

## **LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES**

<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>AVO</b>	Accident Vaso - Occlusif
<b>CHNEAR</b>	Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer
<b>CNTS</b>	Centre National de Transfusion Sanguine
<b>CVO</b>	Crise Vaso-Occlusive
<b>HbA</b>	Hémoglobine A
<b>HbF</b>	Hémoglobine F
<b>Hib</b>	Haemophilus influenzae b
<b>HR</b>	Hazard Risque
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance
<b>KM</b>	Kaplan - Meier
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PEV</b>	Programme Elargi de Vaccination
<b>SDM</b>	Syndrome Drépanocytaire Majeur
<b>STA</b>	Syndrome Thoracique Aigu

## LISTE DES TABLEAUX

	<b>Pages</b>	
<b><u>TABLEAU N°I</u></b>	Répartition des patients en fonction de leur ethnie	<b>27</b>
<b><u>TABLEAU N°II</u></b>	Répartition des patients en fonction de l'âge au moment du diagnostic de la maladie et de l'âge du début de suivi	<b>27</b>
<b><u>TABLEAU N° III</u></b>	Répartition des 1634 patients en fonction du nombre de crises vaso-occlusives	<b>28</b>
<b><u>TABLEAU N°IV</u></b>	Répartition des patients en fonction d type d'hémoglobinopathie, du taux d'hémoglobine de base et du taux d'hémoglobine fœtal	<b>29</b>
<b><u>TABLEAU N°V</u></b>	Résultats du test de log-rank appliqué à l'ensemble des variables	<b>35</b>
<b><u>TABLEAU N°VI</u></b>	liste des variables retenus pour le modèle complet	<b>37</b>
<b><u>TABLEAU N°VII</u></b>	Résultats du modèle de Cox ajusté	<b>37</b>
<b><u>TABLEAU N°VIII</u></b>	Résultats du test des résidus sur le modèle complet	<b>39</b>
<b><u>TABLEAU N° IX</u></b>	Résultats du modèle final	<b>41</b>

## LISTE DES FIGURES

	Pages
<b><u>FIGURE N°1</u></b>	19
<b><u>FIGURE N°2</u></b>	28
<b><u>FIGURE N°3</u></b>	30
<b><u>FIGURE N°4</u></b>	30
<b><u>FIGURE N°5</u></b>	31
<b><u>FIGURE N°6</u></b>	32
<b><u>FIGURE N°7</u></b>	33
<b><u>FIGURE N°8</u></b>	34
<b><u>FIGURE N°9</u></b>	40

## LISTE DES ANNEXES

	<b>Pages</b>
<b><u>ANNEXE N°1</u></b>	<b>60</b>
<b><u>ANNEXE N°2</u></b>	<b>62</b>
<b><u>ANNEXE N°3</u></b>	<b>63</b>
<b><u>ANNEXE N°4</u></b>	<b>64</b>
<b><u>ANNEXE N°5</u></b>	<b>64</b>
<b><u>ANNEXE N°6</u></b>	<b>65</b>
<b><u>ANNEXE N°7</u></b>	<b>65</b>
<b><u>ANNEXE N°8</u></b>	<b>66</b>
<b><u>ANNEXE N°9</u></b>	<b>66</b>
<b><u>ANNEXE N°10</u></b>	<b>67</b>
<b><u>ANNEXE N°11</u></b>	<b>68</b>

# SOMMAIRE

	Pages
<b>ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b>	
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	
<b>LISTE DES FIGURES</b>	
<b>LISTE DES ANNEXES</b>	
<b>SOMMAIRE</b>	
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>I. PROBLEMATIQUE.....</b>	<b>3</b>
1. Exposé du problème.....	3
2. Cadre conceptuel.....	18
3. Questions de recherche.....	20
4. But de l'étude.....	20
5. Objectifs de l'étude.....	20
<b>II. CADRE D'ETUDE.....</b>	<b>20</b>
<b>III. METHODOLOGIE.....</b>	<b>22</b>
<b>IV. RESULTATS.....</b>	<b>26</b>
1. Profil de la population étudiée.....	26
2. Résultats de l'analyse.....	32
<b>V. DISCUSSIONS.....</b>	<b>42</b>
1. Profil de la population étudiée.....	42
2. Données relatives à la létalité.....	43
3. Facteurs pronostiques de décès.....	44
<b>VI. RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>49</b>
<b>VII. CONCLUSION.....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>52</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>59</b>

## INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine. Cette maladie génétique, la plus fréquente dans le monde, retrouvée dans tous les continents, se transmet selon le mode autosomique récessif (1–5).

