable</p>

Patients		Cas6 Hargass Bilal	Cas7 Rafie Mohammed	Cas8 Houssam El Mandar	Cas9 Guennouni Fatima	Cas10 Eddahbini Zakaria
Année d'admission		2012	2011	2011	2013	2010
Identité	Age	5 ans	10 ans	5 ans et 8 mois	14 ans	15 ans
	Sexe	M	M	M	F	M
	Origine géographique	Khénifra	Karyat Ba Med	Fès	Midelt	Imouzzer Kander
ATCDS	Consanguinité	non	1 er degré	non	non	1 er degré
	Sd pied-main	non	non	non	non	non
	Autres :	Hospitalisé à plusieurs reprises pour des douleurs articulaires	Notion d'accès de pâleur + anémie il y a 2 ans, ATCD familiaux de décès par AVC (cousin paternel)	Pâleur a l'âge de 1 an	Notion de CVO a répétition traitées en ambulatoire	Drépanocytose chez le père et un cousin paternel
Facteurs favorisants		déshydratation	absents	fièvre	absents	Effort physique
Motif d'admission		Syndrome anémique	CVO articulaire	CVO articulaire	Douleur articulation du genou droit	CVO (Rachialgies)

Signes cliniques		Subictère+ pâleur SMG à 2TDD	Pâleur+ fièvre+ Rachialgies dorsolombaires	Pâleur+ ictère+ HMG+ Pointe de rate+ rachialgies dorsale et sacrée + souffle systolique fonctionnel	Pâleur+ douleur à la palpation des articulations plus marquée au genou droit	SMG à 2 TDD; douleurs articulaires spontanées (thorax , dos)
Signes biologiques	NFS et autres :	Hb : 7,8 g/dl VGM : 85µ3 CCMH :31% GB : 18500/ mm ³ PNN :7215/mm ³ Lymph : 8510/mm ³ PLQ : 554000/mm ³	Hb : 11,1 g/dl VGM :84,8µ3 CCMH : 32,7% GB :20080/mm ³ PNN :4430/mm ³ Lymph :13360/mm ³ PLQ : 549000/mm ³ Réticulocyte : 20500/mm ³ Ferritine :690,12- 456,64ng/ml	Hb :9,1g/dl VGM :57,4µ3 CCMH :33,7% GB :16410/ mm ³ PLQ :471000/ mm ³ Réticulocyte : 536000/mm ³ Ferritine :400ng/ml	Hb: 8 g/dl VGM:82µ3 CCMH:35% GB:11700/ mm ³ PNN : 6100/mm ³ PLQ:386000/mm ³ Sérologies : négatives	Hb :11,3 g/dl VGM : 77µ3% CCMH : 37,5 GB : 6230/mm ³ PNN :4850/mm ³ PLQ :104000/mm ³
	Electroph orèse d'Hb :	Hb F:11,3%; Hb A : 0%; Hb A2: 3,5%; Hb S: 85,2% Homozygote	Hb F :8,4 %; Hb A2: 3,3%; Hb S: 88, 4% Homozygote	Hb F: 6,4%; Hb A1: 8,6%; Hb A2: 5,6%; Hb S: 74,4%; Hb C :0% Homozygote	Hb F :12,6%; Hb A2: 2,8 %; Hb S: 84,6% Homozygote	Hb F: 0,8%; Hb A2: 4,5%; HbS: 46,6% Hb C: 44,5%; Composite S/C

6200

<p>Signes radiologiques :</p>	<p>-Echo abdominale : SMG homogène;</p>	<p>-Radiographie rachis: faisceau para vertébral en rapport avec une collection ; -Echo abdominale : HMG homogène; -TDM : Infarctus osseux étagés + ostéomyélite vertébrale</p>	<p>-Echo abdominale : Discrète HMG homogène ;</p>	<p>_Radiographie bassin: ostéonécrose de la tête fémorale droite ; -Echo abdominale : Discrète HMG homogène, VB multilithiasique ;</p>	<p>-Radiographie parties molles: tuméfaction des parties molles sans atteinte osseuse ; -Echo abdominale : SMG hétérogène et HMG homogène ; -Echo parties molles: collection face antérieure de la jambe droite</p>
<p>Prise en charge thérapeutique :</p>	<p>Polytransfusé / 2mois ; Boissons abondantes ; Antibioprofylaxie ; Ibuprofène; Acide folique ; Vaccinations</p>	<p>Transfusions ; Hyperhydratation; C3G+ Gentamycine (traitement d'ostéomyélite) ; Antibioprofylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique : Vaccinations</p>	<p>Transfusion à la demande ; Hyperhydratation; Benzatine-pénicilline /15J ; Ibuprofène ; Acide folique : Vaccinations</p>	<p>Transfusions à la demande ; Boissons abondantes ; Antibioprofylaxie ; Ibuprofène Acide folique : Vaccinations</p>	<p>Transfusion à la demande ; Hyperhydratation ; C3G (PEC de l'abcès des parties molles), Benzatine-pénicilline puis Antibioptylaxie ; Codéine et Nalbuphine à la SAP ; Acide folique : Vaccinations</p>
<p>Evolution-complications :</p>	<p>4 CVO de siège articulaire : 2 jambe+avant bras, 1 fois jambe +cheville</p>	<p>Ostéonécrose tête fémorale gauche+ infarctus osseux étagés+ ostéomyélite vertébrale ; 1 CVO articulaire</p>	<p>1 CVO de siège dorsale et articulaire</p>	<p>CVO à répétition Ostéonécrose TF droite</p>	<p>-Syndrome thoracique aigu -Tuméfaction parties molles</p>

Patients		Cas11 Hammani Achraf	Cas 12 Khlou Salma	Cas13 Sabir Omar	Cas14 Abdali Amine	Cas15 Kila Ouidad
Année d'admission		2013	2013	2011	2011	2013
Identité	Age	7 ans et demi	3 ans et 8 mois	10 ans	12 ans	3 ans
	Sexe	M	F	M	M	F
	Origine géographique	Oulad Taib	Fès	Fès	Karyat Ba Med	Sidi Kacem
ATCDS	Consanguinité	non	non	non	non	2 ème degré
	Sd pied-main	non	non	non	non	Oui (à répétition / 2 mois)
	Autres :	Notion d'anémie et d'ictère néonatale jusqu'à l'âge de 1 an de vie; suivi depuis l'âge de 3 ans pour drépanocytose avec programme de transfusion	RAS	Notion d'arthralgies des grosses articulations a répétition,	Hospitalisé à l'âge de 7 ans pour un syndrome anémique+ douleurs abdominales, ayant bénéficié d'une transfusion et une 2eme hospitalisation pour la même symptomatologie	Cousin paternel suivi pour anémie; Notion de lithiase vésiculaire et rénale avec arthralgies, chez le grand père maternel

Facteurs favorisants		Syndrome infectieux	absents	absents	Syndrome infectieux	absents
Motif d'admission		Crise drépanocytaire	RSP	Référé par un pédiatre	Référé par un pédiatre	Syndrome pied-main
Signes cliniques		Subictère, souffle systolique fonctionnel, râles ronflants bilatéraux	Syndrome anémique + RSP (Poids et taille à - 2 DS)	Céphalées, Dlrs articulaires à la palpation, SMG à 4 TDD	AEG, fièvre a 38, 5°C, RSP (Poids et taille à - 2DS,	Arthralgies des pieds et mains(syndrome pied-main) ; SMG à 3 TDD
Signes biologiques	NFS et autres :	Hb : 6,2 g/dl VGM : 90µ3 CCMH :34,3% GB : 20760/mm ³ PLQ :509000/mm ³ Ferritine : 1733,2 ng/ml	Hb : 7,2 g/dl VGM : 83 µ3 CCMH : 32% GB :11200/mm ³ PNN : 8600/mm ³ Lymph : 3500/mm ³ PLQ : 245000/mm ³ Réticulocyte : 160000/mm ³ Ferritine : 4,9 ng/ml	Hb : 6 g/dl VGM :78 µ3 CCMH : 32% GB : 7800/mm ³ PNN : 5249/mm ³ PLQ : 259000/mm ³ Réticulocyte : 32000/mm ³	Hb: 8,7 g/dl VGM: 90 µ3 CCMH: 35,8% GB: 17000/mm ³ PNN : 7820/mm ³ PLQ: 528000/mm ³ Ferritine : 307,46ng/ml Fer sérique : 225,98	Hb : 7, 9 g/dl VGM : 76,5 µ3 CCMH : 31,1% GB : 13000/mm ³ PNN : 6080/mm ³ Lymph: 5070/mm ³ PLQ : 296000/mm ³

	Electrophorese d'HBb :	Hb F: 8,1%; Hb A1: 0%; Hb A2: 3, 2%; Hb S: 88,7% Homozygote	Hb A 1: 56, 4%; Hb A2: 3, 4%; Hb S: 39, 4%; Hb C: 0, 8% Heterozygote	Hb F: 9,4% Hb A1: 0 %; Hb A2: 7,4%; Hb S: 42,1%; Hb C :41,1%; Composite S/C	Hb F :13,8 % Hb A1: 0 %; Hb A2: 3,5 %; Hb S: 82,7 %; Hb C: 0 %; Homozygote	Hb F: 6,5 % Hb A1: 0 %; Hb A2: 3,1 %; Hb S: 90,4 %; Hb C: 0 %; Homozygote
Signes radiologiques :		-IRMT2* (hépatique): Surcharge estimé à 180 micromole/g	RAS	RAS	RAS	RAS
Prise en charge thérapeutique :		Polytransfusé / 3mois ; Boissons abondantes ; C3G +Macrolide; Antibioprofylaxie; Ibuprofène Acide folique Deférasirox Vaccination	Boissons abondantes ; Antibioprofylaxie ; Ibuprofène; Acide folique Vaccinations	Boissons abondantes ; Antibioprofylaxie; Ibuprofène; Acide folique Vaccinations	Polytransfusé/ 3-4 mois ; Boissons abondantes ; Antibioprofylaxie; Ibuprofène; Acide folique Vaccinations	Transfusion à la demande ; Boissons abondantes Antibioprofylaxie; Codéine Acide folique Vaccinations
Evolution-complications :		-Surcharge en fer -Syndrome thoracique aigu	-Retard staturo-pondéral (Poids et Taille à - 2 DS)	- 1 CVO, de siège articulaire	-Retard staturo-pondéral (Poids et taille à - 2DS)	-2 CVO articulaires pieds et mains

Patients		Cas 16 Manal Guedari	Cas 17 Ecchabany Hamza	Cas18 Jalil Yassine	Cas19 Medel Mat Bouaa	Cas 20 Taki Mehdi
Année d'admission		2013	2012	2010	2013	2011
Identité	Age	12 ans	8 ans	10 ans	3 ans et ½	4 ans
	Sexe	M	M	M	M	M
	Orig geog	Fès	Taounate	Ain taouajdate	Fès	Fès
ATCDS	Consanguinité	1 er degré	2 ème degré	non	Non	non
	Sd pied-main	non	non	non	Non	non
	Autres :	Anémie à l'âge de 3 ans, mis sous TTT martial; appendicectomie à l'âge de 6 ans	Anémie chez la mère (non documentée)	RAS	Notion d'angines à répétition	Prématurité, Détresse respiratoire néonatale, Notion de pâleur+ SMG avec transfusion de CG
Facteurs favorisants		absents	absents	absents	Absents	absents
Motif d'admission		Syndrome anémique et douleurs abdominales intenses----- drépanocytose révélée par l'hématome souscapsulaire de la rate	Syndrome anémique	Référé par un médecin généraliste pour PEC d'une SMG avec pâleur cutanéomuqueuse	Anémie découverte lors d'un bilan des angines à répétition	Syndrome anémique + anorexie
Signes cliniques		Pâleur+ douleur à la palpation de l'abdomen	Pâleur+ictère + fièvre+ épistaxis de faible abondance	Pâleur+ douleur de l'HCG, SMG a 6 TDD+ subictère	RAS	Pâleur cutanéomuqueuse

Signes biologiques	NFS et autres :	Hb : 6,5 g/ dl VGM : 88µ3 CCMH :34% GB :51600 / mm ³ PNN : 41950/ mm ³ Lymph :8250/ mm ³ PLQ : 659000/ mm ³ Réticulocyte : 260000/mm ³	Hb : 3,7 g/ dl VGM :75µ3 CCMH : 30,1% GB :15810/ mm ³ PNN :9570/ mm ³ Lymph :4420/ mm ³ PLQ :118000/ mm ³ Réticulocyte : 210900/mm ³ Ferritine : 256 ng/ ml Fer sérique : 0, 65mg/l	Hb :8,5 g/ dl VGM :71µ3 CCMH : 33% GB :4900 /mm ³ PNN :1029/mm ³ Lymph : 3430/ mm ³ PLQ :130000/mm ³ Réticulocyte : 276000/mm ³	Hb:10,6 g/dl VGM:77, 5µ3 CCMH:33,8% GB:8200/mm ³ PNN :1640/mm ³ Lymph :5084/mm ³ PLQ :311000/mm ³ Dosage de G6PD: 35 UI/ millGR	Hb : 12 g/dl VGM :75,2µ3 CCMH :30,8% GB :8400/mm ³ PNN :2604/mm ³ Lymph:4872/mm ³ PLQ :349000/mm ³ Réticulocyte : 189310/mm ³ Ferritine : 4,2-15,6 ng/ml
	Electrophorese d'HBb :	Hb F: 2% Hb A1: 7,9 %; Hb A2 : 3,1 %; Hb S: 44,8 %; Hb C: 42,2 %; Composite S/C	Hb F: 26, 6%; Hb A1: 5 %; Hb A2: 3, 8 %; Hb S: 64, 6 % Homozygote	Hb F: 0 %; Hb A1: 59 %; Hb A2:4,6%; Hb S: 0 %.; Hb C: 36,3 % Heterozygote	HbA1:74,7%; HbA2:2,2%; Hb C: 0%; Hb S: 23,1 % Heterozygote + deficit en G6PD)	Hb F: 1%; HbA1: 65,4 %; HbA2: 2,6 %; Hb S: 31 %; Hb C: 0% Heterozygote
Signes radiologiques :	-Radiographie thorax: foyer basal droit ; -Echo abdominale : 1.SMG hétérogène ; 2.SMG hétérogène avec collection sous capsulaire splénique (5j plus tard)	-Radiographie thorax: surcharge hilare ; -Echo abdominale : SMG homogène ;	RAS	RAS	RAS	

Prise en charge thérapeutique :	<u>Chirurgie :</u> Splénectomie pour hématome de la rate ; <u>Médicale :</u> Transfusion ; C3G+MacrolideAntib ioprophyxie; Ibuprofène Acide folique Vaccinations	Boissons abondantes ; Transfusion à la demande ; / 4-5 mois ; Antibio prophylaxie Ibuprofène Acide folique Vaccinations	Boissons abondantes ; Antibio prophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique ; Vaccinations	Boissons abondantes ; Antibio prophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique ; Vaccinations	Transfusion à la demande ; Boissons abondantes ; Antibio prophylaxie ; Ibuprofène ; Mis sous fer ; Vaccinations
Evolution-complications :	Hématome souscapsulaire rate	Stable	Stable	Stable	Stable

Patients		Cas 21 Rzin Maha	Cas 22 Ali Moustapha	Cas23 Mahlili Mohammed	Cas24 Ayassine Anas	Cas 25 Rzin Zakaria
Année d'admission		2011	2013	2014	2014	2012
Identité	Age	7 ans	4 ans	2 ans et 9 mois	2 ans et demi	2 ans et demi
	Sexe	F	M	M	M	M
	Orig geog	Fès	Niger	Taounate	Fès	Fès
ATCDS	Consanguinité	2 ème degré	2 ème degré	non	2 ème degré	2 ème degré
	Sd pied-main	non	non	non	non	non
	Autres :	une sœur jumelle et un frère suivis pour drépanocytose	Notion de 2 morts subites dans la famille du père (cause inconnue); Notion d'arthralgies à répétition; Arthrite de la hanche à l'âge d'un an hospitalisé au service de chirurgie pédiatrique	Tante maternelle suivie pour une anémie de découverte récente	Suivi depuis l'âge de 7 mois, sous transfusions itératives (environ 12 transfusions); douleurs des dos des 2 mains, il y a 1 mois; Tante maternelle du père suivie pour anémie	2sœurs jumelles suivies pour drépanocytose
Facteurs favorisants		absents	froid	non	non	non
Motif d'admission		Syndrome anémique	Douleur des genoux et des pieds	Référé par un pédiatre	Référé par un hématologue	Drépanocytose découverte lors d'un dépistage dans la fratrie
Signes cliniques		SMG à 4TDD	RAS	Pâleur+SMG à 3TDD;	Pâleur+subictère	Pâleur +SMG à 2 TDD+ fièvre

Signes biologiques	NFS et autres :	Hb : 9,6 g/dl VGM : 75µ3 CCMH :32% GB :8300/mm ³ PNN : 4150/ mm ³ Lymph : 3200/ mm ³ PLQ :268000/mm ³ Réticulocyte : 237000/ mm ³ Ferritine : 29,45–329,8 ng/ml	Hb : 11,7 g/dl VGM :68µ3 CCMH : 35% GB :7600/ mm ³ PNN:2204/ mm ³ Lymph:4560/ mm ³ PLQ : 491000 / mm ³	Hb :12,8g/dl VGM :66µ3 CCMH : 35% GB :10600 /mm ³ PNN :2583/mm ³ Lymph :5417/ mm ³ PLQ:344000 /mm ³	Hb: 8,7 g/dl VGM:84µ3 CCMH: 34% GB:17900/mm ³ PNN :8284/mm ³ Lymph:5728 /mm ³ PLQ :594000 /mm ³ Réticulocyte : 557000/mm ³ Ferritine : 579 ng/ml	Hb : 9,2 g/dl VGM : 63µ3 CCMH: 32% GB :18200/mm ³ PNN :11240/mm ³ Lymph:6024/mm ³ PLQ :620000/mm ³
	Electrophorese d'HBb :	HbF:32,7%; Hb A1: 0 %; HbA2:4,1%; HbS:63,2%; Hb C: 0% Homozygote	Hb F :3,3%; Hb A1: 0 %; HbA2:3,2%; HbS:49,6%; Hb C: 43,9% Composite S/C	Hb F :1,4%; HbA1:62%; HbA2:3,4%; HbS: 0%; Hb C: 33,2% Composite S/C	HbF:10%; HbA1:18,1%; HbA2:3,1%; HbS: 68,8% Homozygote	Hb F: 32,7%; HbA1:0 %; HbA2:4,1%; HbS:62,3%; Hb C: 0% Homozygote
Signes radiologiques :		-Echo abdominale : SMG homogène a 12,5 cm ;	-Echo abdominale : SMG homogène ;	RAS	RAS	RAS
Prise en charge thérapeutique :		Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie Ibuprofène ; Acide folique : Mis sous Fer pendant 3 mois ; Vaccinations	Boissons abondantes ; Transfusion à la demande / 4–5 mois ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène Acide folique : 1 cp/j (5j/7J) Vaccinations	Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène; Acide folique : Vaccinations	Polytransfusé/ 2–3 mois ; Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène; Acide folique ; Vaccinations	Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène; Acide folique : Vaccinations
Evolution–complications :		1 CVO des 4 membres, traitée à domicile	1CVO articulaire traitée à domicile	Stable	Surcharge en fer	Stable

