PRISE EN CHARGE DE LA DREPANOCYTOSE CHEZ L'ENFANT EN AFRIQUE : EXPERIENCE DE LA COHORTE DE L'HOPITAL D'ENFANTS ALBERT ROYER DE DAKAR

I. DIAGNE, N.D.R. DIAGNE-GUEYE, H. SIGNATE-SY, B. CAMARA, PH. LOPEZ-SALL, A. DIACK-MBAYE, M. SARR, M. BA, H.D. SOW, N. KUAKUVI

Med Trop 2003 ; **63** : 513-520

RESUME • La prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs s'est nettement améliorée dans les pays développés au cours des dernières années, du fait d'une application rigoureuse de mesures préventives et curatives basées sur une connaissance de plus en plus précise des mécanismes physiopathologiques. Cependant, les patients vivant en Afrique ont peu bénéficié de ces avancées, en raison d'un déficit majeur en moyens matériels et humains qui contraste avec l'extrême fréquence de la maladie. A la lumière de notre expérience basée sur le suivi d'une cohorte ayant enregistré 556 enfants drépanocytaires au cours des 12 dernières années, nous avons analysé la problématique de la prise en charge des enfants drépanocytaires au Sénégal et en Afrique. Les principaux problèmes que nous avons identifiés sont ceux de la plupart des pays d'Afrique Noire. Il s'agit principalement du retard du diagnostic en l'absence d'un programme de dépistage néonatal systématique ; de la difficulté d'appliquer des mesures de prophylaxie anti-infectieuse efficaces du fait du coût élevé des vaccins recommandés, en dehors de ceux du Programme Elargi de Vaccination, et de la mauvaise compliance à l'antibioprophylaxie ; de l'insuffisance des conditions transfusionnelles rendant inapplicables les programmes transfusionnels au long cours lorsqu'ils sont indiqués. Par ailleurs, la prévalence élevée des parasitoses digestives et du paludisme justifient l'association aux mesures préventives habituelles d'un déparasitage systématique et d'une prophylaxie anti-palustre adaptée à chaque zone géographique. En outre, la fréquence d'une carence en fer associée impose la recherche de ses stigmates au cours des bilans biologiques de suivi, en vue d'un traitement adéquat. L'application correcte des mesures préventives et curatives adéquates et à large échelle dans le contexte africain passe par la prise en compte de la maladie drépanocytaire dans les politiques de santé, d'abord en l'inscrivant comme une priorité de Santé Publique.

MOTS-CLES • Drépanocytose - Afrique - enfant - transfusions - prophylaxie - complications.

MANAGEMENT OF CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE IN AFRICA: EXPERIENCE IN A PATIENT COHORT AT ALBERT ROYER CHILDREN'S HOSPITAL IN DAKAR, SENEGAL

ABSTRACT • Management of major sickle hemoglobinopathies in industrialized countries has improved significantly over the last few years thanks to strict application of the preventive and curative measures developed as a result of a better understanding of the underlying pathophysiological mechanisms. However patients in Africa have benefited little from progress in the field due to the lack of human and physical resources in sharp contrast with the high prevalence of the disease. The purpose of this study was to analyze problems involved in management of childhood sickle cell disease in Africa based on our experience in a cohort of 556 cases treated over a period of 12 years. The main problems were the same as those encountered in other black African nations, i.e., delayed diagnosis due to a lack of routine neonatal diagnostic screening, difficulty implementing anti-infectious prophylaxis due not only to the high cost of recommended vaccinations not covered by the Expanded Program on Immunization but also to poor compliance with antiobioprophylaxis, and insufficient transfusion facilities hindering application of long-term transfusion protocols when indicated. In addition the high prevalence of digestive-tract parasitosis and malaria raise the need to combine standard preventive measures with routine parasiticidal treatment and malarial prophylaxis adapted to each geographical area. The high frequency of associated iron deficiency requires systematic laboratory testing to identify and treat resulting manifestations during follow-up. An important prerequisite for widespread implementation of appropriate preventive and curative measures in Africa is recognition of sickle cell disease as a priority in public health care policy.

KEY WORDS • Sickle cell disease - Africa - Children – Transfusions - Prophylaxis - Complications.

La drépanocytose, hémoglobinopathie principalement retrouvée chez les sujets de race noire, est la maladie génétique la plus fréquente en Afrique, où elle constitue un véritable problème de santé publique. En effet, des taux de prévalence du trait drépanocytaire dans la population générale allant de 10 % au Sénégal (1) à 24 % au Bénin (2), voire 30 à 40 % en République Démocratique du Congo (3, 4) ont été rapportés. Les connaissances acquises au cours des trois

• *Travail de la Chaire de pédiatrie (I.D., Maître de conférence agrégé en pédiatrie ; N.D.R.D-G, Assistante Chef de clinique en pédiatrie ; H.S.S., Maître de conférence agrégé en pédiatrie ; B.C., Maître Assistant en pédiatrie ; Ph.L-S., Assistante en biochimie pharmaceutique ; A.D-M., Assistante Chef de clinique en pédiatrie ; M.S., M.B., H.D.S., N.K., Professeurs de pédiatrie), Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal.*

• *Correspondance : I. DIAGNE, Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar, BP : 25 755 Dakar - Fann • Fax : +221 825 80 05 • E-mail : ibdiagne@refer.sn •*

dernières décennies sur les mécanismes physiopathologiques et les modalités de prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs (homozygotie SS, doubles hétérozygoties composites SC et S-β thalassémie) ont nettement amélioré les conditions et l'espérance de vie des patients dans les pays où leur prise en charge est bien organisée (5, 6). En Afrique, l'extrême fréquence de la maladie, le déficit de moyens et d'organisation des structures sanitaires associé à l'insuffisance du personnel médical, expliquent pour l'essentiel l'importante morbidité et la létalité toujours élevée de la maladie drépanocytaire, notamment dans l'enfance. Toutefois, depuis quelques années, de nombreuses équipes s'emploient à mettre en place des conditions adéquates de prise en charge des malades.