Les taux de prévalence les plus élevés sont observés en Afrique Noire (10 à 40 % de porteurs du gène selon les pays) et aux Caraïbes (1–4,6,7).

L'histoire naturelle de la maladie drépanocytaire est marquée par la survenue très précocement dans la vie de complications aiguës (responsables d'une mortalité de 50% en Afrique au sud du Sahara des enfants malades avant l'âge de 5 ans), et de complications chroniques touchant certains organes tels que l'œil, le rein, le cœur, les hanches, etc. (3,8–14).

La mise en œuvre d' interventions simples à moindre coût (le dépistage néonatal et la prise en charge précoce et adéquate des cas) ont permis de réduire la mortalité et d'augmenter ainsi de façon significative l'espérance de vie des patients (1,11,15–18) ; avec un taux de survie à 94% à 18 ans aux Etats Unis d'Amérique (3,19–21) et à 99% à 20 ans au Royaume Uni (22). Cependant en Afrique, en dépit d'une amélioration de la prise en charge la mortalité reste toujours élevée avec 1,9 personnes-années dans une cohorte suivie entre 2004 et 2009 en Tanzanie (7,3 personnes-année en dessous de 5 ans) (13). En Zambie, une létalité de 6,61% a été observée dans la cohorte entre 1987 et 1989 avec cependant un taux de survie de 54,84% dans la tranche d'âge comprise entre 1 et 5 ans (23). Dans une série observée entre 1997 et 2002 au Burkina Faso, une létalité de de 8,7% a été observée principalement chez les enfants âgés entre 0 et 5 ans (24).

Nos recherches ne nous ont pas permis de trouver une étude de survie menée en Afrique Noire.

Une meilleure connaissance de la maladie a permis d'améliorer la prise en charge et le suivi des patients rendant meilleur le pronostic de cette maladie surtout chez l'enfant (1,9,13,15,20,26–30). Ainsi, il a été noté une mortalité réduite de 3 à 0,13 par année d'observation aux USA et au Royaume Uni (22,29,30) .

Le pronostic de la maladie drépanocytaire dépend de facteurs génétiques, cliniques et paracliniques mais aussi des conditions socioéconomiques et environnementales (14,20,26,31–35).

Le Sénégal fait partie de la zone inter-tropicale d'Afrique dont les populations sont à très haut risque d'atteinte de la maladie drépanocytaire (un nouveau-né sur 100). Environ 10% de la population du Sénégal est porteur du trait drépanocytaire (36).

Malgré la bonne prise en charge du drépanocytaire dans les structures de référence au Sénégal, une létalité importante est relevée chez les enfants atteints de drépanocytose. En effet, une létalité de 5,4% a été notée dans une série entre 1990 et 2000 observée au Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (37).

Il existe un certain nombre de facteurs connus et peu connus qui influencent la survie dans les pays en voie de développement (8,12,26,38–44).

Il nous paraît alors important d'étudier la survie et les facteurs pronostiques de décès chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) suivis au Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (CHNEAR) de Dakar. Ce dernier abrite le Centre de Référence National de la Drépanocytose.

Ainsi, les objectifs de notre étude sont :

- estimer la durée de survie des cas de SDM suivis au CHNEAR de Dakar (Sénégal),
- identifier les facteurs pronostiques liés aux décès,

## **I. PROBLEMATIQUE**

### **1. Exposé du problème**

#### **a. Définition**

La drépanocytose est une maladie génétique héréditaire à transmission autosomique cliniquement récessive et biologiquement co-dominante, caractérisée par la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S. Elle est due à la substitution d'un acide glutamique par une valine dans la chaîne bêta de l'hémoglobine (1,17,45).

Elle est aussi appelée anémie à hématies falciformes.