Patients		Cas 26 Rtali Khadija	Cas 27 Rtili Khalil	Cas28 Essoufi Rouaya	Cas29 Khaldoumi Adam	Cas 30 Houssni Ali
Année d'admission		2014	2013	2012	2012	2011
Identité	Age	5 ans	8 ans et demi	2 ans et 8 mois	13 mois	4 ans et demi
	Sexe	F	M	M	M	M
	Orig geog	Meknès	Taounate	Benslimane	Fès	Fès
ATCDS	Consanguinité	non	non	non	1 ème degré	non
	Sd pied-main	non	non	non	non	non
	Autres :	Notion de 3 fausses couches chez la mère; enfant suivie pour drépanocytose à Meknès depuis l'âge de 4 ans avec transfusion tous les 2 mois environ	Cousine paternelle suivie pour thalassémie	Notion de retard des acquisitions psychomotrices; suivie pour hypocalcémie sur hypoparathyroïdie mise sous traitement	RAS	Hospitalisation à 15 jours de vie pour PEC d'une anémie hémolytique + ictère prolongé, avec transfusion de CG
Facteurs favorisants		absents	Effort physique	non	non	non
Motif d'admission		Référé par un pédiatre	Syndrome anémique	Référée par un pédiatre	Syndrome anémique+ anorexie	Référé de l'hôpital Ibn El Khatib pour PEC d'une drépanocytose
Signes cliniques		Pâleur, SMG à 3TDD, faciès thalassémique,	Pâleur + arthralgies des genoux	RSP (-3DS), faciès dysmorphique	Pâleur cutanéomuqueuse	Pâleur cutanéomuqueuse, SMG à 2 TDD

Signes biologiques	NFS et autres :	Hb : 7,6 g/dl VGM :26,9µ3 CCMH :28,3% GB :12500/mm ³ PNN : 7625 / mm ³ Lymph : 4125 / mm ³ PLQ:217000 /mm ³ Réticulocyte : 105250/ mm ³ Ferritine : 1753ng/ml	Hb : 9,7 g/ dl VGM :57µ3 CCMH :34% GB :5800/mm ³ PNN:3132/mm ³ Lymph:1914/mm ³ PLQ : 333000/mm ³ Réticulocyte : 137000/mm ³ Ferritine : 32 ng/ml	Hb : 7,5 g/dl VGM :84,9µ3 CCMH:34,6% GB : 21890/mm ³ PNN : 10060/ mm ³ PLQ : 267000 /mm ³	Hb: 9,4 g/dl VGM:87,2µ3 CCMH:33% GB:15400/mm ³ PNN : 14928/mm ³ Lymph : 924/mm ³ PLQ : 431000/mm ³ Ferritine :) 1914 ng/ml	Hb : 6,9 g/dl VGM : 69µ3 CCMH:29,7% GB : 8710/mm ³ PNN : 3610 /mm ³ PLQ : 228000 /mm ³ Ferritine : 1317ng/ml)
	Electrophorese d'Hb :	Hb F:11,4%; Hb A1: 25,8 %; HbA2: 5,2 %; Hb S: 57,6%; Hb C: 0% SB+ thalassémique	Hb A1:93%; Hb A2: 7%; Hb C: 0%; Hb S: 0 % SB thalassémie Hétérozygote	HbA:37,6%; Hb S: 64,4% Homozygote	HbF:7,1%; HbA1:33,2 %; HbA2: 2,9 %; Hb S: 56,8% SB+ thalassémique	HbF:15,4%; Hb A1: 0 %; Hb A2: 5 %; Hb S:79,6%; Hb C 0% Homozygote
Signes radiologiques :		-Echo abdominale : HMG homogène à contours réguliers; SMG homogène d'environ 11 cm ;	RAS	RAS	RAS	RAS
Prise en charge thérapeutique :		Polytransfusée/ 2mois ; Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique : Vaccinations	Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique : Vaccinations	Transfusion à la demande ; Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique : Vaccinations	Polytransfusé/ 2 mois ; Hyperhydratation ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique : Vaccinations	Polytransfusé/ 2-3 mois ; Boissons abondantes ; Antibioprophylaxie ; Ibuprofène ; Acide folique : Vaccinations

Evolution-complications :	Stable	Stable	1 CVO de siège articulaire (épaule droite) ; Retard staturo-pondéral (poids et taille < -3DS)	1 CVO abdominale hospitalisée	Stable
----------------------------------	--------	--------	---	----------------------------------	--------

Patients		Cas 31 Zaidi Adam	Cas 32 El Ouardi Abdessalam	Cas33 Bougrine Fadoua
Année d'admission		2011	2014	2012
Identité	Age	20 mois	6 ans	12ans
	Sexe	M	M	F
	Origine géographique	Fès	Taounate	Fès
ATCDS	Consanguinité	2 ème degré	non	1 ^{er} degré
	Sd pied-main	non	non	non
	Autres :	Anémie et douleurs osseuses chez les cousins du père;	2 frères suivis pour drépanocytose; Le patient est suivi depuis l'âge de 3 ans pour une anémie, mis sous acide folique pendant 3 ans	Grand-mère suivie pour lithiase rénale; ATCDS de transfusion
Facteurs favorisants		Déshydratation	absents	absents
Motif d'admission		Référé par un pédiatre	Syndrome anémique	Syndrome anémique
Signes cliniques		Pâleur+RSP (-2DS)	RAS	Pâleur + SMG 3TDD

Signes biologiques	NFS et autres :	Hb : 9,7 g/dl VGM:52 μ 3 CCMH:31% GB :10700/mm ³ PNN :2675/ mm ³ Lymph:6420/mm ³ PLQ:483000 /mm ³ Ferritine : 3,80ng/ml Fer sérique : 0,17mg/l	Hb : 6 g/dl VGM :88,4 μ 3 CCMH:30,4% GB:11600/mm ³ PNN : 3140/ mm ³ PLQ : 180000 /mm ³ Réticulocyte : 117680/ mm ³ Ferritine : 243ng/ml	Hb:6,8 g/dl VGM :89 μ 3 CCMH:31,5% GB :9500/mm ³ PNN : 3760 / mm ³ Lymph : 5400/ mm ³ PLQ : 250000/mm ³ Ferritine : 13 ng/ml
	Electrophorese d'HBb :	HbF: 0%; Hb A1:62,3%; HbA2:2,9 %; HbS: 34,8% Heterozygote	Hb F: 0,2%; HbA1 :58,1%; Hb A2:3,2%; Hb S: 38,4 %; Hétérozygote	Hb F: 4,7 %; Hb A1: 0%; Hb A2: 0 %; Hb C: 0 % Hb S: 95,3; Homozygote
		RAS	RAS	RAS
Prise en charge thérapeutique :		Surveillance	Surveillance	Boissons abondantes Antibioprophylaxie Ibuprofène Acide folique Vaccinations
Evolution-complications :		Retard staturo-pondéral	Stable	CVO abdominal, céphalées

DISCUSSION

I. HISTORIQUE :

En 1910, la maladie fut découverte pour la première fois chez un étudiant Jamaïcain suite à la présence d'hématies déformées en faucilles. Cette caractéristique (drépanos = faucille en grecque) donnera à la maladie le nom d'anémie à cellule falciforme [15].

En 1917, Emmel démontra qu'en situation d'hypoxie, les hématies du sujet drépanocytaire se transforment en faucille. Plus tard, il a été démontré que la falciformation n'apparaissait que lorsque la pression partielle en oxygène était inférieure à 45 mmHg dans le sang.

En 1943, la drépanocytose fut décrite pour la première fois en Afrique au Cameroun.

La différence du tracé électrophorétique entre l'hémoglobine drépanocytaire S et l'hémoglobine A de l'adulte normal fut mise en évidence en 1949.

En 1957, Ingram identifia la mutation génétique de l'hémoglobine drépanocytaire.

Le dépistage néonatal a été rendu possible à partir de 1980.

Le diagnostic prénatal de la drépanocytose par la PCR (polymérase Chain réaction) fut possible au début des années 1990, de même que les premiers essais de thérapie génique [16].

II. EPIDEMIOLOGIE :

La drépanocytose est l'une des maladies génétiques les plus répandues dans le Monde. Près de 120 millions de personnes seraient porteuses d'une mutation drépanocytaire, soit 2,3% de la population mondiale [17].

Elle pose un véritable problème de la santé publique au monde, car chaque année, environ 500 000 enfants drépanocytaires naissent, dont 200 000 en Afrique. La moitié de ces enfants meurent en Afrique avant l'âge de 5 ans [18]. L'incidence de la drépanocytose dans les autres régions du monde augmente en raison des flux migratoires [4].

En Afrique, la drépanocytose se présente sous forme d'une bande de fréquence maximale de 30% se situant en Afrique sub-saharienne où on la trouve d'ouest en est. Cette fréquence diminue vers le nord et le sud suivant les courants de migrations. En Afrique de nord maghrébine, ce taux est de 1 à 2%. La mutation Hb S confère une protection génétique contre la malaria, ce qui explique la prévalence du trait drépanocytaire dans les régions où la malaria est (ou était) endémique [19].

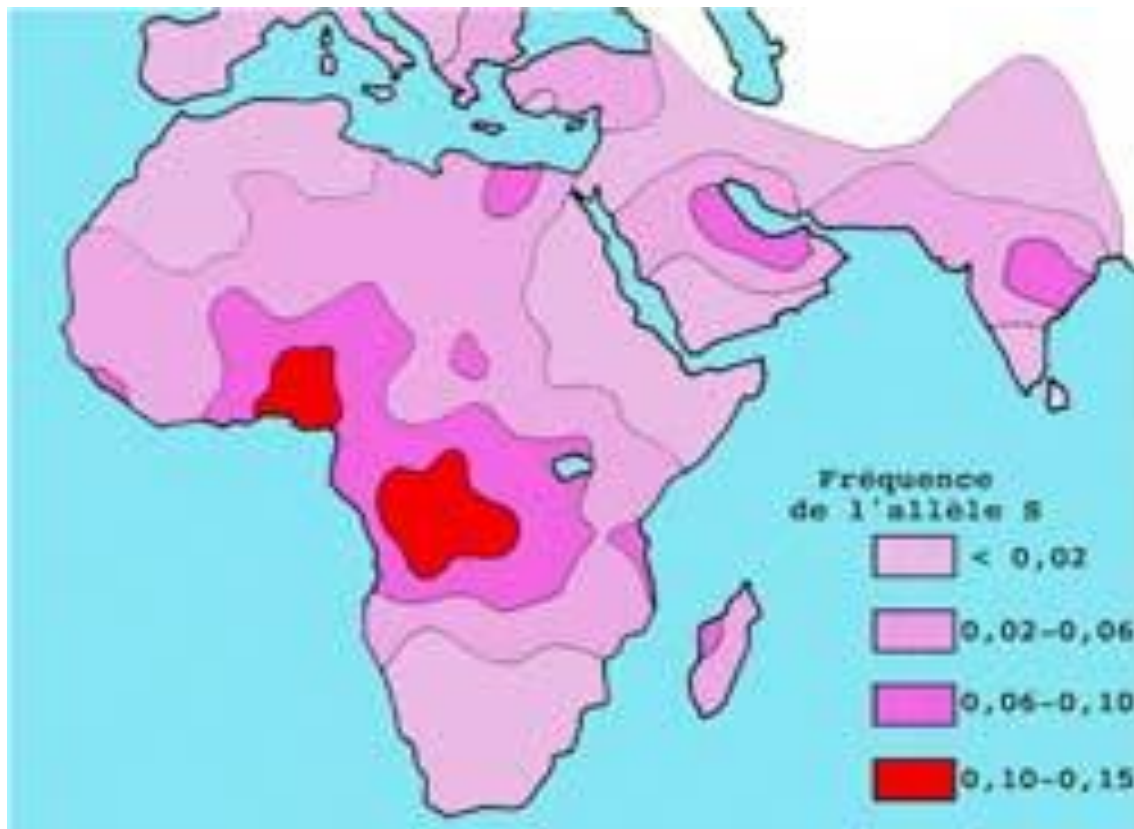


Figure 28 : Répartition de l'Hb S en Afrique et quelques régions du monde [20]

Aux États-Unis, la drépanocytose touche plus de 70 000 Afro-Américains et atteint 1 nouveau-né sur 375 [17].

La prévalence à la naissance est variable d'un pays à l'autre. On trouve des pays de prévalence homogène tels que l'Afrique centrale (1,65%), le Bénin (2,5-3%), le Mali (2%), les Antilles françaises (0,35%), Réunion et îles Maurice (0,05%) et des pays de prévalence hétérogène comme l'Algérie et la Tunisie, l'Italie et de la Grèce, les pays nord européens à forte immigration, les États-Unis, et le Brésil [2].

Dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne, la drépanocytose touche jusqu'à 2% des nouveau-nés. Plus largement, la prévalence du trait drépanocytaire atteint de 10 à 40% en Afrique équatoriale, alors qu'elle n'est que de 1 à 2% sur la cote d'Afrique du Nord et de moins de 1% en Afrique du Sud.

Dans certains pays d'Afrique de l'Ouest tels que le Ghana et le Nigeria, la fréquence du trait atteint 15 à 30%, alors qu'en Ouganda où l'on observe des variations tribales marquées, elle atteint 45% chez les Baambas de l'ouest du pays, ce qui a de lourdes conséquences sur le plan sanitaire au sein de ces pays [17].

En France, les premiers cas de drépanocytose ont été rapportés dans les années 1940. A l'heure actuelle, on peut y estimer entre 6000 et 7000 le nombre de sujets atteints de syndrome drépanocytaires majeurs. Le taux de malades en France métropolitaine est actuellement supérieur à celui des départements d'outre-mer, avec 250 nouveaux cas par an pour toute la France et 200 nouveaux cas par an en Ile de France, faisant de cette pathologie la première maladie génétique dans cette région. La fraction des drépanocytaires adultes est en forte expansion, et leur espérance de vie en France se situe actuellement aux alentours de 50 ans [17].

En Espagne, les cas de syndromes drépanocytaires majeurs sont encore rares mais tendent à se multiplier avec l'accroissement récent de la population immigrée. L'histoire coloniale du Portugal est plus ancienne, et la mutation drépanocytaire y a été introduite à partir du bassin méditerranéen entre les VIII^e et XIII^e siècles, puis de l'Afrique s'est diluée dans l'ensemble de la population [21]. La drépanocytose indigène est fréquente dans le sud de l'Italie (800 cas connus), la Grèce, et l'Albanie [17].

Au Maroc, l'épidémiologie des hémoglobinopathies reste encore inconnue car on ne dispose pas de registre national. L'OMS estime le taux des porteurs au Maroc à 6,5%, ce qui laisserait supposer l'existence de 30.000 cas de formes majeures de thalassémie et drépanocytose au Maroc [22].

A. Répartition Age- sexe :

Depuis Janvier 2010 jusqu'au Juin 2014, soit une période de 4 ans et 6 mois, 33 malades ont été pris en charge pour la drépanocytose dans l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès. L'âge moyen de nos malades est de 6 ans, avec des extrêmes allant de 13 mois à 15 ans. Dans l'étude faite au CHU d'Oujda [3], l'âge des patients varie de 2 ans 7 mois à 15ans ce qui rejoint une autre étude faite au CHU de Rabat [23] et celle de Dakar [24]. Par contre, l'étude réalisée au CHU de Casablanca, l'âge moyen des malades était de 4 ans et demie [25].

Sexe :

Les patients de notre série sont répartis en 22 garçons et 11 filles avec un sexe ratio de 2, ce qui rejoint les études faites à Dakar (Diagne et al) [24], au CHU de Rabat [23] et une étude brésilienne faite à l'Hôpital Pédiatrique de Luanda- Angola (Joaquim Carlos et al.) [26] dans lesquelles ils ont objectivé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,02, 1,2 et 1,19 respectivement. Ces résultats sont proches de celui de la littérature, avec une prédominance masculine et un sexe ratio M/F variant entre 1.02 et 3. Par contre, dans une étude faite à la République Démocratique de Congo [27], le sexe féminin était prédominant (53,7%) avec un sexe ratio de 1,15.

B. Antécédents familiaux et personnels :

La drépanocytose est une maladie génétique ayant des conséquences lourdes. La connaissance de certains facteurs liés à la famille est importante pour une bonne prise en charge de la maladie.

Dans notre série, 15 patients, soit 45,45% des cas avaient des antécédents familiaux de consanguinité, dont 27,27% de 2ème degré et 18,18% de premier degré. Les études faites au CHU de Rabat [23] et celle du CHU de Dakar[24] ont rapportés des chiffres plus bas qui sont respectivement 34% et 35,3%. Dans le travail fait au CHU d'Oujda, la notion de la consanguinité a été signalée dans 57,10% des cas.

1. Les membres de la fratrie :

Le nombre d'enfants drépanocytaires dans une famille peut avoir des répercussions significatives sur la prise en charge des malades. Plus il y a d'enfants malades, plus les charges sont élevées, plus il y a de décès et plus les familles sont traumatisées [28].