Au Sénégal, un suivi régulier des patients drépanocytaires n'est organisé qu'à Dakar, notamment au Centre National de Transfusion Sanguine et à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer (Centre Hospitalo-Universitaire). Dans cette dernière structure, nous avons mis en place depuis Janvier 1991 un centre de suivi des enfants et adolescents porteurs de syndromes drépanocytaires majeurs. Nous rapportons ici les principales leçons que nous avons tirées de l'expérience de 12 années d'organisation de la prise en charge de la drépanocytose dans ce centre et des travaux de recherche que nous avons effectués sur certains aspects de la maladie (7-11). Nous évoquerons en particulier les aspects liés au diagnostic, au suivi, à la prise en charge des crises vaso-occlusives et des complications, ainsi qu'au pronostic de la maladie dans notre contexte.

LE DIAGNOSTIC

Au Sénégal, comme dans la plupart des pays d'Afrique, le dépistage néonatal de la drépanocytose n'est pas organisé. Ainsi, les patients suivis dans notre cohorte nous sont référés pour la plupart de la consultation générale de notre service et d'autres structures sanitaires. On comprend alors l'âge tardif du diagnostic de la maladie (Fig. 1). En effet l'âge médian au moment du diagnostic est de 3 ans chez les homozygotes et de 8 ans chez les hétérozygotes composites SC. Au Sénégal, il existe un véritable paradoxe entre la pratique courante du test d'Emmel (test de falciformation sur lame) au cours des bilans de grossesse et l'absence de dépistage systématique de la drépanocytose chez les enfants de mère ayant un test positif. Ce constat traduit l'absence de conseil génétique ou, plus simplement, d'information des parents à risque. L'absence de programme de dépistage néonatal explique les circonstances du diagnostic dominées par les crises vaso-occlusives ou hémolytiques et les complications. Chez nos patients, les principales manifestations révélatrices de la maladie sont représentées par les crises vaso-occlusives (67 %) notamment par le syndrome « pieds-mains » chez le nourrisson (Fig. 2), les infections (13 %) et l'anémie (8 %). Le diagnostic par dépistage systématique est rare (5 %) et concerne essentiellement des enfants de la fratrie de patients suivis.

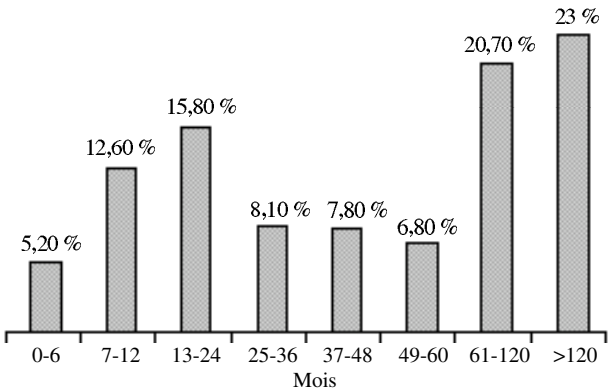

Figure 1 - Répartition selon l'âge au diagnostic de 556 cas de syndromes drépanocytaires majeurs suivis à Dakar (1991-2002).

Figure 2 - Syndrome pieds-mains chez un nourrisson drépanocytaire homozygote.

Le bilan paraclinique initial de tout patient inclus comporte au moins un hémogramme, un test d'Emmel et une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin chez l'enfant et ses parents s'ils sont disponibles pour, d'une part distinguer les cas d'hétérozygotie composite S-β thalassémie (rares dans notre contexte) des formes homozygotes SS, et d'autre part informer les parents du mode de transmission de la maladie drépanocytaire à leur enfant. En outre, le dosage de l'hémoglobine F (HbF) et l'identification du groupe sanguin sont réalisés chez tous les patients.

Il apparaît ainsi que la grande majorité des 556 patients que nous avons inclus présentent une forme homozygote SS (532 cas, 95,7 %), alors que les hétérozygoties composites SC (20 cas, 3,6 %), S-β thalassémie (4 cas, 0,7 %) sont plutôt rares. Chez les homozygotes, le taux d'HbF est en moyenne de 6,8 % chez les patients de plus de 3 ans. Cependant, 24 % de ces patients ont un taux d'HbF supérieur à 10 %.

LE SUIVI DES PATIENTS

Organisation du suivi

Dans notre structure, le principe du suivi des patients drépanocytaires repose sur une visite médicale systématique, au moins une fois par trimestre et lors des manifestations cri-

tiques ou d'éventuelles complications. A chaque visite, un interrogatoire et un examen clinique minutieux sont effectués à la recherche de signes évocateurs d'une complication de la maladie.

L'évaluation clinique a pour objectif de réduire la fréquence et le nombre des examens paracliniques systématiques au vu des moyens limités de notre structure, du coût de certaines explorations et des conditions socio-économiques assez faibles des parents (30 % de chômeurs, cultivateurs ou ouvriers non salariés, 47 % de salariés à revenus modestes).

En pratique l'hémogramme est réalisé à chaque visite trimestrielle si possible, ou en cas de manifestation critique. Ces hémogrammes permettent d'évaluer le taux hémoglobine (Hb) à l'état basal et de surveiller son évolution. Chez nos patients, le taux moyen d'Hb de base est de 8,3 ± 1,4 g/dL chez les homozygotes, et de 10,9 ± 1,9 g/dL chez les hétérozygotes composites SC. Une échographie abdominale systématique est prescrite annuellement chez les enfants âgés de 8 ans ou plus. Les autres examens sont demandés en fonction des signes cliniques d'orientation et des opportunités (possibilités des parents, explorations prises en charge par l'hôpital).

Mesures prophylactiques

Les mesures prophylactiques au cours du suivi de l'enfant reposent sur la prévention des crises vaso-occlusives ou hémolytiques et des complications (5, 6, 12).

L'information des parents sur l'hygiène de vie de l'enfant est fondamentale. Dans notre pratique, un entretien avec eux à l'inclusion du patient nous permet de les informer sur la nature de la maladie, ses principales conséquences cliniques et les facteurs favorisant leur survenue. Le faible taux d'instruction des populations au Sénégal (40 % des hommes et 30 % des femmes) rend particulièrement difficile cette information plutôt technique. Cependant, l'utilisation de termes simples et d'exemples tirés d'images de la vie quotidienne permet de faire passer l'essentiel du message, chez des parents particulièrement intéressés par l'explication de la maladie de leur enfant. Dans tous les cas, le médecin doit faire preuve de patience et considérer l'information et l'éducation des parents comme un processus continu, à consolider à chaque consultation, notamment en leur expliquant autant que possible la signification des signes qu'ils ont observés. Nous insistons en particulier sur la nécessité d'aérer le lieu de séjour de l'enfant. Pendant la saison froide, ils doivent éviter d'utiliser le fourneau malgache pour réchauffer les pièces fermées et l'enfant doit rester bien couvert. Pendant les saisons chaudes, l'attention de l'enfant doit autant que possible être détournée des jeux physiques et prolongés sous le soleil au profit d'autres occupations ludiques à l'ombre. Il doit boire fréquemment, y compris en amenant une gourde d'eau à l'école.