#### **b. Epidémiologie**

Ces hémoglobinopathies, principalement les thalassémies et la drépanocytose, s'observent dans le monde entier. Des gènes à l'origine d'hémoglobinopathies se retrouvent chez 5 % environ de la population mondiale. Chaque année, quelque 300 000 enfants naissent avec une anomalie majeure de l'hémoglobine et l'on recense plus de 200 000 cas de drépanocytose en Afrique (4,5,21,46). Au niveau mondial, le nombre des porteurs sains (ayant hérité un gène mutant d'un seul des deux parents) est plus élevé dans le cas de la thalassémie que dans celui de la drépanocytose, mais la fréquence élevée de la présence du gène de la drépanocytose dans certaines régions conduit à un taux élevé de nouveau-nés touchés par cette affection (6,26,47).

La drépanocytose est particulièrement fréquente chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Inde, d'Arabie saoudite et de pays méditerranéens. Les migrations ont accru la fréquence du gène incriminé dans les Amériques (26).

La drépanocytose est également présente dans tous les pays où il y a des émigrés de race noire, notamment aux USA, aux Antilles, en France, en Belgique, en Angleterre etc. Elle est également retrouvée dans le bassin méditerranéen (Maghreb, Europe du Sud) et au Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Inde) (1,2,26,48,49).

Cependant, elle n'est pas exclusive de la race noire, des cas ayant été décrits chez d'authentiques caucasiens, des populations arabes etc. (1,6,21,50,51).

Il a été décrit une « ceinture sicklémique » ou « sickle belt » qui s'étend en Afrique, du Sud du Sahara au Nord du Zambèze, selon une aire comprise entre le 15<sup>e</sup> parallèle, latitude Nord et le 20<sup>e</sup> parallèle, latitude Sud (5,14,26).

Dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne, la drépanocytose touche jusqu'à 2 % des nouveau-nés. Plus largement, la prévalence du trait drépanocytaire (porteurs sains qui n'ont hérité le gène mutant que d'un seul des parents) atteint 10 à 40 % en Afrique équatoriale, alors qu'elle n'est que de 1 à 2 % sur la côte de l'Afrique du Nord et de moins de 1 % en Afrique du Sud. Cette répartition reflète le fait que le trait drépanocytaire confère un avantage en termes de survie face au paludisme, et que la pression de sélection due au paludisme a rendu le gène mutant plus fréquent, surtout dans les zones à forte transmission palustre. Dans les pays d'Afrique de l'Ouest tels que le Ghana et le Nigéria, 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 qui résident à l'ouest de ce pays (26). Au Sénégal, la fréquence du trait drépanocytaire dans la population générale atteint 11,1% (36).

La fréquence du trait drépanocytaire détermine la prévalence de la maladie à la naissance. Par exemple, au Nigéria, de loin le pays le plus peuplé de la sous-région, 24 % de la population est porteuse du gène mutant et la prévalence de la drépanocytose est de l'ordre de 20 pour 1000 naissances, ce qui signifie que, dans ce seul pays, quelque 150 000 enfants naissent chaque année avec la maladie (26,52).

Le gène de la drépanocytose est devenu courant en Afrique, parce que le trait drépanocytaire confère une résistance au paludisme à falciparum au cours d'une période critique de la petite enfance, favorisant la survie de l'hôte et donc la transmission ultérieure du gène anormal.

Les incidences en santé publique sont considérables. Les conséquences pour la santé peuvent être évaluées par rapport à la mortalité infantile et à celle des moins de cinq ans. Tous les décès ne survenant pas au cours de la première année de vie, le moyen de mesure le plus utile est la mortalité des moins de cinq ans (3,14,26,53).

Une proportion croissante d'enfants drépanocytaires survit désormais au-delà de leur cinquième anniversaire, mais le risque de mort prématurée subsiste. En évaluant les conséquences sanitaires sur la base de la mortalité des moins de cinq ans, on constate que la drépanocytose est à l'origine de l'équivalent de 5 % des décès d'enfants de moins de cinq ans sur le continent africain ; la proportion passe à plus de 9 % en Afrique de l'Ouest et atteint jusqu'à 16 % dans certains pays d'Afrique de l'Est (10,20,24,26,33,54).