Dans notre étude, 5 patients, soit 15,15% des cas, avaient un autre membre drépanocytaire dans la fratrie. Dans les études faites au CHU de Rabat [23], au Mali [28] et au CHU d'Oujda[3], on a noté 34%, 43,4% et 57,1% des cas respectivement dans la fratrie.

Dans notre étude, la notion d'antécédents personnels en rapport avec la drépanocytose était présente dans 66,66 % des cas, dont 10 patients, soit 30,3% étaient déjà diagnostiqués avant notre période d'étude. Ce résultat se rapproche un peu de l'étude faite au Mali [28] qui a rapporté cette notion pour la majorité des

cas (81,3%). Dans le travail fait au CHU de Rabat [23] il y avait cette notion dans 13 % des cas et celui de CHU d'Oujda 42,9%.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES

A. Circonstances de découverte :

- **De 0 à 3 mois** : l'expression clinique est tout à fait asymptomatique du fait de l'effet protecteur du taux élevé de l'hémoglobine fœtale qui inhibe la polymérisation de l'oxyhémoglobine S dans le globule rouge. C'est la période où le diagnostic doit être fait en vue d'une meilleure prise en charge, avant l'apparition des complications [16].
- **De 3 mois à 5 ans** : les premiers signes coïncident avec le remplacement progressif de l'hémoglobine fœtale par l'hémoglobine adulte porteuse de la mutation S. À partir du 4^{ème} mois, les manifestations telles que l'anémie, les infections, les crises vaso-occlusives, apparaissent et dominent durant les 5 premières années de vie.

Chez le jeune enfant le tableau typique et souvent révélateur de la maladie est la dactylite aiguë ou syndrome pied-mains qui est une atteinte inflammatoire des extrémités, souvent associée à un syndrome fébrile [29]. (Figure 28).



Figure 29 : Syndrome pied-mains ou dactylite aiguë [30]

- **De 5 ans à l'adolescence** : c'est une période qui est marquée par les crises vaso-occlusives douloureuses. La douleur prédomine souvent au niveau des os. Ces complications sont redoutables car elles mettent en jeu le pronostic vital, et sont récidivantes. Les lésions infectieuses de type ostéomyélite sont fréquentes. La croissance staturo-pondérale est ralentie. La croissance pubertaire du drépanocytaire est différée de 2 ans, et la croissance staturo-pondérale se poursuit jusqu'à l'âge de 18-20 ans. C'est à cette période que doit s'effectuer le dépistage actif des complications [16].

La circonstance de découverte la plus retrouvée dans notre série était le syndrome anémique (36,36%), suivi par la crise vaso-occlusive (24,24%). Grâce au dépistage, la drépanocytose était découverte chez l'un de nos malades. Chez un autre patient (3,03%), la maladie était révélée par un hématome sous capsulaire de la rate.

Dans l'étude faite au Mali, la douleur ostéoarticulaire était la circonstance de découverte la plus citée avec 30% des cas suivie du syndrome pied-main 25,3% [28]. Le syndrome pied-main était la circonstance de découverte principale rapportée dans l'étude brésilienne avec 47,7% des cas [26].

B. Symptômes cliniques

Les manifestations cliniques principales de la drépanocytose sont :

1. Le syndrome anémique :

L'anémie est constante [A]. Conséquence de la diminution de la durée de vie des globules rouges, elle apparaît vers le 4^{ème} mois et coïncide avec le remplacement progressif de l'hémoglobine fœtale par l'hémoglobine adulte porteuse de la mutation S. Elle est normochrome, normocytaire et régénérative, moins importante dans les formes S/C, et microcytaire dans les formes S/ β -thalassémie [29].

Il y a aussi une splénomégalie due à l'hémolyse massive qui régresse généralement vers l'âge de 6 ou 7 ans.

Dans notre travail, le syndrome anémique est présent dans 93,3%% des cas, ce qui rejoint le résultat rapporté au CHU d'Oujda [3] et celui de **Rabat** [23] où le syndrome anémique était le premier symptôme. Par contre, dans l'étude faite au CHU de Casa [25], le syndrome anémique était présent dans 40% des cas, ce qui rejoint le résultat de l'étude de Mali [28] (35,3%). Le syndrome anémique était présent dans 24,5%, dans une étude brésilienne [26] et dans une étude faite au CHU Dakar [24], l'anémie était présente seulement dans 8% des cas.

2. Les crises douloureuses vaso-occlusives :

Par leur grande fréquence, les crises douloureuses dominent la symptomatologie de la maladie drépanocytaire. On les désigne souvent sous le terme de crises vaso-occlusives. Le signe principal est la douleur. La fièvre est inconstante. Ces crises peuvent être spontanées (une fois sur deux environ) ou provoquées par un facteur comme l'infection, le froid, la fatigue, la fièvre, l'acidose, la déshydratation et toute situation entraînant une hypoxémie [31]. Elles représentent la traduction clinique de l'obstruction des micro-vaisseaux par les globules rouges rigidifiés lors de la polymérisation de l'hémoglobine S. Chez le jeune enfant, le tableau typique et souvent révélateur de la maladie est la dactylite aiguë ou syndrome pied-mains qui est une atteinte inflammatoire des extrémités, souvent associée à un syndrome fébrile. La rate, les os longs et le parenchyme pulmonaire sont les sites privilégiés d'accidents vaso-occlusifs à cette période de la vie. L'atteinte des ganglions mésentériques réalise une crise douloureuse abdominale et peut simuler un tableau pseudo-chirurgical [29].

Dans notre étude, la crise vaso-occlusive est présente en deuxième lieu après le syndrome anémique, dans 24,24% des cas. Dans l'étude brésilienne [26], la crise vaso-occlusive est objectivée dans 13,8% des cas. Par contre, dans l'étude faite au CHU de Casa [25], les crises vaso-occlusives étaient présentes chez 80% des cas (première manifestation par ordre de fréquence) et au CHU de Dakar [24], elle représentait 67% des cas .

3. Le syndrome infectieux :

Les risques infectieux sont majeurs dans la première enfance avec une vulnérabilité particulière aux germes encapsulés. Les infections à pneumocoques sont les plus fréquentes, et souvent diffuses (poumons, méninges, et sang). Les risques d'infections à Staphylocoques ou à Haemophilus influenzae sont également augmentés. Les Salmonelles sont souvent en cause dans les ostéomyélites. D'autres germes à multiplication intracellulaire (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae) et certaines parasitoses (paludisme) participent aussi à la morbidité [28].

Les pneumopathies représentent l'accident infectieux le plus fréquent chez les malades drépanocytaires. Elles peuvent participer à un syndrome thoracique aigu [32,33]. L'infection qui est une source de fièvre, d'acidose métabolique, et éventuellement de déshydratation, favorise la polymérisation de l'hémoglobine et donc la survenue de crise vaso-occlusive. Cette fragilité explique les mesures préventives spécifiques qui sont représentées par la prise en continue d'antibiotiques (pénicillines), les vaccinations anti-pneumocoque et anti-Haemophilus et l'utilisation de moustiquaires imprégnées, dans les pays endémiques de paludisme [29].

Dans notre travail, le syndrome infectieux est la 3^{ème} manifestation par ordre de fréquence avec 18,18% des cas, ce qui rejoint les études faites au CHU de Casa [25] et d'Oujda [3] où le syndrome infectieux était aussi la 3^{ème} manifestation par ordre de fréquence (35% et 57,1% des cas respectivement). Par contre, dans les études faites dans les zones d'Afrique Subsaharienne, le syndrome infectieux est le plus souvent la deuxième manifestation après les crises vaso-occlusives, c'est le cas

de l'étude au CHU de Dakar [24] où il représente 13% des cas et au Mali [28], où il représente aussi la deuxième manifestation par ordre de fréquence (19,3% des cas).

IV. BILAN PARACLINIQUE

A. Bilan diagnostique :

1. L'hémogramme : [B]

La drépanocytose homozygote est caractérisée par un taux d'hémoglobine situé entre 7 et 9 g/dl. Cette anémie est due à une hémolyse chronique. L'état hématologique est caractérisé par un taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl pour les composite S/C. Les sujets S/ β^+ thalassémiques ont un taux d'hémoglobine entre 9-12 g/dl et les S/ β^0 thalassémiques entre 7-9 g/dl comme les sujets homozygotes. Dans la drépanocytose hétérozygote (AS), le taux d'hémoglobine est souvent normal.

La drépanocytose homozygote est caractérisée par un volume globulaire moyen normal. Dans la S/ β thalassémie, il y a souvent une microcytose. Elle est caractérisée par une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles pouvant atteindre 30000/mm³ sans infection ainsi qu'une tendance à la thrombocytose. Dans la forme hétérozygote (AS), les caractéristiques hématimétriques du sang périphérique est identique au sang normal.

2. Le taux de réticulocytes :

Dans la drépanocytose homozygote, il y a une réticulocytose entre 200000 à 600000/mm³.

3. Biologie de confirmation diagnostic :

L'électrophorèse de l'hémoglobine ou la chromatographie liquide mettent en évidence, dans la forme homozygote SS, la présence d'hémoglobines S, F et A2, il n'y a pas d'hémoglobine A. Le test de falciformation (ou le test de solubilité) sont indispensables pour confirmer la nature drépanocytaire de l'hémoglobine migrant à l'endroit de l'hémoglobine S [1].

→ Test de dépistage :

Le test d'Emmel : consiste à mettre sur une lamelle une goutte de sang en présence d'une goutte de métabisulfite de sodium à 2%, la lamelle est lutée à l'aide de paraffine, l'examen se fait après 30 mn au microscope et montre un aspect en faucilles des hématies [19].

Le test d'Itano : est un test de solubilité de l'hémoglobine. Il se pratique sur un hémolysat d'hémoglobine ajusté à 4%. En présence d'hyposulfite de sodium, l'hémoglobine S précipite. Après centrifugation, on observe un caillot rose et un surnageant limpide en présence d'Hb S. En l'absence d'Hb S, le surnageant est rouge [19].

→ **Technique d'identification de l'hémoglobine S [28] :**

Electrophorèse à pH alcalin (8,4): elle ne permet pas à elle seule de porter le diagnostic d'Hb S (confusion possible avec Hb D et Hb G). Elle est intéressante dans le phénotypage après 6 mois.

Electrophorèse à pH acide (6,0–6,2) : elle a l'avantage de différencier l'Hb S des Hb D et G.

Isoelectrofocalisation : c'est une technique hautement résolutive qui permet la séparation des protéines par leur point isoélectrique. Elle permet le diagnostic des hémoglobinopathies dès la naissance. Elle est possible sur papier buvard (Figure 29).

HPLC (chromatographie liquide haute performance) :

Colonne échangeuse de cations. Technique hautement résolutive, permet le diagnostic néonatal. Elle est possible sur papier buvard.

L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de mettre en évidence :

- **Dans la forme homozygote SS** : la présence d'hémoglobines S, F et A₂, il n'y a pas d'hémoglobine A.
- **Dans la forme hétérozygote AS** : une fraction majeure d'hémoglobine A de 60 à 55 %, une fraction importante d'hémoglobine S de 45 à 40 % et enfin un constituant mineur d'hémoglobine A₂ de 2 à 3 %.
- **Dans la forme hétérozygote composite S/C** : deux bandes d'intensité égale migrant au niveau de l'hémoglobine S et de l'hémoglobine C.
- **Dans la forme hétérozygote S/β-thalassémique** : présence d'une hémoglobine S, d'hémoglobine F et d'hémoglobine A₂. Il existe (β^{+/-}

thalassémie) ou n'existe pas (β° -thalassémie) une quantité variable selon les cas d'hémoglobine A [1] (Tableau 8).

Tableau 4 : Le profil électrophorétique de différents phénotypes drépanocytaires

	A (%)	S(%)	F(%)	A ₂ (%)
Normal	97-98	0	<2	2-3
AS	60-65	40-45	-	2-3
SS	0	79-96	2-20	2-3
S/β°thal	0	55-90	5-15	4-6
S/β^{+}thal	1-25	55-90	5-15	4-6
S/C	0	50(C=50)	<5	-

Dans notre série, 57,58% ont une forme homozygote SS, 18,18% des cas ont une forme hétérozygote AS, 15,15% ont une forme hétérozygote composite S/C, 6,06% S β^{+} thalassémie et 3,03% S β° thalassémie. Dans l'étude faite au CHU de Rabat [23], on a signalé une prédominance des formes homozygotes SS, suivi par les hétérozygotes AS, et enfin les hétérozygotes composites S/C. Au CHU de Dakar [24], ont a trouvé une prédominance des formes homozygotes SS, puis le composite S/C et enfin les S β -thalassémique.

Le trait drépanocytaire caractérise l'état hétérozygote. Il se retrouve chez près de 40% de la population d'Afrique Centrale. La forme hétérozygote composite S/C est la seconde forme de drépanocytose aux USA [34]. En France, 3 formes génétiques prédominent : SS (70%), S/C (25%) et S/ β (5%) [35].

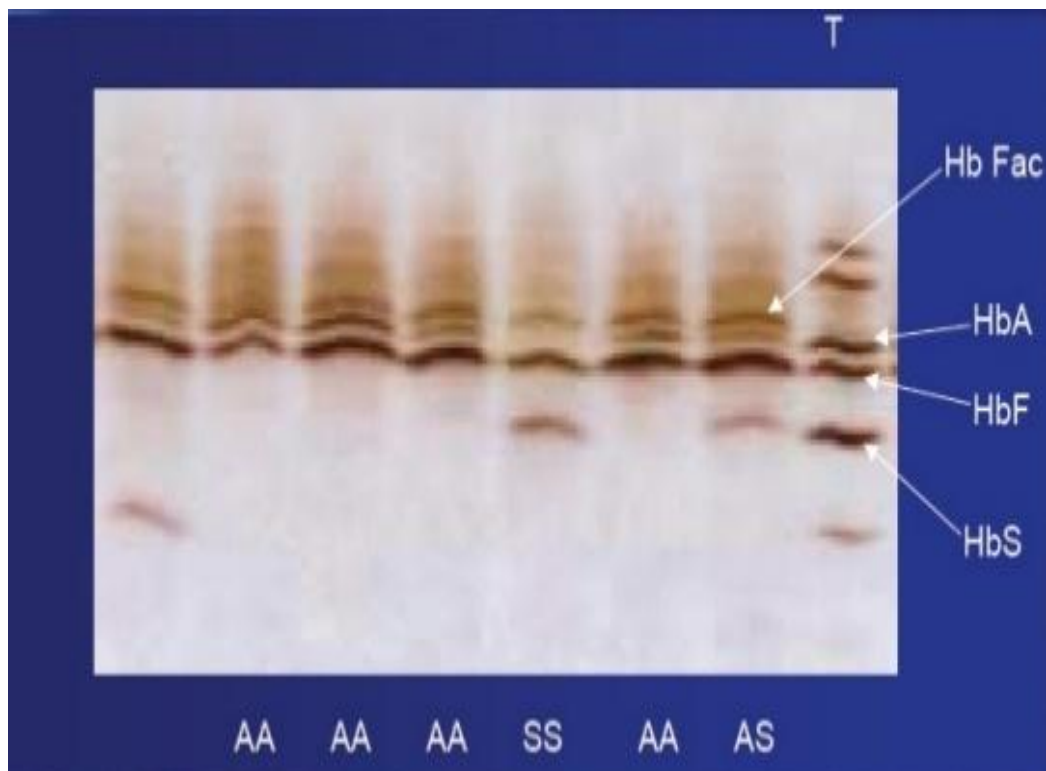


Figure 30 : Electrophorèse de l'hémoglobine :

Diagnostic néonatal sur focalisation isoélectrique [36]

B. Bilan de suivi

1. Ferritinémie [37] :

La mesure de la ferritinémie des malades régulièrement transfusés permet d'apprécier la surcharge martiale post-transfusionnelle et de décider en connaissance de cause d'un traitement chélateur du fer, en règle quand la ferritinémie dépasse 1000 ng/ ml de façon stable.

Dans notre étude, 60,61% des cas ont bénéficié du dosage de la ferritine. La ferritinémie varie entre 3,8 ng/ml et 1856 ng/ml, parmi eux 12,12% ont une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml.

2. Les sérologies virales :

Les sérologies virales sont indispensables surtout chez les patients polytransfusés. Dans notre étude, les sérologies d'hépatites virales B et C et HIV sont faites systématiquement tous les 6 mois.

3. Le groupage ABO–Rh et phénotypage :

Un groupage phénotypé élargi est nécessaire chez tous les patients dès le diagnostic en raison des risques transfusionnels, de même que la recherche régulière d'agglutinines irrégulières chez les patients polytransfusés.

4. Le bilan rénal et hépatique :

Ils font aussi partie des bilans annuels à faire pour surveillance des complications viscérales infracliniques de la drépanocytose [38].

5. L'échographie–Doppler des artères cérébrales :

La drépanocytose est la cause la plus fréquente des accidents vasculaires cérébraux de l'enfant et la vasculopathie cérébrale est la complication la plus grave survenant chez l'enfant drépanocytaire. Le Doppler transcrânien identifie les enfants à risque d'AVC permettant la mise en route de traitements intensifs que sont les transfusions au long cours et la greffe de cellules souches hématopoïétiques [39].

Dans notre groupe d'étude, tous les enfants ont bénéficié systématiquement d'une échographie–Doppler des artères cérébrales annuelles.

6. Autres bilans annuels de suivi :

Il n'y a pas de consensus sur la limite inférieure de l'âge à commencer ces bilans, sachant qu'ils sont tout à fait souhaitables après l'âge de 10 ans. Ils incluent outre les examens hématologiques et biologiques de routine, la radiographie de thorax, la radiographie de bassin de face, l'électrocardiogramme (ECG), l'échocardiographie, l'échographie hépatique, l'IRM hépatique T₂* (malades polytransfusés), l'examen ophtalmologique et si nécessaire une angiographie rétinienne et des épreuves fonctionnelles respiratoires [38].

Dans notre étude, les bilans de suivi ont été demandés chez tous les patients et ils étaient normaux dans tous les cas.

V. FORMES CLINIQUES

A. Drépanocytose hétérozygote

La grande majorité des patients drépanocytaires hétérozygotes se porte bien. Cependant, dans certains cas, on peut observer chez eux des infarctus spléniques au cours de situations d'hypoxémie sévère et des hématuries macroscopiques. La seule recommandation à donner est de ne pas se placer dans les situations à risque d'hypoxémie (altitude élevée, plongée sous-marine). Ces patients peuvent subir des anesthésies générales comme tout sujet normal sans préparation particulière [40].