Par ailleurs, un certificat médical de dispense des épreuves d'éducation physique et sportive à l'école est établi pour tous les enfants scolarisés. En effet, si la pratique d'exercices physiques adaptés et contrôlés est bénéfique pour le jeune drépanocytaire, les conditions dans lesquelles se déroulent le sport à l'école (activités non individualisées, compétition, notation) sont inadéquates.

La prophylaxie anti-infectieuse est essentielle en milieu tropical. Elle doit concerner aussi bien les patients homozygotes que les hétérozygotes composites qui sont également sujets à une asplénie fonctionnelle (13) et au risque d'infections graves (14). En Afrique, les vaccins usuels contre la tuberculose, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la rougeole et la fièvre jaune, sont disponibles et gratuits dans le cadre du programme élargi de vaccination (PEV). Cependant, les vaccins particulièrement recommandés pour les patients drépanocytaires (hépatite B, *Haemophilus influenzae* b, typhique, et pneumococcique) sont coûteux et à la charge des parents dans la plupart des pays. En particulier les vaccins pneumococciques ne sont pas commercialisés dans de nombreux pays dont le Sénégal. Cependant, avec l'aide de l'Institut Pasteur, nous arrivons à commander quelques doses du vaccin polysacharidique (Pneumo 23®) au profit de nos patients. En fait, l'idéal est de disposer également du vaccin conjugué pour l'immunisation des nourrissons de moins de 2 ans. Ces diverses contraintes expliquent la très faible couverture vaccinale de nos patients pour les vaccins *Haemophilus influenzae* b (8,5 %), typhique (8,7 %) et pneumococcique (22,4 %). Quant au vaccin de l'hépatite B, il a été inclus dans le PEV depuis l'an 2000 grâce au Programme National de Lutte contre l'hépatite B.

Outre la vaccination, une antibioprophylaxie par la pénicilline orale est prescrite aux enfants de moins de 5 ans. Cependant, du fait de la prise très irrégulière de ce médicament et de la rareté des infections pneumococciques graves parmi les complications infectieuses que nous avons diagnostiquées (9), nous ne maintenons ce traitement que si une bonne compliance est observée.

En milieu tropical, d'autres mesures prophylactiques anti-infectieuses doivent être prises, notamment contre le paludisme et les parasitoses intestinales. En effet, même si le rôle protecteur de l'hémoglobine S contre les formes graves du paludisme est connu (15), la survenue d'un accès palustre chez le drépanocytaire constitue un facteur déclenchant des crises vaso-occlusives et risque d'aggraver l'hyperhémolyse. Une chimioprophylaxie par la chloroquine doit être appliquée dans les zones comme le Sénégal où ce médicament reste efficace. En pratique nous prescrivons cette chimioprophylaxie à la dose de 10 mg/kg/semaine en une prise pendant une période couvrant la saison pluvieuse au Sénégal (juillet à novembre).

En plus de la chimioprophylaxie anti-palustre, il faut promouvoir l'utilisation des moustiquaires imprégnées rendus disponibles dans la plupart des pays tropicaux par le programme de lutte contre le paludisme de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Quant à la prévention des parasitoses intestinales, elle est justifiée par l'extrême fréquence de ces pathologies chez les enfants. Au cours de deux études portant sur des nourrissons de 6 à 36 mois, non drépanocytaires, vivant dans les zones périurbaines de différentes villes du Sénégal, nous avions trouvé une prévalence de parasitoses intestinales de 45,8 % et de 46,0 % (16, 17). Ce contexte épidémiologique

nous a amené à préconiser chez nos patients, en dehors des conseils d'hygiène alimentaire, un déparasitage systématique par une cure d'anti-helmithique, tous les 3 mois chez les enfants de moins de 5 ans et tous les 6 mois pour les autres.

La prophylaxie anti-infectieuse doit être associée à la supplémentation en acide folique, particulièrement utile en Afrique (6) où l'alimentation n'apporte pas généralement suffisamment de folates. Nous la prescrivons à une dose de 5 mg/j, 15 jours par mois ; ce traitement peu coûteux est habituellement bien suivi. Cependant il faut en expliquer l'intérêt et les modalités aux parents pour éviter son abandon lorsque la maladie est peu symptomatique.

Si l'hémolyse chronique constitue en principe un facteur protecteur contre la carence martiale au cours de la drépanocytose (18), il n'est pas rare d'observer d'authentiques carences en fer chez des enfants drépanocytaires vivant dans les pays pauvres (19-21). Les études que nous avons menées dans ce domaine (11) ont montré les difficultés d'en faire le diagnostic par les paramètres biochimiques classiques du fait de l'interférence avec les syndromes inflammatoires fréquents (dont les crises vaso-occlusives) et avec l'hémolyse chronique. Nous avons estimé à 17 à 20 % la prévalence de la carence martiale chez les patients que nous suivons. Dans la pratique, nous prescrivons du fer à la dose de 3 à 5 mg/kg/j de fer métal pendant deux à trois mois chez tout enfant présentant une baisse de son taux d'Hb de base et du taux de réticulocytes, associée à une microcytose et une hypochromie d'apparition récente.

LE TRAITEMENT DES CRISES VASO-OCCLUSIVES

Au Sénégal, la plupart des patients drépanocytaires présentent un haplotype Sénégal habituellement associé à un taux d'hémoglobine F élevé et à une bonne tolérance relative de la maladie par rapport aux haplotypes Bénin et Bantou (22).