Aux Etats-Unis d'Amérique, la survie médiane a été estimée en 1994 à 42 ans pour l'homme, et 48 ans pour la femme ; alors que des estimations pour la Jamaïque publiées en 2001 donnaient 53 ans pour l'homme et 58,5 ans pour la femme. En Jamaïque, la mortalité touche surtout les enfants

entre 6 et 12 mois, période pendant laquelle 10 % des patients meurent malgré l'absence de paludisme et malgré l'expérience considérable qu'on y a du diagnostic et du traitement de cette affection (28,48).

On ne dispose toutefois d'aucunes données solides sur la survie des drépanocytaires sur le continent africain. En Afrique subsaharienne, la mortalité serait beaucoup plus élevée qu'en Jamaïque. Dans certaines zones, les estimations tirées de la structure par âge des populations se rendant dans les établissements de soins font penser que la moitié des drépanocytaires meurent avant l'âge de cinq ans. Le décès étant généralement provoqué soit par la drépanocytose elle-même, soit par des affections telles que le paludisme et la septicémie à pneumocoques (26,48).

On distingue la drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire, qui est typiquement asymptomatique, des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) qui regroupent la drépanocytose (SS) et les hétérozygoties composites par association de l'hémoglobine S à une autre hémoglobine anormale (C, D, O-Arab) ou une  $\beta$  thalassémie.

Les doubles hétérozygoties composites SC sont retrouvées surtout en Afrique Noire dans le bassin de la Volta (Mali, Niger, Burkina Faso) (24), du fait de la fréquence de l'hémoglobine C dans ces populations. Quant à la S $\beta$  thalassémie, elle est essentiellement observée dans le bassin méditerranéen où la  $\beta$  thalassémie est particulièrement fréquente (4,14). Au Sénégal, une étude a pu mettre en évidence que 95,7% des patients étaient homozygotes SS, 3,6% SC et 0,7% S $\beta$  thalassémie (55).

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 également en Arabie Saoudite (26).

Les études génotypiques ont mis en évidence un contexte génétique variable distinguant 3 foyers majeurs nettement distincts et génétiquement homogènes :

- l'extrême ouest Atlantique centré sur Dakar, où la maladie est moins sévère,
- l'ensemble des pays du golfe du Bénin,
- l'Afrique centrale Bantou, où la maladie est plus grave.

De façon constante, les drépanocytaires  $\alpha$  thalassémiques sont moins anémiques avec un taux d'hémoglobine et un hématocrite plus élevés.

Le rôle protecteur de l'hémoglobine fœtale (HbF) 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 (56,57).

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.

### c. Diagnostic

L'histoire naturelle de la drépanocytose peut être divisée en 4 étapes:

- la période néonatale : entre 0 et 3 mois, où le nourrisson ne fait pas de crise, car encore porteur de l'hémoglobine fœtale ;
- la petite enfance : période très critique durant les 5 premières années de vie (dès 3 mois), où les manifestations peuvent être graves, avec parfois un pronostic vital engagé. Il y a un risque majeur d'infection, de séquestration splénique, de syndrome thoracique aigu (STA) et d'atteinte neurologique comme l'accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- l'adolescence : période surtout marquée par les crises vaso-occlusives (CVO) hyperalgiques. Les AVC et STA sont plus rares mais le pronostic plus sévère ;
- l'âge adulte : période marquée par l'apparition des complications chroniques. La prévention et le dépistage des complications chroniques sont importantes à cette période. Les infections et les épisodes d'anémie aiguë sont plus rares (14).

Le diagnostic clinique chez l'enfant est fait souvent tardivement lors d'une complication dans les pays en voie de développement, retardant donc la prise en charge (1,9,44,55).

Le tableau clinique de la drépanocytose est essentiellement marqué par :

- les crises vaso-occlusives ; ce sont des accidents aigus douloureux, manifestations les plus fréquentes de la maladie. Elles durent 3 à 4 jours et disparaissent spontanément ou sous traitement ;
- une anémie d'intensité variable, un ictere plus ou moins franc ;
- une splénomégalie observée surtout chez les moins de cinq ans et qui a tendance à disparaître au-delà de cet âge ;
- des manifestations osseuses qui réalisent le syndrome «pied–main» ou dactylite avec œdème inflammatoire du dos des pieds et des mains, souvent bilatéral et symétrique chez le nourrisson entre 6 et 18 mois.