B. Drépanocytose homozygote [7]

L'anémie est constante (muqueuses et téguments pâles), l'ictère conjonctival est variable dans le temps et d'un cas à l'autre. La splénomégalie est constatée dès les premiers mois de vie en même temps que s'installent l'anémie et l'ictère. Cette splénomégalie persiste quelques années pour disparaître spontanément (auto-splénectomie), cependant, 5 à 10% des enfants drépanocytaires homozygotes ont encore une splénomégalie après 10 ans. La croissance staturo-pondérale des enfants drépanocytaires homozygotes paraît sensiblement différente dans les zones tempérées et dans les zones tropicales. En zone tempérée, la croissance staturale est généralement normale. La croissance pondérale est souvent en dessous de la moyenne sans être pathologique à partir de 12 à 14 ans, les enfants drépanocytaires homozygotes sont volontiers maigres [41]. En zone tropicale, le développement staturo-pondéral peut être identique à ce qui vient d'être décrit, cependant, lorsque des parasitoses et des carences nutritionnelles majorent l'anémie, il n'est pas rare d'observer des déformations du faciès et du crâne (faciès mongoloïde, turricephalie) et des retards staturo-pondéraux importants. Le développement pubertaire se fait

généralement de façon satisfaisante, bien qu'avec un certain retard de la maturation osseuse et du début de la puberté par rapport à la population non drépanocytaire du même âge. Ainsi, les retards de croissance de la phase pré-pubertaire sont généralement compensés pendant l'adolescence. En zone tropicale, les retards pubertaires sont souvent constatés chez les enfants dont la croissance staturo-pondérale est également médiocre. En dehors des complications, les anomalies radiologiques habituelles du squelette sont les suivantes: transparence des os des membres, amincissement des corticales diaphysaires, métaphyses, métatarsiens et métacarpiens élargis, épaissement des os de la voûte du crâne, ostéoporose parfois importante des os du rachis avec un aspect concave des plateaux vertébraux réalisant la vertèbre en H lorsqu'il s'y associe une dépression centrale.

C. Drépanocytose hétérozygote composite SC :

Sur le plan clinique, les patients drépanocytaires SC sont atteints d'un syndrome anémique moins important que celui des drépanocytaires homozygotes. La splénomégalie persiste au-delà de la petite enfance. Les malades font plus volontiers des complications osseuses chroniques que les drépanocytaires homozygotes. L'état hématologique est caractérisé par un taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl, de nombreuses cellules cibles et quelques drépanocytes sur le frottis. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre deux bandes d'intensité égale migrant au niveau de l'hémoglobine S et de l'hémoglobine C.

D. Drépanocytose hétérozygote composite S/β-thalassémie :

L'électrophorèse de l'hémoglobine fait la distinction entre les formes S/β⁺thalassémiques et S/β[°]thalassémiques. Cet examen montre la présence d'une hémoglobine S, une hémoglobine fœtale et une hémoglobine A2. Il existe (β⁺thalassémie) ou n'existe pas (β[°]thalassémie) une quantité variable selon les cas d'hémoglobine A. De point de vue de l'expression clinique, les patients S/β⁻thalassémie ont une maladie qui se rapproche de celle des homozygotes. En revanche, certaines formes de S/β⁺thalassémies sont asymptomatiques et passent inaperçues chez l'enfant. Les patients S/β⁻thalassémies conservent également une splénomégalie au-delà de la petite enfance. Très souvent, cette splénomégalie est responsable d'un hypersplénisme qui majore l'anémie et dont le traitement est la splénectomie.

VI. COMPLICATIONS DE LA DREPANOCYTOSE:

Les principales complications de la drépanocytose sont rencontrées surtout en cas de syndrome drépanocytaire majeur qui contient les formes homozygotes SS mais aussi les hétérozygotes composites SC et S/ β^0 thalassémies. Ces complications peuvent être aiguës ou chroniques, selon leur mode de survenue.

A. Complications aiguës :

Les principales complications aiguës observées chez les patients drépanocytaires homozygotes sont les crises douloureuses drépanocytaires, les infections, l'aggravation de l'anémie chronique et les accidents vaso-occlusifs graves.

1. Aggravation de l'anémie aiguë :

Dans la drépanocytose homozygote, le taux moyen d'hémoglobine est aux alentours de 8 g/dl. L'hémoglobine S ayant une affinité diminuée pour l'oxygène, il en résulte une bonne oxygénation tissulaire et une adaptation fonctionnelle satisfaisante dans la majorité des cas. Cependant, l'anémie peut s'aggraver dans certaines circonstances, notamment infectieuses, et demander une correction. Les carences en fer et en acide folique doivent être dépistées par un hémogramme fait régulièrement. Toute situation fébrile ou toute crise douloureuse peuvent accentuer l'anémie chronique des malades drépanocytaires [7].

→ Les crises de séquestration splénique :

Chez les jeunes enfants drépanocytaires n'ayant pas encore subi de multiples infarctus spléniques et le développement d'une fibrose au niveau de la rate, il est possible d'observer de grandes quantités de sang au niveau de la rate [34]. Ces crises sont bien particulières au petit enfant de moins de 6 ans. Il s'agit d'un syndrome associant en quelques heures une baisse de l'hémoglobine d'au moins 2g/dl par rapport au taux de base à une augmentation de la taille de la rate d'au moins 2 cm par rapport à sa taille habituelle [42]. La séquestration splénique est l'une des complications les plus dangereuses chez l'enfant drépanocytaire. Les manifestations cliniques habituelles sont l'apparition soudaine d'asthénie, de pâleur, de dyspnée, de tachycardie, de syncope, de douleur et de ballonnement abdominal. Le traitement consiste à rétablir une volémie adéquate par l'apport de substituts sanguins [34]. Après la survenue d'un épisode de séquestration splénique aiguë, une surveillance médicale accrue est à prévoir, pour prévenir les récurrences. Le risque de récurrence avoisine les 60% [42].

Dans notre étude, aucun cas de séquestration splénique n'a été décrit, pareil pour le travail fait au CHU de Dakar [24]. Par contre, dans l'étude faite au CHU d'Oujda [3], ces crises représentent 14,28% des cas, 17,2% dans l'étude brésilienne [26] et 28,57% dans l'étude faite au CHU de Rabat [23].

→ Les crises d'érythroblastopénie :

Chez les patients atteints de drépanocytose, la durée de survie des globules rouges est de 10 à 20 jours. Malgré l'hémolyse, les patients maintiennent un taux d'Hb stable grâce à une augmentation considérable de l'hématopoïèse. Le moindre déséquilibre de cet état précaire se complique d'une anémie d'apparition rapide [34]. Ces crises peuvent survenir dans la drépanocytose comme au cours de toute anémie hémolytique chronique congénitale ou acquise et sont souvent imputables au parvovirus B19, mais pas exclusivement [43], elles ont été aussi décrites suite à des infections bactériennes sévères (salmonelles, pneumocoque) [34].

La crise d'érythroblastopénie n'a jamais été notée chez nos patients. Dans l'étude brésilienne [26], elle représente 10,9% des causes de décès.

2. Accidents vaso-occlusives graves :

Ils regroupent une série de complications caractérisées par un déficit organique :

→ Les déficits neurologiques :

Les accidents vasculaires cérébraux sont parmi les complications les plus graves de la drépanocytose [7] et, ils sont plus fréquents chez les enfants les plus anémiques [44]. Ils atteignent de 6 à 10% des malades drépanocytaires [45,44]. Hémiplégie, monoplégie, amaurose soudaines ou progressives sont les manifestations les plus fréquentes. Elles correspondent à des occlusions complètes ou incomplètes des vaisseaux cérébraux compliquées d'infarctus cérébraux. Un antécédent de méningite purulente serait un facteur favorisant. Du fait du risque de récurrence, la survenue d'un accident vasculaire cérébral indique la

mise sous programme d'échanges transfusionnels [46] ou, pour les enfants ou adolescents disposant d'un donneur intra-familial human leukocyte antigen (HLA) compatible, la réalisation d'une greffe de moelle osseuse [47].

Une étude américaine réalisée par le CSSCD (Cooperative Study of Sickle Cell Disease) basée sur le suivi de plus de 4000 patients pendant 10 ans dont 700 enfants depuis la naissance a retrouvé que les accidents étaient surtout ischémiques avant 20 ans avec un risque maximum entre 1 et 9 ans (risque de 0,44/100 patient-années) et après 30 ans, et hémorragiques entre 20 et 29 ans [39]. Les hémorragies peuvent survenir au niveau des anévrysmes qui se sont développés dans des vaisseaux fragilisés ou au niveau des collatérales (maladie de Moya-Moya) fréquemment retrouvées chez les patients avec crises vaso-occlusives cérébrales. Ces crises vaso-occlusives surviennent non seulement au niveau des petits vaisseaux, mais aussi au niveau des artères cérébrales antérieures et moyennes et des parties distales des carotides internes [48,49].

En raison de la gravité de ces accidents, le dépistage systématique des sténoses des artères intracrâniennes par doppler transcrânien fait partie des examens qui doivent être faits régulièrement chez les enfants drépanocytaires [38]. A noter que 25% des accidents vasculaires sont des hémorragies [50].

Dans notre étude, aucun cas d'accident vasculaire cérébral n'a été objectivé. Un cas d'accident vasculaire cérébral a été signalée dans l'étude faite à la République Démocratique de Congo [27].

→ **Les syndromes thoraciques aigus [7] :**

Ils sont définis par l'association de douleur, dyspnée et image pulmonaire radiographique anormale. Ils posent des problèmes diagnostiques entre les crises thoraciques pariétales, les pneumopathies bactériennes ou virales, les embolies graisseuses secondaires des crises vaso-occlusives (CVO) et les atteintes purement rhéologiques [51,52].

Ces symptômes cliniques varient selon l'âge de l'enfant.

- Fièvre et toux sont courantes avant l'âge de 10 ans.
- La douleur thoracique est plus fréquente après cet âge.

La moitié des patients qui font un syndrome thoracique aigu sont admis pour un autre motif et cette complication survient quelques jours après le début de l'hospitalisation. Ainsi, une hospitalisation pour CVO, une fièvre, une intervention chirurgicale, sont des circonstances favorisant le syndrome thoracique aigu.

La physiopathologie du syndrome thoracique aigu est complexe et incomplètement comprise, avec l'intrication de plusieurs mécanismes: hypoxie, inflammation et falciformation (Figure 30). La radiographie montre habituellement une atteinte alvéolaire des lobes inférieurs, parfois des lobes supérieurs chez les patients les plus jeunes. Le taux d'hémoglobine peut rester stable ou peut diminuer de 1 à 2g/dl. Une thrombopénie survenant au cours d'un syndrome thoracique aigu est toujours un signe péjoratif [7]. Les patients peuvent évoluer rapidement vers l'insuffisance respiratoire [34].

Dans notre série, le syndrome thoracique aigu représente 9,09% des cas. Il a été trouvé dans 6,03% des cas dans l'étude brésilienne [26] et 1% des cas dans la série du CHU de Dakar [24].

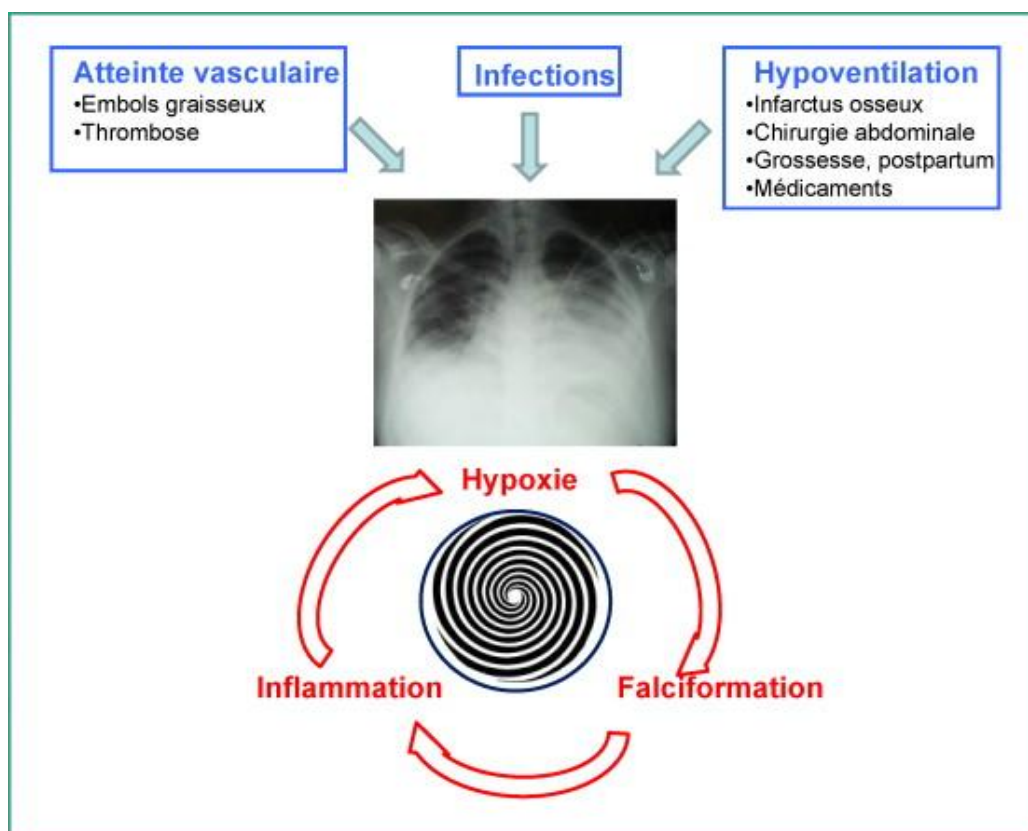


Figure 31 : Physiopathologie du syndrome thoracique aigu [53]
Facteurs déclenchants (en bleu) et déclenchement d'un cercle vicieux : l'hypoxie favorise la falcification qui aggrave l'inflammation et l'hypoxie.

→ Le priapisme :

C'est une complication qui débute vers l'âge de 12 ans mais il est plus fréquent chez l'adulte. Il se manifeste par une érection douloureuse permanente suite à une thrombose du corps caverneux en dehors de tout contexte d'activité sexuelle. C'est l'engorgement des corps caverneux par les globules rouges drépanocytaires qui entraîne une distension excessive de ces derniers. Il existe une forme aiguë qui dure plus de 3 heures et une forme intermittente, spontanément résolutive qui dure moins de 3 heures [16]. Une étude réalisée en Jamaïque a montré que parmi 104 sujets masculins âgés de 10 à 62 ans, 42% avaient présenté au moins un épisode de priapisme [55]. La physiopathologie du priapisme est comparable à celle des crises de séquestration splénique [34].

Le priapisme n'a été noté chez aucun des garçons de notre étude. Par contre, le priapisme prolongé a été signalé dans 3,7% des cas au CHU de Dakar [24].

B. Complications chroniques de la drépanocytose :

Les complications chroniques sont beaucoup plus observées chez les adolescents et les adultes que chez les enfants.

1. Ulcères de jambe

Les ulcères de jambe sont rares chez l'enfant. Ils peuvent survenir chez les adolescents. Ils siègent dans les régions des chevilles et sont favorisés par les traumatismes. Leur guérison est difficile à obtenir et leur récurrence est la règle. Ils peuvent être la source d'infections. Les ulcères sont responsables de douleurs chroniques et de gêne fonctionnelle. Ils peuvent se compliquer d'ankylose des articulations tibio-tarsiennes. Leur traitement repose sur des soins locaux très réguliers et très attentifs. Dans certains cas, on peut s'aider de la transfusion sanguine en association aux soins locaux [7].

2. Nécroses osseuses :

Les hanches et les épaules sont les principales articulations intéressées. Ces nécroses sont d'abord asymptomatiques, puis elles sont responsables de douleurs et de gêne fonctionnelle [1]. L'atteinte la plus classique est la nécrose ischémique de la tête fémorale. En Jamaïque, l'incidence de la nécrose de la tête du fémur est de 3,5% à l'âge de 10 ans [54]. La lésion survient suite à la répétition des CVO au niveau de la vascularisation artérielle et veineuse de la tête fémorale. L'épiphyse s'aplatit, s'élargit, le col fémoral se raccourcit et la tête fémorale se déforme et est comparée parfois à un champignon [34]. Elle est rarement diagnostiquée chez l'enfant. Sa prévalence est faible chez l'enfant et augmente progressivement avec l'âge. L'existence d'un potentiel de remodelage osseux chez l'enfant incite à dépister le plus tôt possible cette complication. En cas d'anomalie à la radiographie

de hanche et chez les enfants présentant des douleurs de la hanche, une boiterie, une mobilisation de la limitation articulaire principalement à l'abduction, l'imagerie par résonance magnétique précise l'étendue de la nécrose. Le traitement orthopédique a pour but de diminuer la charge subie par les zones atteintes et augmenter les charges sur les zones saines. Une ostéotomie s'avère parfois nécessaire (Figure 31).



Figure 32 : Ostéonécrose tête fémorale droite chez un enfant drépanocytaire

Dans notre série, 6,06% des cas ont développé une ostéonécrose de la tête fémorale. Dans la série d'Oujda [3], 28,6% des cas avaient une ostéonécrose aigue de la hanche, 14% dans l'étude faite au CHU de Rabat [23]), et 2,2% dans l'étude faite au CHU de Dakar [24].

3. Complications rénales :

Chez l'enfant, l'anémie engendre une augmentation du flux sanguin au niveau rénal et donc du taux de filtration glomérulaire. Ultérieurement, ce flux sanguin diminuera et les CVO seront responsables de l'oblitération de vasa rectae, d'infarcissements parenchymateux et de nécroses papillaires. L'hématurie macroscopique est rare et peut survenir suite à une nécrose papillaire [34]. La prédisposition des malades drépanocytaires aux infections rénales est discutée. Quoi qu'il en soit, près de 10% des patients évoluent vers l'insuffisance rénale chronique, secondaire ou non à des infections et à l'ischémie chronique, et dont le premier signe peut être une accentuation de l'anémie. Dans ces cas, ces malades doivent bénéficier d'apports transfusionnels et de la thérapeutique médicale des insuffisances rénales. L'érythropoïétine est peu ou pas efficace. L'insuffisance rénale terminale est traitée par dialyse chronique. Quelques malades ont été transplantés [7].