Dans notre cohorte, seuls 26 % des patients présentent plus de trois crises douloureuses de durée supérieure à 48 heures dans l'année. Les parents sont éduqués pour prendre en charge à domicile les crises vaso-occlusives d'intensité légère à modérée et de courte durée. Nous prescrivons dans ce sens du paracétamol associé ou non à la codéine et de l'ibuprofène. Par ailleurs, ils doivent appliquer les principes d'une hyperhydratation orale à base d'eau et de boissons sucrées, associée à des repas salés. Les crises mal contrôlées à domicile, les crises hyperalgiques ou associées à une complication (syndrome infectieux, aggravation de l'anémie) sont prises en charge à l'hôpital. Elles sont traitées selon la démarche habituellement préconisée, associant une hyperhydratation par voie veineuse et un traitement antalgique par paliers (12).

Dans la pratique les médicaments antalgiques que nous utilisons se limitent au paracétamol et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Nous n'avons recours à la morphine qu'exceptionnellement du fait des conditions aléatoires de son utilisation dans notre contexte (médicament rarement disponible, risque de détresse respiratoire, moyens de réanimation insuffisants). La durée d'hospitalisation pour une crise vaso-occlusive simple est réduite au minimum pour amoindrir les charges des parents et éviter à l'enfant le traumatisme des hospitalisations prolongées. Dans cette perspective, nous comptons créer les conditions d'une utilisation rationnelle des dérivés morphiniques par leur disponibilité à l'hôpital, la formation du personnel soignant à les manipuler et en apprenant aux patients à évaluer l'effet analgésique à l'aide d'échelles visuelles analogiques.

La durée et la fréquence élevées des crises vaso-occlusives, malgré l'application des mesures préventives et curatives habituelles, justifient le recours à l'hydroxyurée dont l'efficacité dans cette situation est largement démontrée. Cependant, du fait de la bonne tolérance relative de la maladie drépanocytaire chez nos patients, nous n'avons eu à poser cette indication que dans 2 cas, avec une réponse satisfaisante dès le premier mois d'utilisation chez les 2 patients.

LA PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

Les complications infectieuses

Les complications infectieuses restent la principale cause de mortalité chez l'enfant drépanocytaire (5, 23-25), même si elles apparaissent au second plan après les accidents vaso-occlusifs et anémiques dans la morbidité des patients en Afrique Centrale (26, 27). Si les localisations respiratoires sont les plus fréquentes (5, 28, 29), les méningites, septicémies et ostéomyélites font toute la gravité des infections. Dans notre expérience (9), *Streptococcus pneumoniae* est le principal germe responsable des méningites, alors que *Salmonella Typhi* et *Staphylococcus aureus* ont été les seuls germes isolés dans les septicémies et ostéomylites. Cependant *Haemophilus influenzae* est également un des germes les plus redoutés chez le nourrisson et le petit enfant (5, 25). La prise en charge de ces complications infectieuses doit être la plus précoce possible et le spectre des antibiotiques utilisés en première intention doit couvrir le pneumocoque, l'Haemophilus, les salmonelles et le staphylocoque. Ainsi, les céphalosporines de 2e et 3e générations ont toute leur place dans ce contexte. L'utilisation initiale d'antibiotiques moins onéreux, mais d'efficacité moins sûre, n'est pas nécessairement avantageuse. Dans le cas particulier des ostéomyélites, la tendance à la diffusion rapide des lésions et à la chronicité justifie un traitement rigoureux en collaboration avec les équipes de chirurgie infantile et d'orthopédie.

Les infections virales post-transfusionnelles sont une des complications infectieuses de la maladie drépanocytaire. Leur prévention repose sur une utilisation rationnelle de la transfusion, mais surtout sur le dépistage systématique de l'infection à VIH et des hépatites B et C chez les donneurs de sang. Au Sénégal, l'hépatite B est endémique alors que la séroprévalence du VIH est relativement faible (1 à 2 % dans la population générale). Le dépistage systématique du virus de l'hépatite B a toujours été réalisé sur les dons de sang, celui du VIH est effectué depuis 15 ans, alors que la sérologie de l'hépatite C n'est instituée que depuis 2 ans. Chez nos patients, l'étude de la séroprévalence du VIH et de l'antigène HBs n'avait montré aucun cas d'infection à VIH, alors que

le portage de l'antigène HBs était de 6 % chez les transfusés, contre 7,7 % chez les autres (9). La séroprévalence de l'hépatite C n'a pas été étudiée.

L'anémie aiguë

Sur un fond d'hémolyse chronique, l'évolution des syndromes drépanocytaires majeurs peut être émaillée d'épisodes d'anémie aiguë dont les principaux mécanismes sont l'hyper-hémolyse, la séquestration splénique ou hépatique et l'érythroblastopénie aiguë transitoire.

Les épisodes d'accidents hémolytiques peuvent survenir à tout âge. Ils sont souvent associés à un processus infectieux, en particulier le paludisme en Afrique. Le traitement de l'hyper-hémolyse aiguë consiste en une transfusion simple de culot globulaire ou, à défaut, de sang total, éventuellement répétée (Encadré 1).

Les crises de séquestration splénique sont l'apanage du nourrisson et du petit enfant. Leur fréquence maximale se situe entre l'âge 3 mois et l'âge de 5 ans. Leur évolution rapidement fatale, justifie une prise en charge immédiate et vigoureuse basée sur la transfusion sanguine en extrême urgence (Encadré 1). Le risque de récidive amène à envisager une splénectomie d'emblée, sinon de mettre en route un programme transfusionnel (une transfusion toutes les trois semaines). Dans le contexte africain, il semble plus sage de réaliser la splénectomie d'emblée, d'autant plus que la gestion de la crise de séquestration splénique peut s'avérer aléatoire et que l'ablation de la rate ne semble pas majorer les risques infectieux chez l'enfant drépanocytaire (30). Chez nos patients, nous n'avons observé qu'un cas de séquestration splénique chez un nourrisson de deux ans et un cas de séquestration hépatique chez un enfant de cinq ans. L'évolution a été favorable dans le premier cas et rapidement fatale dans le second, malgré la transfusion. L'apparente rareté de cette complication dans notre cohorte pourrait être liée à l'âge tardif du diagnostic de la drépanocytose. En effet, en l'absence de dépistage néonatal, il est probable que les nourrissons présentant ce type de complication soient décédés avant le diagnostic de la drépanocytose.