Le diagnostic biologique de la drépanocytose repose sur (1,2,6,31) :

- un hémogramme qui montre une anémie constante avec un taux d'hémoglobine de base qui varie d'un patient à un autre. Il est en moyenne de 7 à 8 g/dL.
- Le frottis sanguin met en évidence les drépanocytes et des corps de Jolly témoins de l'hyposplénie.
- les tests de dépistage sont :
  - le test d'Emmel (test de falcification) : ce test est disponible dans la totalité des structures de santé du Sénégal (centres de santé et hôpitaux)
  - le test d'Itano (test de solubilité) : il n'est disponible que dans le laboratoire du centre de référence de la prise en charge de la drépanocytose (CHNEAR). Ce test est très rarement utilisé.
- les tests de confirmation :
  - l'électrophorèse de l'hémoglobine permet de confirmer le diagnostic.

Jusqu'en 2013, ce test n'était disponible que dans certains hôpitaux surtout de la capitale rendant ainsi le diagnostic de confirmation de la drépanocytose tardif et onéreux. Depuis 2014, ce test est disponible dans tous les hôpitaux.

○ Isoélectrofocalisation qui est une variante électrophorétique peut remplacer les électrophorèses à différents pH ainsi qu'une partie des tests complémentaires nécessaires à l'identification d'un variant de l'hémoglobine. Ce test n'est disponible que dans le laboratoire du CHNEAR.

C'est une technique de choix avec un excellent niveau de sensibilité et de spécificité pour détecter les hémoglobines anormales pendant la période néonatale.

Dans la forme homozygote SS, seules sont présentes :

- l'hémoglobine S majoritaire (75 – 95%) ;
- l'hémoglobine A 2 sensiblement normale (2 – 4%) ;
- et l'hémoglobine F de taux variable (0 – 20%).

Dans la double hétérozygotie composite SC, on a approximativement 50% d'hémoglobine C et 50% d'hémoglobine S.

En cas de double hétérozygotie composite S $\beta$  thalassémie, on a deux formes :

- S $\beta^{\circ}$  : présence d'hémoglobines S, F et A2.
- S $\beta^+$  : présence d'hémoglobines S, F, A1 et A 2.

- La biologie moléculaire permet de mettre en évidence le gène muté par polymérase chain reaction (PCR) et de préciser l'haplotype. Cette technique est utilisée dans le diagnostic anténatal à partir de la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

#### **d. Prévention**

La drépanocytose peut être évitée. Les couples susceptibles de donner naissance à des enfants drépanocytaires peuvent être repérés au moyen de tests sanguins fiables et peu coûteux : le test d'Emmel. Malheureusement, le conseil et le dépistage prénuptiaux ne sont pas de pratique courante dans notre pays.

Le diagnostic prénatal est possible à partir de la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse par l'analyse d'une biopsie de trophoblaste. Cependant sa pratique dans notre pays est rare sinon inexistante comme dans la plupart des pays en voie de développement.

Le conseil génétique associé à la proposition d'un diagnostic prénatal, peut conduire à réduire sur une grande échelle le nombre de naissances d'enfants drépanocytaires. Le risque d'avoir un tel enfant peut être détecté avant le mariage ou la grossesse ; mais cela suppose l'existence d'un programme de dépistage des porteurs du trait drépanocytaire.

Le diagnostic néonatal permet des mesures de protection simples, notamment l'information des parents, l'administration à titre prophylactique de pénicilline et d'un traitement antipaludique, qui tous assurent une meilleure qualité de vie aux enfants concernés. Le diagnostic néonatal n'est utile que s'il existe un conseil approprié pour les parents et des soins primaires suffisants pour les sujets touchés (3,19,26,28).