Dans notre série, aucune complication rénale n'a été objectivée, pareil pour le travail fait à Dakar [24]. Par contre dans l'étude faite au CHU d'Oujda[3], un patient avait une hyponatrémie sévère d'origine rénale, et au CHU de Rabat [23] on a noté un cas d'une insuffisance rénale débutante.

4. Complications pulmonaires et cardiaques :

Les accidents d'infarctus pulmonaires et les infections pulmonaires répétées peuvent être à l'origine d'insuffisance respiratoire chronique et d'hypertension artérielle pulmonaire. Certains malades deviennent ainsi dépendants de la thérapeutique transfusionnelle au long cours. Chez l'adulte, les complications chroniques cardiovasculaires sont la seconde cause de mortalité après les infections [7]. La cardiomégalie est classique chez l'enfant atteint de drépanocytose et traduit l'accroissement de l'activité cardiaque nécessaire pour compenser l'anémie chronique. À l'auscultation, un souffle systolique est généralement perçu, parfois des signes d'insuffisance mitrale relative et secondaire peuvent aussi être notés [34].

Dans une étude faite en France, ils ont réalisé une scintigraphie myocardique au thallium-201 chez 23 enfants drépanocytaires dont l'âge moyen était de 11 ans, qui présentaient des douleurs thoraciques ou avaient eu des signes d'insuffisance cardiaque, ou qui avaient un ECG anormal, ou une importante dilatation des cavités gauches, ou une myocardopathie hypokinétique. La scintigraphie était précédée par une épreuve de stress (dipyridamole ou effort). Quatorze enfants avaient une perfusion myocardique anormale, avec des défauts réversibles chez 9, non réversibles chez 5 [55,56].

Dans notre travail, aucun patient ne présente de complications chroniques pulmonaires ou cardiaques.

5. Complications hépatobiliaires :

L'hépatomégalie est un signe habituel sans pour autant être la traduction d'une complication. Les anomalies hépatiques chroniques sont courantes dans la drépanocytose mais ne revêtent qu'exceptionnellement un caractère de gravité. En dehors d'une pathologie associée (infections virales, surcharge martiale post-transfusionnelle), les anomalies biologiques sont représentées par une discrète élévation des transaminases.

La lithiase biliaire est d'une grande fréquence au cours de la drépanocytose et concerne le tiers des malades à partir de 17 ans [57]. La douleur de l'hypochondre droit est la manifestation clinique qui la suggère. Elle peut être mise en évidence par une échographie. La cholécystectomie est le traitement de toute lithiase symptomatique. L'attitude thérapeutique adoptée à l'égard des lithiases non symptomatiques n'est pas homogène, mais la majorité des équipes préconise une cholécystectomie programmée après préparation transfusionnelle.

Dans notre travail, nous avons un cas de vésicule biliaire multi-lithiasique. 3,7% de complications hépatobiliaires étaient signalés au CHU de Dakar [24], dans la série du CHU d'Oujda [3], 14,3% des cas avaient une vésicule biliaire lithiasique et 27% des cas étaient notés au CHU de Rabat [23].

6. Complications oculaires :

Les complications oculaires les plus habituelles sont les rétinopathies prolifératives, dont le dépistage préventif par des examens réguliers de l'œil doit être fait régulièrement à partir de l'âge de 7 ans environ chez les patients SC (chez qui elles sont plus fréquentes) et l'âge de 10 ans chez les patients SS pour intervenir à temps (laser) [58].

7. Croissance et développement :

Les nouveau-nés ont un poids de naissance normal. Durant la première décennie de vie, apparaît un ralentissement au niveau de la croissance staturo-pondérale et l'âge osseux présente un retard par rapport à l'âge chronologique. Grâce à cela, la période de croissance est prolongée et la taille finale est identique à celle d'un groupe contrôle. Par contre, les patients gardent un déficit pondéral. La maturation sexuelle est retardée dans les deux sexes. La fertilité semble normale chez la femme, par contre, elle est mise en doute chez beaucoup de sujets masculins et parfois compliquée d'impuissance [34]. L'impuissance sexuelle est due à une fibrose des corps caverneux, qui entraîne à long terme la suppression des possibilités érectiles chez le malade [16].

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A. Traitement des urgences

1. Traitement de la crise douloureuse drépanocytaire

De nombreuses crises drépanocytaires peu sévères (douleurs peu intenses, fièvre modérée inférieure à 38,5 °C) peuvent être traitées à domicile en relation avec le médecin traitant par l'association des mesures suivantes :

- repos au chaud,
- boissons abondantes,
- traitement antalgique associant paracétamol (60 mg/kg/j), anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène à la dose de 25 à 30 mg/kg/j), codéine.

Certaines conditions, doivent provoquer une hospitalisation :

- absence d'amélioration sous traitement antalgique à domicile,
- une douleur d'emblée majeure,
- une localisation douloureuse thoracique,
- une fièvre supérieure à 38,5 °C.

Les principes du traitement sont également le repos et l'hyperhydratation.

→ **L'hyperhydratation** : apporter par voie veineuse et/ou buccale de 2 à 3 l/m²/24 heures.

→ **Les antalgiques** les plus utilisés sont la nalbuphine (Nubain) et la morphine, par voie orale, voire intraveineuse si les conditions de surveillance sont optimales

[48]. Les analgésiques sont préconisés tous en évitant l'acide acétyl-salicylique qui peut accroître l'acidose [34].

Certaines mesures peuvent être associées lors de la prise en charge d'une crise douloureuse [59] :

- **L'oxygénothérapie** : n'a pas d'effet antalgique documenté. Elle est proposée en cas de désaturation pour maintenir une saturation artérielle en oxygène supérieure ou égale à 95 %. Elle ne doit pas masquer l'hypoxémie d'apparition progressive d'un syndrome thoracique aigu. La saturation transcutanée en oxygène en air ambiant doit être mesurée toutes les deux à trois heures chez ces enfants.
- **L'antibioprophylaxie** quotidienne doit être poursuivie. Une antibiothérapie à large spectre est à débiter si infection associée.
- **La spirométrie incitative** : pratiquée toutes les deux heures, est recommandée dans les douleurs thoraco-abdominales. La kinésithérapie pourrait jouer un rôle bénéfique en cas d'infection respiratoire en permettant une mobilisation dès la sédation de la douleur obtenue.

Dans notre étude, l'hyperhydratation par voie intraveineuse, a été prescrite chez 11 malades (33,3% des cas), lors de la prise en charge hospitalière d'une crise vaso-occlusive. Les analgésiques pallier I et II ont été utilisés chez tous nos malades, lors de la prise en charge d'une crise vaso-occlusive.

2. Traitement de l'infection :

L'infection sévère à *Streptococcus pneumoniae* représente la première cause de mortalité chez l'enfant. L'incidence de l'infection pneumococcique chez l'enfant drépanocytaire de moins de 3 ans a été estimée à 10 pour 100 patients-années avec un taux de mortalité de l'ordre de 30 % aux États-Unis [60]. En France, une étude prospective portant sur 299 enfants drépanocytaires [61] a rapporté une prévalence de méningite/septicémie de 11,4 % survenant dans la majorité des cas avant 5 ans et dues principalement au pneumocoque [58].

Le traitement probabiliste des pneumopathies associe une céphalosporine de troisième génération à un macrolide (couvrant un éventuel *Mycoplasma pneumoniae*).

Le traitement de l'ostéomyélite associe l'immobilisation plâtrée à l'antibiothérapie. Les salmonelles et le staphylocoque doré sont le plus souvent responsables de ces infections. Le traitement probabiliste d'une infection ostéoarticulaire chez un enfant drépanocytaire associe donc le céfotaxime ou la ceftriaxone à la fosfomycine pendant 10 jours par voie intraveineuse, puis un relais oral par bithérapie pour une durée totale de 2 mois. Cette bithérapie peut associer l'oxacilline à une fluoroquinolone, exceptionnellement indiquée en pédiatrie.

Les germes responsables de méningites et de septicémies sont le plus souvent le pneumocoque, l'*Haemophilus influenzae* et les salmonelles. Le recours au céfotaxime à raison de 200 mg/kg/j semble raisonnable en attendant les données de l'antibiogramme [7].

Dans notre travail, 15,15% des malades ont reçu une antibiothérapie à visée curative. Ce résultat est inférieur à ceux rapportés dans la série du CHU de Dakar [24] où 57% des cas ont été notés, 70% des cas au CHU de Rabat [23].

3. Traitement de l'anémie aigue :

Le traitement de l'anémie aiguë repose sur la transfusion sanguine simple de concentrés érythrocytaires phénotypés [62]. Les apports transfusionnels dépendent du degré de la déglobulisation. En urgence, il est conseillé de ne pas dépasser 15ml/kg de concentrés en raison du risque de surcharge. La transfusion sanguine doit remonter le taux d'hémoglobine à sa valeur habituelle, sans la dépasser trop significativement pour éviter de majorer l'hyperviscosité sanguine. Avant toute transfusion, les malades doivent être phénotypés dans les systèmes ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, MNS. Les concentrés érythrocytaires transfusés doivent être compatibles dans les systèmes ABO, Rhésus et Kell au minimum. Une comptabilisation au laboratoire des unités transfusées est réalisée de plus en plus systématiquement. La transfusion en cas de séquestration splénique aiguë doit être plus prudente, car on observe secondairement un relargage des hématies capturées par la rate et une ascension secondaire du taux d'hémoglobine obtenu juste au décours de la transfusion [7]. L'urgence à transfuser peut justifier une transfusion en sang O négatif. Le volume transfusé doit viser à restaurer un taux plasmatique final d'hémoglobine ≤ 11 g/dl (ou un hématocrite $\leq 36\%$). En cas d'érythroblastopénie aiguë transitoire liée à l'infection à érythrovirus (parvovirus B 19), la transfusion sanguine est indiquée dans la majorité des cas. Le volume transfusé doit tenir compte de la durée de l'infection (7 à 10 jours). La très forte contagiosité de l'infection à érythrovirus B19 impose une surveillance

de l'entourage de l'enfant infecté (patients drépanocytaires séronégatifs pour l'érythrovirus B 19) pendant 15 jours [59].

Dans notre série, lors de la prise en charge de l'anémie, 19 patients (57,5% des cas) ont été transfusés par des culots globulaires phénotypés, compatibles et déleucocytés. Ces résultats rejoignent ceux trouvés à l'étude faite au CHU de Rabat [23] (54% des cas).

4. Traitement des accidents vaso-occlusifs graves :

Les accidents vaso-occlusifs graves requièrent des échanges transfusionnels. L'objectif de l'échange transfusionnel est de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'hémoglobine A [7].

→ **Prise en charge du syndrome thoracique aigu [1] :**

Le traitement du syndrome thoracique aigu associe :

- Oxygénothérapie,
- Antibiothérapie empirique (céphalosporine de 3ème génération et macrolides),
- Utilisation judicieuse des analgésiques,
- Une ventilation non invasive, éventuellement,
- Une transfusion (ou échange transfusionnel) est souvent nécessaire.

→ **Priapisme [1] :**

Le traitement médical du priapisme repose sur l'administration des antalgiques associées à l'injection intra-caverneuse d'étiléfrine (Effortil). Si la détumescence n'est pas obtenue, on fait un drainage sans lavage sous anesthésie

locale associé à l'injection intra-caverneuse d'étiléfrine. Un échange transfusionnel est recommandé aussi en l'absence d'amélioration rapide. Les interventions chirurgicales (anastomoses cavernospongieuses) ne sont indiquées qu'en cas d'échec du traitement médical.

→ **Les accidents vasculaires cérébraux :**

Ils sont devenus rares grâce à la systématisation du Doppler transcrânien. La survenue d'un accident vasculaire cérébral chez un enfant drépanocytaire impose la réalisation d'un échange transfusionnel[1]. La mise en place d'un programme transfusionnel mensuel chez tout patient drépanocytaire ayant présenté un infarctus artériel cérébral est aujourd'hui la stratégie recommandée. Elle repose sur des études observationnelles ayant montré une diminution de 90% du risque de récurrence avec cette stratégie [63–65]. La surveillance du taux d'hémoglobine S pré et post-transfusionnel permet d'adapter le délai inter-échange, car l'objectif est idéalement de maintenir cette HbS < 30 %. L'efficacité de cette prise en charge sur la récurrence des infarctus cérébraux est nette, celle-ci restant cependant autour de 10% [64].

B. Intensification du traitement :

1. Programme de transfusion au long cours :

Ces programmes ont pour objectif de maintenir en permanence le taux d'hémoglobine S au dessous de 20, 30 ou 40% selon l'indication clinique. Les principales indications des échanges transfusionnels en situation aiguë et chronique sont :

- Accident vasculaire cérébral : en pratique, c'est la principale indication en pédiatrie (prévention d'un premier épisode ou sa récurrence).
- Syndrome thoracique aigu.
- Thrombose de l'artère centrale de la rétine.
- Crise vaso-occlusive résistante aux antalgiques usuels .
- Défaillance viscéral.
- Choléstase intra-hépatique.
- Priapisme si échec de l'étiléfrine [1].
- En cas d'échec de l'hydroxyurée défini par la récurrence du syndrome thoracique aigu ou de crises vaso-occlusives malgré une bonne compliance au traitement [59].

La mesure de la ferritinémie des malades régulièrement transfusés permet d'apprécier la surcharge martiale post-transfusionnelle et de décider en connaissance de cause d'un traitement chélateur du fer (déferoxamine ou déférasirox) [37]. Il est recommandé une surveillance des sérologies VIH et VHC trois mois après un acte transfusionnel, ou tous les six mois en cas de transfusions chroniques [59].

2. Traitement par hydroxyurée :

Les médicaments susceptibles d'augmenter le taux d'hémoglobine fœtale dans le globule rouge drépanocytaire exercent un rôle protecteur. Des résultats ont été obtenus en 1995 dans des essais d'environ 2 ans chez des adultes [66]. On a ainsi montré la réduction de la fréquence des crises douloureuses drépanocytaires, des hospitalisations, du recours à la transfusion sanguine et des syndromes thoraciques aigus. La seule étude randomisée chez l'enfant a été menée en cross-over contre placebo. Les 22 enfants, âgés en moyenne de 8 ans, traités 6 mois par 20 mg/kg/j d'hydroxyurée, ont eu sous traitement une réduction significative du nombre de jours d'hospitalisation pour crise douloureuse ($p= 0,0016$) [67]. L'hydroxyurée est aujourd'hui indiquée chez les enfants qui ont [1] :

- Plus de 3 crises vaso-occlusives hospitalisées par an.
- Plus de 2 syndromes thoraciques aigus par an.
- Une hémoglobine à l'état basal inférieure à 6-7 g/dl, selon les équipes (consensus professionnel fort).

L'hydroxyurée est moins efficace que la transfusion sanguine au long cours à prévenir une récurrence des accidents vasculaires cérébraux [68]. Les tolérances à court et à moyen terme sont bonnes [69]. Un certain nombre d'inconnues demeurent chez les malades qui recevront cette chimiothérapie: le risque sur la fertilité ultérieure, notamment chez les garçons, le risque de leucémogénèse ou de cancérogénèse qui paraît faible mais qui est inconnu chez les malades traités au long cours [7]. La dose initiale est de 15 mg/kg par jour, adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance, jusqu'à une posologie d'entretien qui se situe habituellement autour de 20-25 mg/kg/j, sans dépasser 35 mg/Kg/j [70]. Vu sa

toxicité potentielle, sa prescription doit être faite sous réserve d'une surveillance rapprochée de la NFS et du taux de réticulocytes [3].

Dans notre série, aucun malade n'a reçu l'hydroxyurée.

C. Mesures préventives :

1. Principe de la prise en charge [7] :

La prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs se fait dans des centres hospitaliers spécialisés. C'est au cours d'entretiens répétés et réguliers que les informations sont données sur la maladie aux patients et à leurs parents, ainsi que la conduite à tenir en cas d'accident aigu survenant chez les malades [71]. Le médecin traitant contribue à cette prise en charge. Chaque patient suivi régulièrement en consultation doit avoir un dossier dans lequel sont réunies un certain nombre d'informations essentielles et, en particulier, le groupe sanguin avec le phénotype érythrocytaire.

2. Éducation thérapeutique et information de l'entourage et des malades :

→ **Conseil à l'entourage [59] :**

Il est recommandé d'expliquer aux parents les facteurs favorisant les crises vaso-occlusives douloureuses :

- hypoxie : effort excessif et inhabituel, altitude (à partir de 1500 m environ), vêtements trop serrés, etc. ;
- refroidissement : bain en eau froide, etc. ;
- fièvre ;
- déshydratation : vomissements, diarrhée, etc. ;
- stress ;

- prises d'excitants, d'alcool, de tabac ou de drogues illicites (plus chez l'adolescent que chez l'enfant).

Il est recommandé de leur rappeler la nécessité d'une hydratation abondante et leur apprendre à être attentifs : à l'apparition de fièvre, aux changements de comportement de leur enfant (irritabilité, pleurs incessants, perte d'appétit, etc.) qui peuvent révéler une crise vaso-occlusive débutante ou une autre complication, et à ne pas hésiter à consulter dans ce cas-là. Il est recommandé d'éduquer les parents à la prise en charge initiale d'une crise vaso-occlusive douloureuse, et leur apprendre à reconnaître les signes suivants qui imposent une consultation en urgence :

- une douleur qui ne cède pas au traitement antalgique initial;
- une fièvre supérieure à 38,5 °C;
- des vomissements ;
- des signes d'anémie aiguë, c'est-à-dire l'apparition brutale d'une pâleur (conjonctives, paumes des mains et plantes des pieds), d'une fatigue, d'une altération de l'état général ;
- une augmentation brutale du volume de la rate ou du volume de l'abdomen ;
- et pour les parents de garçons, un priapisme qui ne cède pas au traitement initial.