Quant à l'érythroblastopénie aiguë transitoire, elle survient classiquement au décours d'une infection rhinopharyngée et le parvovirus B19 en est l'étiologie classique (18). Son diagnostic est posé devant une aggravation rapide de l'anémie, sans majoration de l'ictère ni augmentation de volume de la rate, associée à une réticulocytose faible, voire nulle. Dans l'attente de la reprise de l'érythropoïèse, une transfusion sanguine est souvent nécessaire. Son indication tient compte de l'importance de la baisse du taux d'hémoglobine de base et de la tolérance clinique de l'anémie (Encadré 1). Chez les 556 enfants que nous avons suivis, nous n'avons diagnostiqué qu'un seul cas d'érythroblastopénie aiguë ayant nécessité une transfusion simple. L'évolution a été favorable après transfusion de culot globulaire.

L'anémie aiguë, quelle que soit son étiologie, représente le principal motif de transfusion en Afrique. Sa fréquence est fonction de la tolérance de la maladie, elle-même liée à l'haplotype (31, 32). Au Sénégal, aussi bien dans notre cohorte (8) que dans celle suivie au Centre National de Transfusion Sanguine (33), seuls 30 % des patients homozygotes ont des antécédents transfusionnels. Par contre en Afrique Centrale où prédomine l'haplotype Bantou, associé à une moins bonne tolérance par rapport à l'haplotype Sénégal, 70 à 80 % des patients sont transfusés (26, 27).

Encadré 1
Transfusion chez l'enfant drépanocytaire

Transfusion simple

- Indications : anémie avec signes de mauvaise tolérance clinique ou taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl (séquestration splénique ou hépatique, érythroblastopénie aiguë, hyperhémolyse aiguë), préparation à l'anesthésie générale (chirurgie)
- Objectifs : ramener le taux d'hémoglobine à sa valeur de base (érythroblastopénie, séquestration hépatique ou splénique, hyperhémolyse aiguë) ou obtenir un taux d'hémoglobine S de 60 % (anesthésie générale).
- Modalités: transfuser 3 ml/kg de culot globulaire ou 6 ml/kg de sang total pour obtenir un gain de 1 g/dl d'hémoglobine.

Echange transfusionnel

- Indications: syndrome thoracique aigu, priapisme aigu, chirurgie lourde
- Objectifs: obtenir un taux d'hémoglobine S de 40 %
- Modalités: soustraire 45 ml/kg de sang du patient et transfuser 30 ml/kg de culot globulaire en 3 étapes :
  - 1e étape: soustraire 10 ml/kg du sang du patient et perfuser simultanément 10 ml/kg de sérum.
  - 2e étape: soustraire 35 ml/kg de sang du patient et transfuser simultanément 35 ml/kg de culot globulaire.
  - 3e étape: réajuster l'hématocrite à 45 % par un perfusion de sérum physiologique.

Les accidents vaso-occlusifs graves

Les accidents vaso-occlusifs graves représentent le 3ème groupe de complications aiguës à côté des infections et de l'anémie aiguë. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), le syndrome thoracique aigu et le priapisme en sont les manifestations les plus typiques et les plus fréquentes au cours des syndromes drépanocytaires majeurs.

Les AVC cliniquement symptomatiques sont observés chez 4 à 7 % des syndromes drépanocytaires majeurs en France et aux Etats-Unis (34, 35, 36). En Afrique Centrale, des prévalences de 0,8 % et 2,4 % avaient été rapportées chez des enfants drépanocytaires suivis respectivement à Libreville (26) et au Zaïre (27). Dans notre cohorte, nous avons observé 7 cas d'AVC chez des patients tous homozygotes, représentant 1,5 % des 461 cas de syndromes drépanocytaires majeurs et 1,6 % des 438 homozygotes suivis au moment de l'étude (10). Ils étaient âgés de 4 à 8 ans 1/2 (médiane: 6 ans 1/2) à la survenue du premier épisode d'AVC. Les AVC, le plus souvent de nature ischémique, sont classiquement révélés par une hémiplégie flasque, proportionnelle, accompagnée parfois de convulsions ou de troubles de la conscience. Leur évolution se caractérise par la persistance d'importantes séquelles motrices, mais surtout par la survenue fréquente de récidives (34, 36). L'un de nos patients a présenté une récidive 12 mois après l'AVC initial et un autre, 2 récidives avec des intervalles de 20 et 60 mois entre les épisodes. Sur le plan thérapeutique, la mise en route d'un programme transfusionnel à vie est la seule méthode de prévention des récidives dont l'efficacité

est unanimement reconnue (Encadré 1). Elle doit être instituée dès le premier accident selon les auteurs américains (36, 37) ou à la survenue de la première récidive pour les auteurs français (34, 35). En Afrique l'application de cette mesure thérapeutique pose trois types de problèmes liés aux conditions matérielles insuffisantes :

- le risque d'allo-immunisation et d'impasse transfusionnelle à court ou moyen terme, le phénotypage systématique du sang des donneurs étant généralement limité aux groupe ABO et rhésus D ;
- le risque d'infection virale post-transfusionnelle qui reste réel malgré le dépistage systématique chez les donneurs (38, 39) ;
- le risque d'hémosidérose étant donné que le traitement chélateur du fer, alors indispensable, est onéreux et n'est pas disponible dans la plupart des pays.

Du fait de ces différentes contraintes, nous avons pensé plus sage de ne pas initier de programme transfusionnel chez nos patients. Le traitement par l'hydroxyurée semble être une alternative (40), cependant, dans l'attente de la confirmation de son intérêt, nous ne l'avons pas encore appliqué.

Le syndrome thoracique aigu (STA) constitue une importante cause de décès chez les patients drépanocytaires. Nous ne l'avons observé dans sa sémiologie complète (douleurs thoraciques, dyspnée, signes radiologiques pulmonaires) que chez 3 de nos malades. Il est probable qu'un certain nombre de cas de STA, moins typiques, soient confondus avec des infections respiratoires aiguës basses (pneumonies, broncho-pneumonies). Le traitement du STA nécessite, en plus de l'oxygénothérapie, l'hydratation et le traitement antalgique, un échange transfusionnel (12) ou, à défaut, une transfusion simple.