Beaucoup de ces programmes ont été développés dans les pays à faibles revenus comme dans les pays à revenus élevés. Ainsi, dans le cas de la prévention de la thalassémie, les célibataires de Montréal (Canada) et des Maldives se voient proposer un dépistage ; et le dépistage prénuptial est une politique nationale à Chypre ainsi qu'en République Islamique d'Iran, alors que la Grèce et l'Italie mettent l'accent sur le dépistage avant Procréation.

L'existence d'un diagnostic et d'un traitement conduit inévitablement à une hausse cumulée du nombre de personnes ayant besoin de soins puisque les malades vivent plus longtemps. L'autre conséquence habituelle est une augmentation du coût annuel des soins par patient qui peut avoir des répercussions sérieuses au niveau national, notamment dans les pays dont les ressources sont limitées.

Compte tenu de l'ampleur du problème de santé publique qu'elle pose, une approche globale s'impose d'urgence en matière de prévention et de prise en charge de la drépanocytose. Actuellement, une grande partie de la population africaine ne fait pas l'objet d'une attention ni de soins particuliers à cet égard. Comme pour toutes les maladies chroniques, l'amélioration de la prise en charge provoque un accroissement de la demande de services. La surveillance et l'éducation doivent être assurées au niveau communautaire par le système des soins de santé primaires de façon à sensibiliser davantage les gens au problème et à prolonger ainsi la survie des personnes concernées (20,26,58).

#### e. Prise en charge

Elle vise entre autre, à prévenir les crises vaso-occlusives et les hémolyses, à traiter en urgence les complications aiguës, à dépister ou à traiter précocement les complications chroniques, afin d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des malades.

Cette prise en charge repose sur un certain nombre de principes basés sur un diagnostic précoce, un suivi régulier, une éducation du malade et de son entourage ainsi qu'une collaboration multidisciplinaire.

Il faut nécessairement une intrication continue des actes préventifs et curatifs avec un volet psychosocial et médical, pour une prise en charge intégrée de la maladie (1,31,45,59).

Dans la plupart des pays où la drépanocytose constitue une préoccupation majeure de santé publique, la prise en charge est restée insuffisante ; il n'y a pas de programme national de lutte, les moyens de base pour la prise en charge font généralement défaut, le dépistage systématique n'est pas couramment pratiqué et le diagnostic est généralement posé lorsque le patient se présente avec une complication grave.

En absence d'une thérapeutique médicale radicale contre la maladie drépanocytaire, la prévention secondaire constitue le seul moyen de lutte contre cette hémoglobinopathie.

Des méthodes simples, peu coûteuses et très économiques, comme l'utilisation de pénicilline pour prévenir les infections, ne sont pas largement accessibles dans de nombreux pays (26).

La prévention antipalustre est systématique dans notre pays qui se situe en zone d'endémie palustre. Les patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur ne sont pas protégés du paludisme comparés aux sujets AS, mais exposés de la même manière que les sujets non drépanocytaires.

En effet, l'infection palustre est susceptible comme toute infection de déclencher une crise drépanocytaire grave chez ces patients avec une anémie sévère nécessitant une transfusion, ce qui justifie une prophylaxie antipalustre.

Les hétérozygotes AS et AC ont une mortalité réduite en cas de paludisme à Plasmodium Falciparum avant l'âge de 5 ans. Ils doivent bénéficier d'un traitement préventif antipalustre systématique (9,55,60).

Il s'agit avant tout d'améliorer les perspectives des drépanocytaires dans les pays en développement. Le principal aspect concernant les soins complets est l'intervention précoce face aux problèmes évitables au moyen d'analgésiques, d'antibiotiques, d'une bonne nutrition, d'une supplémentation en acide folique et d'apports liquidiens en abondance (21,28,41).

Le dépistage néonatal de la drépanocytose, lorsqu'il est lié à un test diagnostique effectué au moment opportun, à l'éducation des parents et à des soins complets, permet de réduire considérablement la morbidité et la mortalité au cours de la première année et de la petite enfance. Des soins généraux bien organisés comprenant un conseil par des spécialistes et l'accès aux soins nécessaires, indépendamment des moyens financiers des malades, permettent de réduire sensiblement la morbidité et la mortalité et d'améliorer la qualité de vie des drépanocytaires dans les pays en développement (14,54).