→ Conseils aux malades drépanocytaires :

Une éducation thérapeutique est à proposer à l'enfant. Elle a pour but de lui permettre de se familiariser avec la prise en charge de sa maladie. Elle est à adapter à l'âge de l'enfant et aux caractéristiques cliniques du syndrome drépanocytaire majeur [59]. La piscine et la gymnastique usuelle sont autorisées. Ces activités ne sont contre-indiquées qu'en cas de mauvaise tolérance. Les conséquences sur la scolarité et la vie familiale des éventuelles hospitalisations pour complications sont évaluées par le médecin qui propose des traitements adaptés à chaque cas. Ainsi, les programmes de transfusion au long cours, la prescription d'hydroxyurée ou la transplantation médullaire peuvent être discutés dans les formes sévères de la drépanocytose[7].

Il est important de recommander l'hyperhydratation. Une hydratation abondante doit encore être majorée en cas d'effort sportif, de réchauffement du climat, d'infection concomitante. Dès les premiers signes évocateurs d'un début de crise douloureuse, on propose que les apports hydriques soient augmentés à 3 l/m²/j [72].

3. Traitements préventifs :

→ **Prévention des infections pneumococquiques [72] :**

Les infections invasives à pneumocoques sont la première cause de mortalité chez les enfants drépanocytaires. L'instauration d'une prévention précoce de ces infections a considérablement amélioré le pronostic. La stratégie actuelle repose sur:

- l'administration préventive quotidienne de pénicilline V (Oracilline à la dose de 50 000 à 100 000 U/kg/j, en deux ou trois prises).
- la vaccination par un vaccin pneumococcique conjugué (Prévenar) au deuxième, troisième, quatrième mois, avec un rappel par le même vaccin vers 16 à 18 mois, puis des rappels de vaccin anti-pneumocoque par le vaccin Pneumo 23.

Le vaccin Pneumo 23 est renouvelé tous les 3 à 5 ans tout au long de la vie. La prévention par Oracilline est instaurée dès que le diagnostic est posé. Le portage du pneumocoque dans la gorge étant rare chez l'adulte, il paraît inutile, sauf cas particuliers, de poursuivre cette antibioprophylaxie passée l'adolescence.

→ **Le calendrier vaccinal [73] :**

Il est recommandé, chez les enfants drépanocytaires, la protection vaccinale prévue selon le calendrier vaccinal (remis à jour chaque année) contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* de type B, la rubéole, les oreillons, la rougeole, la tuberculose et l'hépatite B. De plus de la vaccination antipneumococcique et celle suscitée, il est recommandé les vaccinations suivantes:

- Antigrippale annuelle en période hivernale, à partir de six mois;

- Antiméningococcique, à partir de deux mois (vaccin méningococcique C conjugué entre deux mois et deux ans, au-delà, vaccin polysaccharidique tétravalent A, C, Y, W135 ou vaccin méningococcique polysaccharidique (A + C). Vaccin contre l'hépatite virale A à partir d'un an pour les voyageurs en zone d'endémie, et contre la typhoïde à partir de deux ans pour les voyageurs en zone d'endémie.

Aucun vaccin ne dispense de l'antibioprophylaxie.

Dans notre série, la totalité de nos patients étaient vaccinés selon PNI et tous étaient aussi vaccinés contre le pneumocoque.

→ **Supplémentation en acide folique :**

Elle se justifie tout au long de l'évolution de la maladie. Sa posologie repose surtout sur un relatif consensus professionnel :

- un comprimé à 5 mg tous les 2 jours chez l'enfant, un ou deux comprimés tous les jours chez l'adulte.

Dans notre travail, tous les malades, ont été mis sous supplémentation en acide folique.

→ **Autres supplémentations en oligo-éléments [59] :**

- une supplémentation quotidienne en zinc (10 mg) peut être proposée en période pré-pubertaire car elle aurait un bénéfice sur la croissance staturo-pondérale.

- une supplémentation en fluor et en vitamine D est donnée, selon les recommandations pour la population pédiatrique générale, en prévention de la carie dentaire et du rachitisme.
- une supplémentation martiale n'est pas recommandée en l'absence d'une carence avérée, du fait de la surcharge en fer liée aux transfusions potentielles de l'enfant drépanocytaire.

Dans notre travail, 9,09% des cas, étaient mis sous supplémentation en fer, pour une anémie avec carence martiale associée.

4. Dépistage de la vasculopathie cérébrale :

La prévention des accidents vasculaires cérébraux nécessite la réalisation d'un Doppler transcrânien, entre les âges de 2 à 16 ans [1]. Le Doppler transcrânien identifie les enfants à risque d'AVC permettant la mise en route de traitements intensifs qui sont les transfusions au long cours et la greffe de cellules souches hématopoïétiques [39]. Dans notre série, le Doppler transcrânien était réalisé chez tous les malades, pour dépister le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral.

D. Greffe des cellules souches hématopoïétiques :

La transplantation des cellules souches hématopoïétiques allogéniques a pour objectif de remplacer la moelle d'un malade par celle d'un donneur de la fratrie HLA compatible porteur ou non du trait drépanocytaire. La principale indication est l'existence d'une atteinte vasculaire cérébrale[74]. Les autres indications de la greffe sont l'échec d'un traitement par hydroxyurée, défini par la récurrence d'un syndrome thoracique aigu ou de crises vaso-occlusives malgré une bonne compliance au traitement [59]. Le choix des patients à greffer est rendu difficile dans une maladie où les facteurs prédictifs de sévérité sont aléatoires et où, en pratique, une forme sévère est révélée comme telle lorsque les complications se sont exprimées [74].

Dans notre travail aucun patient n'a bénéficié d'une greffe des cellules souches hématopoïétiques.

VIII. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL:

Le diagnostic prénatal peut être proposé aux couples à risque qui ne souhaitent pas avoir d'enfant atteint de drépanocytose homozygote. Il s'inscrit dans le conseil génétique à donner aux porteurs de la drépanocytose. La biologie moléculaire permet de faire le diagnostic de drépanocytose homozygote sans ambiguïté entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée à partir d'une biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse précoce entre 15 et 20 semaines d'aménorrhée. La proposition du diagnostic prénatal doit respecter la liberté des personnes intéressées, et doit être faite de telle façon que les couples concernés en formulent eux-mêmes la demande en toute connaissance de cause, c'est-à-dire après avoir reçu une information complète et claire sur la maladie drépanocytaire [75,71,76].

L'origine multicentrique de la mutation drépanocytaire a été établie par la découverte d'haplotypes de restriction différents, liés à la mutation drépanocytaire. Cinq ont été identifiés: Haplotypes Sénégal, Bénin, Bantu, Cameroun et Asiatique. Le gène présent dans le pourtour méditerranéen et dans l'ouest de l'Arabie Saoudite est lié à l'haplotype Bénin, celui présent dans l'est de l'Arabie Saoudite et sur le continent indien est lié à l'haplotype Asiatique [17].

Au Maroc, le diagnostic de la drépanocytose se fait dans la majorité des cas lors de complications inhérentes à la maladie, beaucoup plus rarement lors d'un dépistage dans la fratrie ou chez les parents d'un sujet atteint [77].

Dans notre travail, un patient a été diagnostiqué à l'occasion d'une enquête de dépistage dans la fratrie. Dans la série du CHU d'Oujda[3], 14,28% des cas ont été diagnostiqués lors des enquêtes de dépistage.

Une enquête de dépistage systématique financée par le CERGM à Marseille, menée en 2005 au niveau de villes de Rabat, Larache et Tétouan, sur un échantillon de 909 nouveau-nés, a montré une prévalence à la naissance pour la drépanocytose de 5%, dont 0,22% des cas de syndromes drépanocytaires majeurs, ceci revient à dire que chaque année naissent au Maroc 36000 nouveaux nés atteints de drépanocytose, dont 1585 homozygotes [78]. Ce chiffre très représentatif, la forte concentration des cas dépistés dans une région bien précise, l'efficacité de dépistage dans le diagnostic de nouveaux cas et son apport pour la prise en charge précoce des malades, en plus des spécificités socio-culturelles du Maroc, le fait qu'il soit de part sa situation géographique un pays de grand brassage ethnique depuis l'antiquité, abritant une population non homogène faite majoritairement de berbères, d'arabes et de minorités subsahariennes (ces deux dernières connues pour être porteuses du gène de drépanocytose), en plus de la grande fréquence des mariages consanguins (19% des mariages), sont des arguments qui justifient largement l'instauration d'un programme de dépistage chez nous. Les modèles de programmes nationaux mis en place dans les pays à revenu élevé ne peuvent convenir au Maroc, il faut donc essayer d'organiser d'autres enquêtes de dépistage à l'échelle nationale pour mieux connaître la répartition géographique de la drépanocytose, et définir la population à risque, pour ainsi créer dans les régions où elle est fréquente, des centres spécialisés dans la prévention et le traitement, et y instaurer une stratégie de dépistage adaptée. Donc la possibilité de dépistage qui serait la plus adaptée à notre contexte socio-économique et culturel, c'est le dépistage pré-nuptial ciblé des couples originaires d'une région à haut risque du Maroc, au même titre que le dépistage systématique des maladies infectieuses obligatoire depuis plusieurs

années à l'échelle nationale. Une autre possibilité à tenir en compte serait le dépistage néonatal des enfants dont les parents sont originaires d'une zone à haut risque, avec en cas de diagnostic positif, une prise en charge précoce de la maladie, l'instauration d'une prophylaxie vaccinale et par pénicilline dès l'âge de 3 mois, et un suivi régulier, sans oublier de proposer aux parents en vue de grossesses ultérieures, un conseil génétique au sein d'une équipe multidisciplinaire, tout en respectant les principes de non directivité et du respect absolu du secret médical. Les problèmes ethniques en rapport avec ce dépistage, la stigmatisation des personnes malades ou porteuses du trait, l'exclusion et la marginalisation, sont des problèmes qui ne seraient être résolus que par l'évolution des mentalités et l'amélioration du niveau de vie des malades. En attendant l'instauration de ce système de dépistage, le minimum de conseils à donner aux sujets qui se savent malades ou porteurs du trait c'est d'éviter les mariages consanguins voir même le mariage au sein du même douar et les douars avoisinants [77].

IX. EVOLUTION- COMPLICATIONS :

Les complications apparaissent dès l'enfance et leur fréquence a tendance à augmenter avec l'âge. Elles sont principalement liées à l'hémolyse chronique, l'ischémie et l'anémie [79].

❖ Les complications osseuses :

Elles ne sont pas rares. La nécrose osseuse est une pathologie fréquente et invalidante observée chez 10 à 39% des sujets drépanocytaires Hb SS, Hb SC, Hb S-β thalassémie [80].

L'ostéonécrose de la tête fémorale est la complication la plus fréquente. Elle survient chez l'enfant et l'adulte. Elle débute d'une manière insidieuse par une douleur à la marche au niveau de l'aîne ou de la fesse. L'examen clinique pauvre au début, permet de noter une douleur provoquée par la manœuvre de rotation interne provoquée de la hanche imposant une radiographie du bassin de face [28]. L'existence d'un potentiel de remodelage osseux chez l'enfant incite à dépister le plus tôt possible cette complication. En cas d'anomalie à la radiographie de hanche et chez les enfants présentant des douleurs de hanche, une boiterie, une mobilisation de la limitation articulaire principalement à l'abduction, l'imagerie par résonance magnétique précise l'étendue de la nécrose. Le traitement orthopédique a pour but de diminuer la charge subie par les zones atteintes et augmenter les charges sur les zones saines. Une ostéotomie s'avère parfois nécessaire [7]. La nécrose de la tête humérale n'est pas rare, ainsi que l'atteinte du rachis, source éventuelle de troubles de la statique vertébrale [28].

Dans notre travail, 6,06 % des cas ont une ostéonécrose de la tête fémorale. Dans la série d'Oujda [3] 28,6% des cas avaient une ostéonécrose aigue de la

hanche, 14% à l'étude faite au CHU de Rabat [23] et 2,2% des cas dans la série du CHU de Dakar [24].

❖ Les complications rénales:

L'atteinte rénale n'est pas rare. Elle concerne des anomalies structurales et fonctionnelles. Le pouvoir de concentration des urines est altéré alors que sa capacité de dilution reste longtemps conservée [28]. Le défaut de concentration des urines est l'atteinte rénale la plus fréquente chez les patients drépanocytaires [81]. Cette anomalie rénale est présente quel que soit le génotype des patients (SS, AS, SC) et peut être présente dès le plus jeune âge (parfois avant 1 an) [82]. L'excrétion du potassium et l'acidification des urines sont diminuées. Mais l'acidose et l'hyperkaliémie sont rares. La fonction tubulaire proximale est conservée, ce qui conduit à une hyperphosphorémie modérée avec une clairance de la créatinine relativement conservée qui a tendance à surestimer le débit de filtration glomérulaire. La présence d'une protéinurie et même d'un syndrome néphrotique n'est pas rare [1]. La prévalence de la protéinurie chez les patients drépanocytaires dépend en grande partie de l'âge des patients et des méthodes de dosage utilisées (selon les dates de publication). Ainsi, dans une étude récente chez l'enfant, une albuminurie (> 30 mg/g de créatininurie) est retrouvée chez 20,7% des 410 patients drépanocytaires (23% dans le groupe de 261 patients drépanocytaires SS) [83]. La sclérose glomérulaire focale et segmentaire est l'anomalie la plus fréquemment observée chez l'enfant Hb SS. Elle s'associe à une dégradation fonctionnelle progressive. Les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale sont :

- la sévérité de l'anémie, l'hypertension, la protéinurie, le syndrome néphrotique et les hématuries microscopiques.

- l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (favorisée par l'hyposthénurie), la rhabdomyolyse, le sepsis, l'hémolyse, la néphrotoxicité médicamenteuse, la thrombose des veines rénales, la lithiase rénale, la nécrose papillaire [84].

Les infarctus rénaux sont probablement fréquents bien que quasi asymptomatiques. La zone médullaire rénale est particulièrement exposée du fait des conditions locales prédisposant à la falciformation: hypoxie, hyperosmolarité, diminution du pH, stase circulatoire [29]. Ces dernières années, un certain nombre d'études se sont intéressées à une entité rénale particulière de la drépanocytose, liée à une atteinte glomérulaire, appelée la néphropathie drépanocytaire (ND). Même s'il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude longitudinale permettant de décrire l'histoire naturelle de la ND, son évolution, à l'image de la néphropathie diabétique semble comprendre plusieurs stades: l'hyperfiltration, la survenue d'une microalbuminurie, puis d'une macroalbuminurie et enfin la progression vers l'insuffisance rénale. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale n'est pas systématique et le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) est souvent associé à l'augmentation de la protéinurie [85,86]. La prévalence de ces complications augmente avec l'âge des patients mais peut aussi se voir dès l'âge pédiatrique [87].

❖ Complications hépato-biliaires :

À l'adolescence, environ 40% des sujets Hb SS ont une lithiase biliaire, 75% d'entre eux sont ou seront symptomatiques [88]. L'indication de la cholécystectomie résulte d'un compromis entre les risques notamment infectieux liés à la lithiase et ceux liés au contexte péri-opératoire. Les anomalies du bilan hépatique ne sont pas rares. L'hyperbilirubinémie est fréquente [89]. L'observation habituelle de l'accumulation de drépanocytes au niveau des capillaires sinusoides dilatées et l'érythrophagocytose accrue et provoquant une obstruction des sinusoides source d'hypoxie locale qui pourrait expliquer les anomalies hépatiques. Cependant, d'autres facteurs tels que l'hépatite persistante, l'hémochromatose, l'insuffisance cardiaque droite ou la bilharziose peuvent être impliqués [28].

❖ Les complications cardiaques [90] :

Elles sont les conséquences de l'anémie chronique et de micro infarctus répétés. Les complications ischémiques sont fréquentes chez l'enfant atteint de la drépanocytose homozygote mais le cœur ne semble pas être l'organe cible. La détection précoce de l'ischémie myocardique chez ces enfants pourrait prévenir les complications cardiaques. Un traitement spécifique de la maladie drépanocytaire par l'hydroxyurée se discute devant des anomalies franches de la perfusion myocardique. Dans notre travail, aucun cas n'a présenté des complications cardiaques de la maladie.

❖ Les complications pulmonaires :

Les séquelles fonctionnelles respiratoires sont majorées par des infections respiratoires récidivantes et des épisodes ischémiques pulmonaires qui sont le résultat des processus thrombo-emboliques. D'une manière générale, les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) mettent en évidence un syndrome restrictif avec une diminution de la capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale. Chez l'enfant, la capacité de transfert du monoxyde de carbone (CO) est normale ou élevée et la croissance pulmonaire est ralentie avec un tissu fonctionnellement normal. Les épisodes d'hypoxie nocturne, secondaire à un syndrome obstructif ou à une hypoventilation centrale (falciformation à bas bruit) doivent être dépistés car elles peuvent aggraver le pronostic pulmonaire, telle que l'hypertrophie amygdalienne qui peut entraîner une gêne respiratoire voire des apnées prolongées favorisant l'hypoxie chronique et la survenue d'accident vasculaire cérébrale. L'indication d'adénoïdectomie et d'amygdalectomie sera donc large chez l'enfant [91].

❖ Complications oculaires :

Les complications oculaires les plus habituelles sont les rétinopathies prolifératives, dont le dépistage préventif par des examens réguliers de l'œil doit être fait régulièrement à partir de l'âge de 7 ans environ chez les patients SC (chez qui elles sont plus fréquentes), 10 ans chez les patients SS pour intervenir à temps (laser) [58].

Classification de Goldberg des atteintes de la rétine liées à la drépanocytose

[93] :

Stade 1 : Occlusions artériolaires périphériques

Stade 2 : Anastomoses artérioveinulaires

Stade 3 : Néo vascularisation pré-rétinienne périphérique

Stade 4 : Hémorragie intra-vitréennes

Stade 5 : Décollement de la rétine

❖ **Le retard staturo-pondéral [7] :**

La croissance staturo-pondérale des enfants drépanocytaires homozygotes paraît sensiblement différente dans les zones tempérées et dans les zones tropicales. En zone tempérée, la croissance staturale est généralement normale. La croissance pondérale est souvent en dessous de la moyenne sans être pathologique à partir de l'âge de 12 à 14 ans. Les enfants drépanocytaires homozygotes sont volontiers maigres [41]. En zone tropicale, le développement staturo-pondéral peut être identique à ce qui vient d'être décrit, cependant, lorsque des parasitoses et des carences nutritionnelles majorent l'anémie, il n'est pas rare d'observer des déformations du faciès et du crâne (faciès mongoloïde, turricéphalie) et des retards staturo-pondéraux importants.