Quant au priapisme, il concerne surtout l'adolescent et l'adulte (41), mais s'observe également chez l'enfant. Le priapisme aigu (durée supérieure à 3 heures) nécessite une ponction lavage des corps caverneux en urgence pour éviter les séquelles fonctionnelles définitives (12). Il est presque toujours précédé d'épisodes de priapisme intermittent non déclarés, spontanément résolutifs. Gbadoe *et Coll* (42) ont montré l'efficacité des alpha-stimulants (étiléfrine) chez des enfants drépanocytaires togolais, aussi bien dans le priapisme intermittent que dans le priapisme aigu pris en charge précocement. Dans notre cohorte nous avons observé 7 cas de priapisme prolongé chez des enfants âgés de 7 à 10 ans. Dans les 6 cas les patients ont été vus en urologie en première intention et ont subi une ponction lavage des corps caverneux. Dans un cas reçu initialement dans notre service, le priapisme a régressé en 4 heures sous hydratation, alors que l'intervention urologique était préparée. Dans tous les cas, l'interrogatoire avait retrouvé des antécédents de priapisme intermittent, d'où la nécessité d'informer les parents sur cette complication.

Les complications chroniques

Les complications chroniques de la drépanocytose 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. Les atteintes les plus fréquemment observées dans l'enfance sont la lithiase biliaire, l'ostéonécrose de la hanche, la rétinopathie et l'ulcère de jambe.

La lithiase biliaire est souvent asymptomatique et doit être recherchée par l'échographie, au moins une fois par an dès l'âge de 5 ans. Nous en avons estimé la prévalence à 9,4 % chez nos patients homozygotes(7). Sur le plan thérapeutique, les auteurs jamaïcains (6) et nigérians (43) préconisent l'abstention et la surveillance du fait du caractère longtemps asymptomatique des calculs, alors qu'en Europe et aux USA la cholécystectomie systématique est recommandée (12, 44, 45) afin d'éviter les complications aiguës nécessitant un traitement en urgence et aux résultats incertains. Dans notre cohorte, le premier décès que nous avons enregistré était secondaire à une cholangite sur lithiase biliaire chez une patiente âgée de 8 ans. Cette expérience nous a amenés à adopter une attitude interventionniste. Ainsi, une cholécystectomie « à froid » a été réalisée chez 11 patients présentant une lithiase biliaire. La pièce opératoire montre parfois un nombre impressionnant de calculs pigmentaires en l'absence de manifestations cliniques attribuables à la lithiase (Fig. 3). La cholécystectomie par cœlioscopie est la méthode de choix, mais la laparotomie reste indiquée en cas de complication de la lithiase biliaire ou en l'absence d'une expérience avérée de la cœlioscopie. Chez nos patients, la cœlioscopie a été utilisée dans 8 cas et la laparotomie dans les 3 autres cas. La durée d'hospitalisation était de 4 à 6 jours avec la première méthode et de 6 à 8 jours avec la deuxième. Les suites opératoires étaient simples quelle que soit la technique avec cependant un bénéfice esthétique évident avec la cœlioscopie.

Comme la lithiase biliaire, la rétinopathie est longtemps asymptomatique et doit être recherchée systématiquement chez les patients drépanocytaires. Elle apparaît généralement à l'adolescence et survient plus précocement chez les sujets SC que chez les homozygotes (12). Le diagnostic repose sur la pratique d'une angiographie de la rétine. Nous avons réalisé cet examen chez 24 de nos patients (21 SS et 3 SC) âgés de 6 à 20 ans (médiane : 13 ans). Une rétinopathie proliférative était présente chez les 3 patients SC (âgés de 9 ans 1/2, 11 ans et 13 ans) et chez 9 patients homozy-

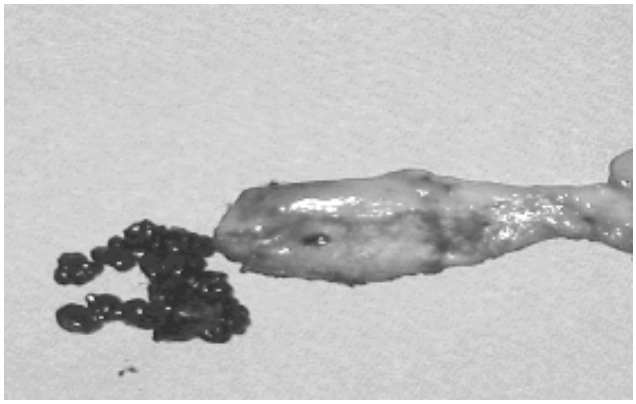

Figure 3 - Calculs biliaires sur une pièce de cholécystectomie chez un enfant drépanocytaire homozygote âgé de 10 ans.

gotes, tous âgés de plus de 13 ans. La prise en charge de la rétinopathie consiste à réaliser une photocoagulation au laser dès le stade de prolifération capillaire (stade III) afin de prévenir les hémorragies de la vitrée (stade IV) et le décollement de la rétine (stade V). Toutefois, la rareté d'un déficit visuel, le coût élevé et les risques de complications du traitement au laser imposent la prudence dans les indications (6). Chez nos malades, la rétinopathie était au stade I ou II dans 10 cas et au stade III chez un patient SC âgé de 13 ans. Aucun traitement au laser n'a encore été effectué.

En ce qui concerne l'ostéonécrose de hanche, nous n'en avons observé que 7 cas sur les 556 patients actuellement suivis. Ils sont tous homozygotes et étaient âgés de plus de 12 ans à l'apparition de cette complication. Le traitement a consisté en une simple mise en décharge et une surveillance par l'équipe d'orthopédie en vue d'une éventuelle cure chirurgicale.

Quant à l'ulcère de jambe, il est favorisé par un taux d'hémoglobine de base et un taux d'hémoglobine F bas (46), ce qui pourrait expliquer sa relative rareté chez nos patients. En effet, nous n'en avons observé que 2 cas chez des garçons homozygotes âgés de 14 et 17 ans. Le traitement a consisté à pratiquer des pansements protecteurs qui ont permis d'obtenir une cicatrisation, mais une récidive est apparue après un délai d'un an dans les 2 cas. D'après l'expérience jamaïcaine les récidives surviennent dans 90 % des cas dans les 2 ans, même après une greffe cutanée (6).