De nouvelles approches thérapeutiques spécifiques et encourageantes sont en vue ou en cours d'essais cliniques pour le traitement symptomatique : les cyanates augmenteraient l'affinité de l'oxygène ; le monoxyde d'azote augmenterait la vasodilatation ; le magnésium et le clotrimazole diminueraient la déshydratation cellulaire par inhibition du co-transport KCl et de l'effet Gardos (61–63).

Ces dernières années, plusieurs types de progrès ont été également réalisés :

- le traitement au long cours par l'hydroxy-urée a réduit le nombre des crises douloureuses et nombre de complications majeures. Cela a permis d'améliorer la qualité de vie des malades (64);
- l'imagerie peut contribuer à une prise en charge rapide des complications potentiellement mortelles comme les AVC et le STA ;
- des greffes de moelle osseuse, bien que présentant un risque et n'étant pas disponibles pour tous les malades, permettent une guérison (49);

- des programmes de transfusions régulières associées à la chélation du fer permettent d'éviter les complications (35);
- la thérapie génique a été entreprise avec succès sur des modèles animaux, mais doit encore faire l'objet d'essais cliniques chez l'homme. Il est donc possible d'offrir une meilleure qualité de vie aux drépanocytaires et, dans certains cas, d'arriver à une guérison définitive (62).

Mais ces progrès, qui sont principalement applicables dans les pays à revenus élevés, ont malheureusement élargi le fossé entre les malades des pays développés et ceux des pays en développement du point de vue de la qualité de la vie ; et ce fossé ne pourra être comblé que par une amélioration générale des services de santé (26–29).

Au Sénégal, les moyens thérapeutiques de base (antalgiques, solutés, etc.) sont disponibles dans toutes les structures de santé. Mais au niveau des centres de santé, les produits sanguins sont parfois indisponibles. D'une façon générale, la formation des prestataires sur la prise en charge de la drépanocytose reste insuffisante même si des efforts dans ce sens ont été faits par le Programme National de Lutte contre la Drépanocytose.

Au niveau du centre de référence (CHNEAR), le suivi des patients se fait de manière satisfaisante avec un personnel qualifié qui travaille dans ce centre de référence depuis des décennies. En ambulatoire les médications sont prescrites (pénicilline, vaccination, acide folique, etc.) ; mais il faut reconnaître que certains patients en raison de difficultés économiques ne suivent pas régulièrement le traitement.

L'information des populations sur cette maladie reste aussi très insuffisante. Ceci a pour conséquence que le dépistage prénuptial est quasi inexistant.

Le dépistage néonatal est réalisé assez rarement chez les patients à risque en dehors des enfants nés de patients atteints de syndromes drépanocytaires majeurs suivis.

Toutefois il faut signaler les efforts non négligeables de l'Association Sénégalaise de lutte contre la Drépanocytose (ASD) le domaine de la sensibilisation des populations et dans le dépistage.

#### **f. Evolution**

L'évolution des syndromes drépanocytaires majeurs est caractérisée par des périodes d'accalmie, alternant avec des périodes de crises vaso-occlusives et de complications aiguës ou chroniques.

## ❖ *Les complications aiguës*

Elles regroupent les complications infectieuses, l'anémie grave et les accidents vaso-occlusifs graves (1,6).

- Les complications infectieuses

Elles représentent la principale cause de morbidité et de mortalité chez l'enfant drépanocytaire en particulier avant l'âge de cinq ans (9,44).

Les localisations ORL et respiratoires sont les plus fréquentes, mais les atteintes les plus graves sont les méningites, les septicémies et les ostéomyélites.

Les infections pulmonaires constituent au moins un tiers des causes d'hospitalisation dans l'enfance. Leur fréquence est élevée entre 6 mois et 5 ans, chez les sujets en hyposplénie précoce (31,41,44,65–67).

Les infections palustres chez les enfants drépanocytaires sont également une cause de mortalité assez importante. Elles aggravent l'anémie chronique et peuvent être à l'origine de décès.

- 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'hyperhémolyse, la séquestration splénique ou hépatique aigue et l'érythroblastopénie aiguë transitoire.