Dans notre série, 12,12% des cas avaient un retard staturo-pondéral. Aux CHU d'Oujda [3] et de Rabat [23], il s'agissait de 28,6% et 27,5% des cas respectivement. Le retard staturo-pondéral n'était pas signalé dans le travail réalisé au CHU de Dakar [24].

❖ Les ulcères cutanés :

Les ulcères de jambe sont rares chez l'enfant, ils peuvent survenir chez les adolescents. Ils siègent dans les régions des chevilles et sont favorisés par les traumatismes. Leur guérison est difficile à obtenir et leur récurrence est la règle. Ils peuvent être la source d'infections. Les ulcères sont responsables de douleurs chroniques et de gêne fonctionnelle et peuvent se compliquer d'ankylose des articulations tibio-tarsiennes. Leur traitement repose sur des soins locaux très réguliers et très attentifs, dans certains cas, on peut s'aider de la transfusion sanguine en association aux soins locaux [1].

X. Suivi des patients

Rythme de surveillance [60]

❖ Rythme de surveillance clinique

Les visites de surveillance, les vaccinations, la surveillance de la croissance, les conseils en matière de médecine préventive doivent être identiques à ceux de la population pédiatrique générale. Le rythme des visites médicales durant les 2 premières années doit suivre le calendrier vaccinal. Au-delà, selon les possibilités, un rythme trimestriel est recommandé. Une prise en charge spécifique à la drépanocytose est à ajouter. Il est recommandé qu'elle s'intègre dans la prise en charge pédiatrique générale après concertation entre le médecin traitant et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. Le suivi d'un patient atteint de la drépanocytose a comme objectifs[3] :

- Evaluation de l'efficacité du traitement.
- Evaluation de la tolérance du traitement.
- Adaptation du traitement.
- Evaluation de l'observance.
- Evaluation de l'évolution de la maladie.
- Evaluation de l'amélioration des connaissances du patient concernant sa maladie.
- Poursuite de l'éducation et de l'accompagnement du patient et de son entourage.
- Recherche du développement d'une éventuelle comorbidité.

❖ Rythme de surveillance paraclinique : [59]

Il est recommandé, une fois par an, un bilan qui peut être fait en hôpital de jour pour dépister et traiter précocement certaines complications spécifiques de la maladie. Son contenu varie selon l'âge de l'enfant et le contexte clinique. Le bilan annuel peut comprendre :

- un bilan biologique : hémogramme, numération des réticulocytes, dosage de l'hémoglobine fœtale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée), sérologie érythrovirus (parvovirus B19) jusqu'à positivation, dosage des anticorps anti-HbS pour vérifier l'efficacité de la vaccination, micro-albuminurie ;
- une recherche d'agglutinines irrégulières, des sérologies VIH et VHC pour les enfants ayant un antécédent transfusionnel (le bilan annuel permet une réévaluation du dossier transfusionnel) ;
- à partir de 12-18 mois : une échographie-Doppler transcrânienne;
- à partir de 3 ans: une échographie abdominale, une radiographie de thorax ;
- à partir de 6 ans : une radiographie de bassin, une échographie cardiaque ;
- à partir de 6 ans chez les enfants SC et 10 ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne.

Dans notre travail, la fréquence de suivie est de chaque 3 mois, un bilan clinique est réalisé à chaque consultation et tous nos malades ont bénéficié des examens paracliniques de surveillance dans le but de dépister précocement les éventuelles complications de la drépanocytose.

CONCLUSION

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde. L'anémie hémolytique chronique, les accidents ischémiques en rapport avec l'occlusion des petits vaisseaux et la susceptibilité élevée aux infections, parfois mortelles, sont les trois principales manifestations cliniques de la maladie. L'électrophorèse de l'hémoglobine pose le diagnostic en montrant la présence de l'hémoglobine S ou C. Son évolution est marquée par différents types d'événements intercurrents de gravité variable à l'origine de nombreuses consultations urgentes. Seul un dépistage précoce, un suivi régulier et une prise en charge efficace des complications peuvent permettre une amélioration de façon significative de la vie des malades. Malgré les progrès thérapeutiques récents, la drépanocytose reste une maladie grave et sévère de l'enfant surtout dans les pays en voie de développement.

Le traitement conventionnel est essentiel dans la drépanocytose. Il repose sur l'antibiothérapie, la vaccination, les antalgiques et la transfusion sanguine. Les indications d'une intensification du traitement est à discuter au cas par cas, par le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. Les enfants drépanocytaires doivent être intégrés dans un réseau de soin qui inclut, le médecin généraliste, le pédiatre, le centre hospitalier de proximité et le centre de référence , faisant circuler entre eux, l'information et s'associant pour l'éducation thérapeutique de l'enfant et sa famille.

RECOMMENDATIONS

Au terme de ce travail réalisé en unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, nous avons trouvé quelques points importants à proposer comme recommandations :

➤ Au ministère de la santé :

- Reconnaître la drépanocytose comme une affection sévère et un problème de santé publique avec des taux de morbidité et de mortalité élevés ;
- Créer les conditions scientifiques et techniques d'un dépistage précoce de la maladie ;
- Créer des centres régionaux d'hémo-oncologie pédiatrique pour décentraliser la prise en charge et palier au problème d'éloignement des malades des centres de suivie ;
- Créer un programme de gratuité de la prise en charge des malades drépanocytaires ;

➤ Aux professionnels de la santé:

- Pouvoir diagnostiquer la drépanocytose.
- Prodiguer les premiers soins adéquats à un drépanocytaire en crise avant de le référer ;
- Informer, éduquer, et sensibiliser la population sur la drépanocytose ;

➤ Aux familles:

- Eviter les facteurs favorisant les crises ;
- Assurer une meilleure observance thérapeutique
- Etre régulier dans le suivi des malades.

Protocole de prise en charge des crises vaso-occlusives [58,59]

Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent a été élaboré en France avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Nous nous basons sur ce protocole pour établir une prise en charge des crises vaso-occlusives.

A. Traitement antalgique à domicile :

Des boissons plus abondantes qu'à l'habitude sont recommandées dès la survenue d'une crise douloureuse. Une bouillotte sur la zone douloureuse peut être utile. L'application de froid est contre-indiquée.

Il est recommandé :

- une première prise de paracétamol par voie orale (30 mg/kg ou 1 g chez l'adolescent de plus de 12 ans), si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures à la dose de 15 mg/kg ou de 500 mg chez l'adolescent de plus de 12 ans.
- en cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, l'ibuprofène (10 mg/kg/dose) ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien par voie orale peut être associé au paracétamol, si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 ou 8 heures, selon la molécule et la forme galénique utilisée, en poursuivant le paracétamol.
- en cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, ou en cas de douleurs intenses d'emblée, la codéine par voie orale (0,5 à 1 mg/kg/dose jusqu'à 30 mg) peut être associée au paracétamol et éventuellement à

l'ibuprofène, si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures.

- En cas de douleurs abdominales, l'ibuprofène est à éviter. Les antispasmodiques sont recommandés. Si l'enfant ou l'adolescent est insuffisamment soulagé ou si sa douleur est intense d'emblée, une consultation aux urgences à l'hôpital est recommandée. Une application de crème associant lidocaïne–prilocaine sur les 2 meilleures veines est recommandée.

B. Évaluation et conduite à tenir lors de l'admission à l'hôpital :

Il est recommandé :

- de prévoir un circuit d'admission rapide, évitant l'attente aux urgences;
- d'évaluer la douleur dès l'admission par une échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle des visages ou toute autre échelle d'hétéro-évaluation adaptée à l'enfant ;
- de penser aux difficultés d'abord veineux et de prévoir des mesures spécifiques (crème associant lidocaïne–prilocaine à titre antalgique préventif, mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote ou MEOPA) ;
- de réchauffer l'enfant, de l'installer confortablement, de le réhydrater et de lui assurer un soutien par une présence réconfortante ;
- d'administrer le traitement antalgique dans les 30 minutes suivant l'admission, en tenant compte des médicaments déjà pris à domicile, le soulagement devant être obtenu après 60 minutes.
- de surveiller toutes les 20 minutes l'intensité de la douleur, la fréquence respiratoire et le degré de sédation jusqu'à ce que le traitement antalgique soit efficace ;
- de rechercher et de traiter le facteur déclenchant de la douleur.

B.1. Examens complémentaires :

Les examens complémentaires recommandés sont :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- une recherche d'agglutinines irrégulières ;
- un ionogramme sanguin avec urée et créatinine ;
- un dosage de C-reactive protein (CRP).

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction du contexte clinique, notamment la radiographie de thorax, le gaz du sang, le bilan hépatique, les hémocultures, un examen cytbactériologique des urines, une échographie abdominale, une sérologie érythrovirus (parvovirusB19), un examen tomodensitométrique cérébral.

Les examens d'imagerie ostéoarticulaire ne sont pas indiqués en première intention, sauf en cas d'antécédents de traumatisme ou de signes locaux persistants.

Noter que la réalisation des examens complémentaires ne retarde pas la mise en route du traitement antalgique.

B 2. Traitement antalgique à l'hôpital :

Pour la première étape du traitement antalgique à l'hôpital, il est proposé :

- l'inhalation du mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote(MEOPA) dès l'arrivée, associée à :
- la nalbuphine, 0,4 à 0,5 mg/kg par voie intrarectale ou 0,2 à 0,3 mg/kg en intraveineuse lente, en surveillant le degré de sédation et la fréquence respiratoire dont la limite inférieure de la normale dépend de l'âge de l'enfant (10 chez l'enfant de plus de 5 ans, 15 entre 1 et 5 ans, 20 chez l'enfant de moins de 1 an).

L'efficacité de cette première étape est à évaluer au bout de 30 à 60 minutes :

- si la douleur cède (par exemple EVA ou échelle des visages $\leq 4/10$), la nalbuphine est poursuivie, par voie intraveineuse, soit discontinuée (0,2 à 0,3 mg/kg toutes les 4 heures), soit continue (1,5 mg/kg/24 h) ;
- si la douleur ne cède pas (par exemple EVA ou échelle des visages > 4 ou 5/10), le traitement par nalbuphine est arrêté et un traitement par morphine est débuté.

En cas de douleurs intenses d'emblée, la nalbuphine est remplacée par la morphine dès cette première étape. Pour la poursuite du traitement antalgique, il est proposé d'associer à la nalbuphine ou à la morphine, du paracétamol (15 mg/kg par prise, sans dépasser 60 mg/kg/jour par voie injectable ou par voie orale) ou un anti-inflammatoire non stéroïdien. Pour l'anti-inflammatoire non stéroïdien, l'utilisation dépend de la forme galénique, de l'âge de l'enfant et des habitudes du prescripteur. Il s'agit habituellement :

- soit de kétoprofène injectable, en intraveineuse lente, 1 mg/kg, toutes les huit heures (hors AMM [avec accord d'expert] chez l'enfant) ;
- soit d'ibuprofène par voie orale, 10 mg/kg toutes les six à huit heures (dose maximale 30 mg/kg/j).

Deux options sont proposées pour l'administration de morphine, soit la morphine par voie orale, en l'absence de vomissements, soit la morphine par voie intraveineuse. Un traitement par morphine impose, particulièrement en cas d'utilisation par voie intraveineuse :

- une surveillance clinique constante par une équipe entraînée à son maniement ;
- la disponibilité immédiate d'une mesure de la saturation artérielle en oxygène (saturomètre) et de naloxone ;
- une réévaluation toutes les 20 à 30 minutes: de la douleur, du degré de sédation, et de la fréquence respiratoire, compte tenu des risques d'hypoventilation en cas de surdosage. L'association de morphine à d'autres antidépresseurs du système respiratoire (benzodiazépines) est contre-indiquée.

Pour l'utilisation de la morphine par voie orale, il est recommandé :

- une dose de charge de 0,4 à 0,5 mg/kg sans dépasser 20 mg de morphine à libération immédiate (comprimés ou sirop) ;
- une titration avec 0,2 ou 0,4 mg/kg de morphine à libération immédiate toutes les 30 minutes jusqu'au soulagement de la douleur, sauf en cas de sédation excessive ;

- puis un relais par morphine à libération prolongée, 2 à 5 mg/kg/24 h, avec des interdoses de 0,2 à 0,3 mg/kg de morphine à libération immédiate toutes les 2 à 4 heures si l'enfant n'est pas soulagé. Pour l'utilisation de la morphine par voie intraveineuse, il est recommandé :
- une dose de charge de 0,1 mg/kg en intraveineuse lente (30 secondes minimum) sans dépasser 5 mg ;
- une titration : 0,025 mg/kg en intraveineuse lente, toutes les 5 minutes jusqu'au soulagement de la douleur, sauf en cas de sédation excessive ;
- puis un relais : par voie intraveineuse continue (1 mg/kg/24 h, posologie moyenne à réévaluer régulièrement).

En cas d'absence de soulagement sous morphine, il est proposé :

- l'inhalation du mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA) 20 à 30 minutes, qui soulage temporairement, sans dépasser 3 inhalations par jour, associée éventuellement à de petites doses de kétamine;
- une analgésie locorégionale, en cas de crise touchant la moitié inférieure du corps, résistante au traitement antalgique maximal et en présence d'une équipe d'anesthésie entraînée ;

La nécessité de recourir à de fortes doses de morphine (>1,5 mg/kg/j) nécessite de réévaluer la cause de la douleur et de prendre un avis auprès d'un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et de discuter l'utilité d'une transfusion ou d'un échange transfusionnel si le taux d'hémoglobine est supérieur à 9 g/dl (à discuter aussi en cas de crise prolongée de plus de 48h). Une fois la douleur contrôlée, il est recommandé d'évaluer dans les jours qui suivent :

- toutes les 2 heures: la douleur, le degré de sédation, la fréquence respiratoire et la saturation artérielle en oxygène;
- toutes les 4 heures : la température et la fréquence cardiaque.

Les effets indésirables de la morphine sont traités ou prévenus par :

- l'administration systématique de laxatifs;
- l'utilisation de naloxone, en cas de prurit, de rétention d'urine, de nausées ou de vomissements: soit par voie intraveineuse continue sur 24 heures à la dose de 0,5 à 1 µg/kg/h, soit en injection unique à la dose de 1 µg/kg en bolus, par exemple en cas de rétention d'urine, à renouveler si besoin toutes les 5 minutes jusqu'à miction ;
- ou de nalbuphine, 0,05 à 0,1 mg/kg en intraveineuse lente.

La spirométrie incitative est recommandée pour éviter l'hypoventilation alvéolaire qui peut favoriser l'apparition d'un syndrome thoracique aigu.

En cas de surdosage morphinique (enfant difficile à réveiller, bradypnée), il est recommandé :

- d'arrêter temporairement la morphine et de reprendre à posologie moindre selon l'évolution de la douleur;
- de stimuler l'enfant ;
- si l'enfant ne se réveille pas à la stimulation, de l'oxygéner et recourir à la naloxone, 2 à 4 µg/kg en intraveineuse lente à renouveler si besoin jusqu'au réveil.

B3. Cas particuliers:

En cas de douleurs osseuses intenses, il est recommandé d'emblée l'association paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens et morphiniques.

En cas de douleurs abdominales qui peuvent entraîner un iléus réflexe:

- l'indication des morphiniques est à discuter, et le débit continu n'est pas recommandé ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à utiliser avec prudence ;
- les antispasmodiques sont recommandés.

Une atteinte neurologique aiguë évolutive contre-indique l'usage de la morphine et du mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA). En cas de douleurs abdominales ou de diarrhées chez un enfant sous traitement chélateur du fer, il est recommandé de suspecter une infection à *Yersinia enterocolitica*.

B.4. Mesures associées :

- Un échange transfusionnel (ou une transfusion en cas d'anémie mal tolérée) est rarement indiqué. Il est à discuter si la douleur est mal soulagée par la morphine.
- Une hyperhydratation est recommandée à raison de 2,5 l/m²/24 h, sans dépasser 3 l/24 h. Si l'enfant est incapable de boire suffisamment, une hydratation par voie veineuse ou naso-gastrique est recommandée, à la même quantité. Le capital veineux est à préserver à chaque étape de la prise en charge. La mise en place d'une voie d'abord centrale doit être évitée et réservée aux situations où le pronostic vital est en jeu.

- L'oxygénothérapie n'est pas systématiquement recommandée dans la crise douloureuse vaso-occlusive. Elle peut être proposée en cas de désaturation pour maintenir une saturation artérielle en oxygène supérieure ou égale à 95%.
- La spirométrie incitative, pratiquée toutes les 2 heures, peut être recommandée dans les douleurs thoraco-abdominales. La kinésithérapie pourrait jouer un rôle bénéfique en cas d'infection respiratoire en permettant une mobilisation dès la sédation de la douleur obtenue.
- L'antibioprophylaxie quotidienne doit être poursuivie. Une antibiothérapie à large spectre est à débiter si infection associée.
- L'hydroxyurée n'est pas recommandée dans le traitement en urgence de la crise douloureuse vaso-occlusive. Le rôle de la méthylprednisolone n'est pas prouvé et potentiellement délétère (effet rebond à l'arrêt et/ou risque de déclencher un syndrome thoracique).

RESUMES

RESUME

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus fréquente au monde. Elle représente un problème majeur de santé publique. Elle est caractérisée par une anémie hémolytique chronique, des accidents ischémiques et une susceptibilité élevée aux infections, parfois mortelles.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur tous les cas de drépanocytose suivis au sein de l'unité d'héματο-oncologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 3 ans et 9 mois (du Janvier 2010 au Juin 2014). Notre objectif est d'étudier les aspects épidémiolo-cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la drépanocytose à travers nos patients.