LA MORTALITE

Au cours des 12 années, nous avons enregistré 30 décès parmi les 536 patients suivis, soit un taux de létalité de 5,6 %. Ce taux est largement au dessus de celui de 0,8 % décrit en région parisienne (24). Les infections constituent la première cause de décès identifiée (11/30, soit 36,7 %), suivie de l'anémie aiguë (6/30, soit 20,0 %). Cependant l'interrogatoire des parents de 9 patients (30,0 %) décédés à domicile ou au cours du transfert à l'hôpital, révèle une notion de syndrome infectieux. Le rôle prépondérant des causes infectieuses dans la létalité de la drépanocytose chez l'enfant est constamment rapporté, aussi bien dans les séries africaines (23) ou européennes (24) qu'américaines (25).

PERSPECTIVES

La revue des principaux aspects de la drépanocytose dans notre contexte nous a permis de mettre en évidence les particularités et les difficultés de la prise en charge de la maladie en Afrique. Il apparaît ainsi que l'amélioration de la morbidité et de la mortalité liées à la drépanocytose dans notre contexte passe par la réalisation des conditions suivantes :

- l'information et la sensibilisation des populations sur la maladie ;
- l'organisation d'activités de conseil génétique ;
- la mise en place d'un programme de dépistage néonatal ciblé, basé sur la pratique systématique du test d'Emmel chez les femmes enceintes et de l'isoélectrofocalisation de l'hémoglobine chez les nouveau-nés de mère ayant un test positif ;
- la création de centres de prise en charge des patients drépanocytaires, accessibles, permettant un suivi précoce et approprié des cas dépistés ;
- la mise en place de conditions adéquates de prise en charge de la douleur (disponibilité de dérivés morphiniques) et des complications de la maladie (échange transfusionnel, programme transfusionnel, traitement de la surcharge en fer) ;
- l'information des enseignants pour une gestion appropriée des problèmes liés à la drépanocytose à l'école (activité sportive adaptée, prévention et prise en charge initiale des crises douloureuses).

La réalisation de ces conditions nécessite un engagement des pouvoirs publics, des associations de lutte contre la drépanocytose et du personnel de santé. L'adhésion des médecins et des associations actuellement engagés dans la prise en charge de la drépanocytose au Sénégal, à des réseaux internationaux comme le Réseau Francophone de Lutte contre la Drépanocytose, participe de cette dynamique.

CONCLUSION

En dépit des efforts réalisés par de nombreuses équipes médicales pour améliorer la prise en charge des patients drépanocytaires, l'impact des connaissances acquises dans ce domaine sur la vie des malades reste faible en Afrique. Les conditions de suivi des malades recommandent beaucoup de sagesse et de lucidité dans l'application de certaines recommandations thérapeutiques difficilement applicables dans notre contexte. Il faut à chaque instant avoir en perspective les éventuelles complications du traitement. Il apparaît clairement que l'application de mesures préventives et curatives efficaces et sur une large échelle passe par l'inscription de la drépanocytose comme priorité en Santé Publique, notamment en Afrique Noire.

REFERENCES

1 - KETE CV - Dépistage néonatal de la drépanocytose par la méthode d'iso-électrofocalisation de l'hémoglobine (cas de 518 nouveau-nés au Centre Hospitalier Municipal Abass Ndao de Dakar). Thèse de Pharmacie - Université Cheikh Anta Diop, Dakar, 1998.

2 - ZOHOUN SI - La drépanocytose au Bénin. *Bull Eur Physiol Pathol Respir* 1983 ; **19** : 381-383.

3 - VANDEPITTE J., STIJNS J - Les hémoglobinopathies au Congo (Léopoldville) et au Rwanda - Burundi. *Ann Soc Belg Med Trop* 1963 ; **43** : 271-281.

4 - MORENO JL, BARIBWIRA C - Epidémiologie de la drépanocytose en période néonatale à Bujumbura (Burundi). *Ann Pediatr* 1994 ; **41** : 215-218.

5 - LEE A, THOMAS P, CUPIDORE L *et Coll* - Improved survival in homozygous sickle cell disease : lessons from a cohort study. *BMJ* 1995 ; **311** : 1600-1602.

6 - SERJEANT GR - The role of preventive medicine in sickle-cell disease. *J R Coll Physicians Lond* 1996 ; **30** : 37-41.

7 - DIAGNE I, BADIANE M, MOREIRA C *et Coll* - Lithiase biliaire et drépanocytose homozygote en pédiatrie à Dakar (Sénégal). *Arch Pediatr* 1999 ; **6** : 1286-1292.

8 - DIAGNE I., NDIAYE O., MOREIRA C *et Coll* - Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar. *Arch Pediatr* 2000 ; **7** : 16-24.

9 - DIAGNE I, LIMA SOARES GMM, GUEYE A *et Coll* - Infections chez l'enfant et l'adolescent drépanocytaire sénégalais : aspects épidémiologiques. *Dakar Med* 2000 ; **45** : 55-58.

10 - DIAGNE I, DIAGNE-GUEYE NDR, FALL L *et Coll* - Manifestations encéphaliques aiguës chez l'enfant drépanocytaire sénégalais. *Dakar Med* 2001 ; **47** : 116-120.

11 - SALL-LOPEZ P., DIAGNE I., CISSE A *et Coll* - Limites des paramètres de routine dans le diagnostic de carence martiale au cours de la drépanocytose homozygote. *Eurobiologiste* 2002 ; **260** : 29-34.

12 - BACHIR D., BEAUVAIS P - Prise en charge des patients drépanocytaires. *Rev Prat* 1992 ; **42** : 1900-1907.

13 - LANE PA, O'CONNELL JL, LEAR JL *et Coll* - Functional asplenia in hemoglobin SC disease. *Blood* 1995 ; **85** : 2238-2244.

14 - FREEMAN D, LUDDY RE, SCHWARTZ AD - Infection in major sickle hemoglobinopathies : should management strategies change ? *Md Med J* 1993 ; **42** : 1001-1010.

15 - MICHEL R, CARNAVALE P, BOSSENO MF *et Coll* - Le paludisme à *Plasmodium falciparum* et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo : prévalence du paludisme et du trait drépanocytaire en milieu scolaire brazzavillois. *Med Trop* 1981 ; **41** : 403-412.

16 - DIAGNE I, DIOUF S, MOREIRA C *et Coll* - Anémie et retard de récupération nutritionnelle chez l'enfant malnutri à Dakar. *Ann Pediatr* 1999 ; **46** : 635-641.

17 - DIOUF S., DIAGNE I., MOREIRA C *et Coll* - Traitement intégré de la carence martiale, de l'avitaminose A et des parasitoses intestinales : impact sur la croissance des enfants sénégalais. *Arch Pediatr* 2002 ; **9** : 102-103.

18 - SERJEANT GR, SERJEANT BE - Management of sickle cell disease : lessons from the Jamaican cohort study. *Blood Rev* 1993 ; **7** : 137-145.

19 - NAGARAJ RAO J, SUR AM - Iron deficiency in sickle cell disease. *Acta Paediatr Scand* 1980 ; **69** : 337-340.

20 - JEYAKUMAR LH, AKPANYUNG EO, AKINYEMI AA, EMEROLE GO - An investigation into the iron status of children with sickle cell disease in Western Nigeria. *J Trop Pediatr* 1987 ; **33** : 326-328.

21 - DAS PK, SARANGI A, SATAPATHY M, PALIT SK - Iron in sickle cell disease. *J Assoc Physicians India* 1990 ; **38** : 847-849.

22 - PAGNIER J, MEARS JG, DUNDA-BELKHODJA O *et Coll* - Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; **81** : 1171-1173

23 - ATHALE UH, CHINTU C - Clinical analysis of mortality in hospitalised Zambian children with sickle-cell anaemia. *East Afr Med J* 1994 ; **71** : 388-391.

24 - THOMAS C, LEMERLE S, BERNAUDIN F *et Coll* - Etude de la mortalité pédiatrique en Ile-de-France de 1985 à 1992. *Arch Pediatr* 1996 ; **3** : 445-451.

25 - GILL FM, SLEEPER LA, WEINER SJ *et Coll* - Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative study of sickle cell disease. *Blood* 1995 ; **86** : 776-783.

26 - THUILLIEZ V, DITSAMBOU V, MBA JR *et Coll* - Aspects actuels de la drépanocytose chez l'enfant au Gabon. *Arch Pediatr* 1996 ; **3** : 668-674.

27 - TSHILOLO L, MUKENDI R, GIROT R - La drépanocytose dans le Sud du Zaïre. Etude de deux séries de 251 et 340 malades suivis entre 1988 et 1992. *Arch Pediatr* 1996 ; **3** : 104-111.

28 - OREGA M, SORO-KONE M, ANGAMAN D *et Coll* - Drépanocytose et infection chez l'enfant ivoirien. *Afr Med* 1992 ; **31** : 58-62.

29 - KOKO J., KANI F., REYMOND-YENI A *et Coll* - Infections bactériennes chez l'enfant drépanocytaire à Libreville. *Arch Pediatr* 1999 ; **6** : 1131-2.

30 - WRIGHT JG, HAMBLETON IR, THOMAS PW *et Coll* - Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1999 ; **134** : 304-309.

31 - LABIE D, ELION J - La drépanocytose : modèle de la variabilité d'expression d'une maladie monogénique. *Arch Pediatr* 1996 ; **3** : 101-103.

32 - NAGEL RL, RAO SK, DUNDA-BELKHODJA O *et Coll* - The hematologic characteristics of sickle cell anemia bearing the Bantu haplotype : the relationship between Gγ and HbF level. *Blood* 1987 ; **69** : 1026-1030.

33 - DIOP S, THIAM D, CISSÉ M *et Coll* - New results in clinical severity of homozygous sickle cell anemia in Dakar, Senegal. *Hematol Cell Ther* 1999 ; **41** : 217-221.

34 - DE MONTALEMBERT M, BEAUVAIS P, BACHIR D *et Coll* - Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. Risk factors and blood transfusion influence. *Eur J Pediatr* 1993 ; **152** : 201-204.

35 - BERNAUDIN F, VERLHAC S, FREARD F *et Coll* - Multicenter prospective study of children with sickle cell disease : radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol* 2000 ; **15** : 333-343.

36 - MILLER ST, JENSEN D, RAO SP - Less intensive long term transfusion therapy for sickle cell anemia and cerebrovascular accident. *J Pediatr* 1992 ; **120** : 54-57.

37 - WAYNE AS, KEVY SV, NATHAN DG - Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993 ; **81** : 1109-1123.

38 - KEROUEDAN D, BONTEZ W, BONDURAND A *et Coll* - Réflexions sur la transfusion sanguine en Afrique au temps de l'épidémie de sida. Etat des lieux et perspectives en Côte d'Ivoire. *Cahiers Sante* 1994 ; **4** : 37-42.

39 - DE MONTALEMBERT M - Infections virales post-transfusionnelles chez les patients atteints de maladies de l'hémoglobine. *Transfus Clin Biol* 1994 ; **1** : 23-26.

40 - WARE RE, ZIMMERMAN SA, SCHULTZ WH - Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999 ; **94** : 3022-3026.

41 - ADEYOJU AB, OLUJOHUNGBE AB, MORRIS J *et Coll* - Priapism in sickle cell disease, incidence, risk factors and complications. An international multicenter study. *BJU Int* 2002 ; **90** : 898-902.

42 - GBADOE AD, KOFFI KS, AKAKPO-MAXWELL O *et Coll* - Prise en charge du priapisme drépanocytaire par les alpha stimulants. *Cahiers Sante* 2002 ; **12** : 343-347.

43 - DUROSINMI MA, OGUNSEYINDE AO, OLATUNJI PO, ESAN GJ - Prevalence of cholelithiasis in Nigerians with sickle cell disease. *Afr J Med Sci* 1989 ; **18** : 223-227.

44 - WARE RE, SCHULTZ WH, FILSTON HC, KINNEY TR - Diagnosis and management of common bile duct stones in patients with sickle cell sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr Surg* 1992 ; **27** : 572-575.

45 - RUDOLPH R, WILLIAMS JS - Cholecystectomy in patients with sickle cell disease : experience at a regional hospital in southeast Georgia. *J Natl Med Assoc* 1992 ; **84** : 692-696.

46 - KOSHY M, ENTSUAH R, KORANDA A *et Coll* - Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989 ; **74** : 1403-1408.