Nous avons colligé durant cette période 33 cas de drépanocytoses âgés entre 13 mois et 15 ans avec une moyenne de 6 ans et un sexe ratio (H/F) de 2. Les circonstances de découverte étaient un syndrome anémique (36,36% des cas), des crises vaso-occlusives (24,24% des cas), un hématome souscapsulaire de la rate (3% des cas), et un dépistage dans la fratrie (3% des cas). 57,58% des cas avaient une forme homozygote SS, 18,18% des cas avaient une forme hétérozygote AS, 15,15% avaient une forme hétérozygote composite S /C, 6,06% avaient une S β^+ thalassémie et 3,03% avaient une S β^0 thalassémie. Sur le plan évolutif, les complications sont représentées par une anémie aigue dans 93,3% des cas, des crises vaso-occlusives dans 42,4% des cas, des complications infectieuses dans 18,18% des cas, un syndrome thoracique aigu dans 9,09% des cas, une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale dans 6,06% des cas, un retard staturo-pondéral dans 12,12% des cas et une lithiase vésiculaire dans 3% des cas.

A la lumière de ces résultats, la drépanocytose est une maladie fréquente et grave chez l'enfant avec un risque de complications parfois mortelles, mais elle reste une maladie évitable grâce au dépistage et au conseil génétique.

SUMMARY

Hemoglobinopathy Sickle cell disease is the most common in the world. It represents a major public health problem. It is characterized by chronic hemolytic anemia, ischemic stroke, and high susceptibility to infections, including fatalities.

This work is a retrospective study of all cases of sickle cell disease followed in the Unit of Pediatric Hematology–Oncology department of the CHU Hassan II of Fez, over a period of 3 years and 9 months (January 2010 to June 2014). Our goal is to study the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and outcome of SCD through our patients.

We collected during this period 33 cases of sickle cell aged between 13 months and 15 years with an average of 6 years and a sex ratio (M / F) 2. The discovery circumstances were anemic syndrome (36.36% of cases), vaso-occlusive crises (24.24% of cases), a subcapsular splenic hematoma (3% of cases), and a screening in siblings (3% of cases). 57.58% of the cases were homozygous SS, 18.18% of the cases were heterozygous AS, 15.15% had a composite heterozygous S / C, 6.06% had S β ⁺ thalassemia 3.03 % had S β ⁰ thalassémie. Evolutionarily, complications are represented by acute anemia in 93.3% of cases, vaso-occlusive crises in 42.4% of cases, infectious complications in 18.18% of cases, acute chest syndrome 9.09% of cases, aseptic necrosis of the femoral head in 6.06% of cases, a failure to thrive in 12.12% of cases and cholelithiasis in 3% of cases.

In light of these results, sickle cell anemia is a common and serious disease in children with risk of life-threatening complications, but it is preventable through screening and genetic counseling.

يعد فقر الدم المنجلي من أكثر أمراض الدم انتشارا في العالم, و يمثل بذلك مشكلة صحية عامة رئيسية. يتميز هذا المرض بفقر دم انحلاي مزمن, انسداد في الأوعية الدموية, و ارتفاع القابلية للعدوى, التي قد تؤدي في بعض الأحيان إلى الموت .

هذا البحث هو عبارة عن دراسة استيعادية, اعتمدت على جميع حالات فقر الدم المنجلي التي تم تتبعها بمصلحة طب الأطفال, قسم أمراض الدم و الأورام بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس, وذلك على مدى ثلاث سنوات و تسعة أشهر(من يناير 2010 إلى يونيو 2014), الهدف من خلاله هو دراسة المظاهر الوبانية لفقر الدم المنجلي, أعراضه السريرية, مضاعفاته, و علاجه.

تمكنا خلال هذه الفترة من دراسة 33 حالة فقر دم منجلي تتراوح أعمارهم بين 13 شهرا و 15 عاما بمتوسط 6 سنوات ونسبة الجنس بمعدل 2. تعددت ظروف اكتشافها بين متلازمة أنيميا (36.36% من الحالات), نوبات انسداد في الأوعية الدموية (24.24% من الحالات), ورم دموي تحت محفظة الطحال (3% من الحالات), و أثناء كشف استقصائي عند الأشقاء (3% من الحالات). 57.58% من الحالات كانت متماثلة الإقتران SS, 18.18% من الحالات كانت مختلفة الإقتران AS, 15.15% من الحالات تمثلت في متخالف مركب S / C, 6.06% كانت ثلاثيميا من نوع $S\beta^+$ و 3.03% كانت ثلاثيميا من نوع $S\beta^0$.

تمثلت مضاعفات المرض في فقر دم حاد في 93.3% من الحالات, نوبات انسداد في الأوعية الدموية في 42.4% من الحالات, مضاعفات تعفنية في 18.18% من الحالات, متلازمة الصدر الحادة في 9.09% من الحالات, موت خلوي لا ميكروبي لرأس عظمة الفخذ في 6.06% من الحالات, تأخر في النمو في 12.12% من الحالات وحصى في المراجعة في 3% من الحالات.

على ضوء هذه النتائج, يمكننا القول بأن فقر الدم المنجلي يشكل داءا خطيرا و كثير الإنتشار في صفوف الأطفال و يعرض لاحتمال حدوث مضاعفات قد تكون مميتة في بعض الأحيان , لكنه يبقى مرضا يمكن تفاديه بفضل الكشف والاستشارة الوراثية.

BIBLIOGRAPHIE

[1] .R. Girot, M. de Montalembert

Drépanocytose chez l'enfant, EMC– Pédiatre 2013, Vol 8 n°2 Avril 2013

[2].Galactéros. La drépanocytose ;

<http://www.orpha.net/data/patho/pub/fr/drepanocytose.pdf> encyclopédie Orphanet, 02/2000

[3]. M. Mahmoud Abderahhim, La drépanocytose chez l'enfant au service de Pédiatrie à l'Hôpital Al Farabi Oujda

[4]. Strickberger MW, Genetics (3e éd.) Prentice–Hall, Upple Saddle River, 1985, Biochimie des protéines, BCM–514

[5]. Jacques Barrère, Lycée Paul Courier, Tours– Les mécanismes de l'évolution, La famille multi–génique des globines

[6]. Nagel RL: Severity, pathobiology, epistatic effets and genetic markers in sickle cell anemia. Semin Hematol, 1991, 28: 180–201

[7]. R. Girot, M. de Montalembert

4–080–A–20–Drépanocytose chez l'enfant, EMC–Pédiatrie 2006

[8]. Edelstein SJ: Molecular architecture of the fibers of sickle (SS) hemoglobin. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1983, 5: 386–389.

[9]. LUKENS JN: Hemoglobinopathies S, C, D, E and O and associated disease. In: GR Lee, TC Bithell, J Foerster, JW Athens, JN Luckens. Wintrobe's clinical Hematology, Philadelphia– London, Lea et Febiger, 1993: 1061–1101

[10]. P. Renaudier, Revue générale, Physiopathologie de la drépanocytose, Sickle cell pathophysiology 27/ 08/ 2014

[11]. Morris Cr, Gladwin MT Kato GJ. Nitric oxide and arginine dysregulation: a nouvel pathway to pulmonary hypertension in haemolytic disorders. Curr Mol Med 2008; 8: 620–32.

[12]. Larrieu Nicolas ; Prise en charge de la crise drépanocytaire

DESC Réanimation, CHU Toulouse 2009

- [13]. Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: the red cell membrane and sickle cell disease pathophysiology. *Blood* 1991; 77: 214–37.
- [14]. Hebbel RP, Mohandas N. Cell adhesion and microrheology. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Hagel RL, editors. *Disorders of hemoglobin*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p. 527–49.
- [15]. Girot R., Bégué P., Galactéros F.
La drépanocytose ; 2003 ; Editions John Libbey Eurotext, Paris.
- [16]. CREDOS : Module de formation à la prise en charge de la drépanocytose au Mali. Mars 2005
- [17]. Josiane Bardakdjian *, Henri Wajcman
**Épidémiologie de la drépanocytose (URACA). La revue du praticien /2004: 54
- [18]. Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard–Alex Gaüzère
Hémoglobinopathies actualités 2011
- [19]. Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard–Alex Gaüzère.
Hémoglobinoses, Actualités 2013
Mise à jour le 29/11/2013
- [20]. DREPAVIE. La drépanocytose. 19–03–06
Adresse électronique : www.eccentrix.com
- [21]. Lavinha J, Goncalves J, Faustino Pet al. Importation route of the sickle cell trait into Portugal: contribution of molecular epidemiology. *Hum Biol* 1992; 64: 891–901.
- [22]. Harif M, Khattab M, Hessissen
L. Etat des lieux de l'hématologie et l'oncologie pédiatrique au Maroc. www.smhop.org.ma (consulte en ligne le 7/12/2010)
- [23]. Bouzaid M. Prise en charge de la drépanocytose homozygote au service d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital des enfants Rabat. Thèse de médecine Rabat. 2007 N° : 207

[24]. I. Diagne, O. Ndiaye, C. Moreira, H. Signate-Sy, B. Camara, S. Diouf, A. Diack-Mbaye, M. Ba, M. Sarr, D. Sow, M. Fall . Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar entre janvier 1991 et 1997.

[25]. A. Harrak(1), S. Ouahmane(2), I. Benhsaien(2), K. Maani(2), J . Hachim(2), H. Hadjkhalifa(2)
Drépanocytose chez l'enfant à l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique CHU Ibn Rochd Casablanca entre 2000 et 2006.

[26]. JOAQUIM C. V. D. VAN-DÚNEM, Fatores prognósticos associados ao óbito na anémia falciforme. Instituto materno infantil de Pernambuco, programa de pós-graduação em saúde materno infantil.

[27]. Drépanocytose chez l'enfant lushois de 6-59 mois en phase stationnaire: épidémiologie et clinique, Congo- Kinshasa

[28]. Mme Diarra Assitan Doumbia, Aspects epidemiocliniques des enfants drépanocytaires suivis en Pédiatrie de 2005 - 2008. Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Université de Bamako.

[29]. ELSEVIER, Paris et SFAR
Conférence d'actualisation sur la drépanocytose 1997
http://www.sfar.org/sfar_actu/ca97/html/ca97_003/97_03.htm

[30]. Faculdade de Medicina da UFMG; Doença Falciforme

[31]. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner P, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11-6.

[32]. Bégué P, Castello-Herbreteau B. Infections graves chez l'enfant drépanocytaire : aspects cliniques et prévention. *Arch Pediatr* 2001;8: 732s-741s.

[33]. Doppelt E, De La Rocque F, Morriet Y, Reinert P. L'ostéomyélite chez le drépanocytaire. *Arch Fr Pediatr* 1990;47:715-20.

[34]. G. Cornu, C. Vermylon. 10. Drépanocytose ; 117-127

[35]. Prof. Frédéric Galactéros, Livre de Drépanocytose, 2000

[36]. Dr. Mélanie Avakian, Drépanocytose

[37]. Mirre E, Brousse V, Berteloot L, Lambot-Juhank, Verlhac S Boulat C et al. Feasibility and efficacy of chronic transfusion for stroke prevention in children with sickle cell. *Eur J Haemtol* 2010; 84: 259–65

[38]. De Montalembert M, Fersta A. Colombatti R, Raes DC, Gelbis B. European Network for Rare and congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children, *Am J Hematol* 2011; 86: 72–5.

[40]. Sears DA. Sickle cell trait. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH, editors. *Sickle cell disease. Basic principles and clinical practice*. New York: Raven Press; 1994. p. 381–94.

[41]. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med* 1984; 311:7–12

[42]. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, Odievre MH, Lesprit E, Bernaudin F et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol* 2012; 156: 642–8;

[43]. Smith -Mhitley K, Zhao H, Hadinka RL, Kwiatkouski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 422–7.

[44]. Ohene Frempong K, Weiber SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embrury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1988; 91: 288–94.

[45]. Beauvais P, Verlhac S, Bernaudin F, Beauvais P, Verlhac S, Bernaudin F. Complications neurologiques et vasculopathie cérébrale au cours de la drépanocytose. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, editors. *La drépanocytose*. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 145–60.

[46]. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of first stroke by transfusions in children with sickle anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5–11.

- [47]. **Bernaudin F.** Résultats et indications de l'allogreffe de moelle dans la drépanocytose. *Pathol Biol* 1999;47:59–64
- [48]. **Ohene Frempong K:** Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic considerations. *Semin Hematol*, 1991, 28: 213–219.
- [49]. **Powards D, Wilson B, IMBUS C et al.** The natural story of stroke in sickle cell disease. *Am J Med*, 1978, 65: 461–47.
- [50]. **Adams RJ, Ohene–Frempong K., Wang W.** Sickle Cell and the Brain. *An J Hematol*. 2001.
- [51]. **Fauroux B, Muller MH, Quinet B, Bégué P.** Le poumon drépanocytaire. *Rev Mal Respir* 1998; 15:159–68.
- [52]. **Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, William R, Lennette ET, Dean D, et al.** Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1855–65.
- [53]. **EMC :** Complications pulmonaires des syndromes drépanocytaires majeurs, *Revue des Maladies respiratoires*. Vol 28, N° 2, Février 2011
- [54]. **Serjeant GR:** *Sickle Cell disease*. New York– Oxford, University Press, 1985.
- [55]. **de Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G.** Myocardial ischemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 359–62.
- [56]. **Acar P, Maunoury C, de Montalembert M, Dulac Y.** Anomalies de la perfusion myocardique chez l'enfant drépanocytaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96:507–10.
- [57]. **Walker TM, Hambleton JR, Serjeant GR.** Gallstones in the sickle cell disease: observations from the Jamaican cohort study. *J Pediatr* 2000; 136:80–5.
- [58]. **HAS / Service des recommandations professionnelles / Septembre 2005**
- [59]. **Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent**
Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, Janvier 2010

- [60]. Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 3.
- [61]. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bégué P, Belloy M, Benkerrou M, et al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. *Eur J Haematol* 2000; 65(3):1 55–64.
- [62]. De Montalembert M. La transfusion dans la drépanocytose. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, editors. *La drépanocytose*. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 247–53.
- [63]. 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 cell.
- [64]. Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995; 126:896–9.
- [65]. Riddington C, Wang W. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003146
- [66]. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, McMahon RP, Barton FB, and the investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 322:1317–22.
- [67]. Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996; 88:1960–4.
- [68]. Ware RE, Helms RW, SWITCH Investigators. Stroke with transfusions changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood* 2012; 119: 3925–32.
- [69]. De Montalembert M, Brousse V, Elie C, Bernaudin F, Shi J, Landais P. French study Group on Sickle Cell Disease. Long term Hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes, *Haematologica* 2006; 91:125–8.

- [70]. **PLATT OS.** Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008, 358:1 362–9.
- [71]. **Bardakjian–Michau J, Guilloud–Bataille M, Maier–Redelsperger M, Elion J, Girot R, Feingold J, et al.** Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin* 2002;3:211–7.
- [72]. **De Montalembert M.** Options thérapeutiques dans la drépanocytose. *Rev Prat* 2004;54:1557–63.
- [73]. **Journal de pédiatrie et de puériculture.** 19 (2006) 71 –84 prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et chez l'adolescent.
- [74]. **Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al.** Long-term results of related myeloblastine stem-cell transplantation to cure Sickle Cell disease. *Blood* 2007; 110: 2749–56.
- [75]. **De Montalembert M.** La transfusion dans la drépanocytose. In: **Girot R, Bégué P, Galactéros F, editors.** *La drépanocytose.* Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 247–53.
- [76]. **Aniowu EN, Patel N, Kanji G, Renges H, Brozovic M.** Counselling for prenatal diagnosis of sickle cell disease and beta-thalassemia major: a four year experience. *J Med Genet* 1988; 25:769–72.
- [77]. **LENA– RUSSO, D, NORTH, M.L ET GIROT, R.** Diagnostic et dépistage de la drépanocytose. *Rev 54* : 1543–7 **Bardakdijian, Josiane et Wajcman.** La revue du Praticien 2004.
- [78]. **Zian H.** Le dépistage néonatal des hémoglobinopathies, Thèse N°22 pour l'obtention du doctorat en médecine, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, 2007.
- [79]. **I. Diagne, N.D.R.Diagne–Gueye, H.Signate–Sy, B.Camara, PH.LopezSall, A.Diack– M'baye, M.Sarr, M.Ba, H.D.Sow, N.Kuakuvi.** Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique : expérience de la cohorte de l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar. *Med .Trop* 2003; 63: 513–520.

- [80]. **Hernigou P., Galacteros F., Bachir D., Goutalier D.** 164 epiphyseal necroses (hips, shoulders, knees) in 55 patients with sickle cell anemia. Characteristics, epidemiologic and etiopathogenic aspects. *Rev Rhum Mal osteoartic* 1989; 56:869–75.
- [81]. **Becker AM.** Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(12):2099–109.
- [82]. **Hatch FE, Culbertson JW, Diggs LW.** Nature of the renal concentrating defect in sickle cell disease. *J Clin Invest* 1967; 46(3):336–45.
- [83]. **McPherson Yee M, Jabbar SF, Osunkwo I, Clement L, Lane PA, Eckman JR, et al.** Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(11):2628–33.
- [84]. **Maud Gazenave, Bérengère Koehl, Dominique Nochy, Pierre– Louis Tharax, Vincent Andard** – Atteintes rénales au cours de la drépanocytose ; *Science Direct* (2014).
- [85]. **Powars DR, Elliott–Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM, et al.** Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med* 1991; 115(8):614–20.
- [86]. **Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC.** Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition.
- [87]. **Voskaridou E, Terpos E, Michail S, Hantzi E, Anagnostopoulos A, Margeli A, et al.** Early markers of renal dysfunction in patients with sickle cell/beta-thalassemia. *Kidney Int* 2006;69(11):2037–42.
- [88]. **Schubert TT.** Hepatobiliary system in sickle cell disease. *Gastroenterology*;1986;90:2013–21.
- [89]. **Al Salem AH, Qaisaruddin S., Al Dabbous I., Bhamidipati P., Abu Srair H. et al.** Cholelithiasis in children with sickle cell disease. *Pediatr Surg Int* 1996; 11:471–3.

[90]. **P.Acar***, **C.Maunoury****, **M de Montalembert***** et **Y.Dulac***. Anomalies de la perfusion myocardique dans la drépanocytose de l'enfant : étude par la tomoscintigraphie myocardique. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 96, no 5, mai 2003.

[91].**Derkay CS**, **Bray G**, **Milmoe GJ**, **Grundfast KM**. Adenotonsillectomy in children with sickle cell disease. South Med J 1991;84:205-826 ;

[92]. **LIONNET F**, **STANKOVIC K**, **GIROT R**. Drépanocytose de l'adulte.EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-006-D-16, 2009