Elle est donc plus fréquente chez le nourrisson et les enfants de moins de cinq ans (environ 30%). La précocité de sa survenue et son évolution rapidement fatale en l'absence de prise en charge immédiate justifient un diagnostic précoce de la maladie, notamment par le dépistage néonatal. Le risque de récidive est important avec une fréquence pouvant atteindre 50 %.

L'anémie aigüe est la 2<sup>ème</sup> cause de décès chez l'enfant drépanocytaire en Afrique (26,44,55,68).

- Les accidents vaso-occlusifs graves

Les accidents vasculaires cérébraux, le syndrome thoracique aigu et le priapisme en sont les manifestations les plus fréquentes (1,16,69).

- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les AVC sont liés à la formation de thrombus au niveau des artères cérébrales. Les infarctus peuvent concerner tous les territoires et sont de tailles variables. Les AVC touchent 5 à 10 % des patients avec un pic de fréquence vers l'âge de huit ans (69). L'évolution des AVC est caractérisée par un risque de persistance de séquelles motrices et cognitives (53,69,70). Les récidives sont fréquentes, car elles surviennent dans 2 / 3 des cas.

- Le syndrome thoracique aigu

Il constitue une importante cause de décès chez les patients drépanocytaires (66,71).

Il se manifeste par des douleurs thoraciques intenses avec des troubles respiratoires et la présence d'infiltrats récents à la radiographie pulmonaire.

- Le priapisme

Le priapisme aigu, s'il n'est pas pris en charge immédiatement, peut entraîner des séquelles fonctionnelles définitives avec risque impuissance sexuelle (1,9,24,31).

❖ ***Les complications chroniques***

Elles sont la conséquence de l'hémolyse chronique, de l'ischémie et de l'anémie. Elles sont surtout retrouvées chez le grand enfant et l'adolescent. Les atteintes les plus fréquentes sont la lithiasis biliaire, l'ostéonécrose de la hanche, l'ulcère de jambe et la rétinopathie, l'insuffisance rénale chronique etc. (1,6,31,45,53).

❖ ***Décès***

Malheureusement l'évolution de la maladie peut aboutir au décès de l'enfant drépanocytaire. Chez les enfants non suivis, la grande majorité n'ayant pas accès aux soins médicaux, décèdent dans la petite enfance.

Les principales causes de décès étaient les infections, notamment à pneumocoques, les anémies aiguës et les complications neurologiques, comme dans l'étude américaine (72).

**g. Facteurs pronostiques de décès**

La caractéristique clinique la plus frappante de la maladie drépanocytaire est son extrême variabilité d'expression, en ce qui concerne tant la mortalité que la morbidité. Ainsi, certains malades meurent dans les premières années de vie, tandis que d'autres dépassent largement la soixantaine. De la même façon, certains malades développent de nombreuses complications tandis que d'autres sont atteints de formes peu symptomatiques (1,46,73).

***Facteurs bien connus***

La drépanocytose a été pendant longtemps considérée comme une maladie irrémédiablement mortelle avant la 3<sup>e</sup> décennie. Cependant au cours des dernières années, le pronostic s'est très nettement amélioré grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques, qui a conduit à une application rigoureuse de mesures préventives et curatives appropriées (26).

Cependant en Afrique Noire, un déficit majeur en moyens constitue une limite dans l'application de ces avancées thérapeutiques (14,21,26,59).

Le diagnostic précoce par le dépistage néonatal de la drépanocytose des enfants à risque et le suivi thérapeutique (curatif et préventif) associés à l'éducation des parents et à des soins complets, ont permis de réduire considérablement la morbidité et la mortalité au cours de la première année et de la petite enfance (26,31).

Un système de soins bien organisé comprenant un conseil par des spécialistes et l'accès aux soins nécessaires, indépendamment des moyens financiers des malades, permettent de réduire sensiblement la morbidité et la mortalité et d'améliorer la qualité de vie des drépanocytaires dans les pays en développement (3,11,52).

Le facteur déterminant de la mortalité est la précocité et la qualité de la prise en charge médicale, très efficace contre les infections et les poussées d'anémie aiguë qui représentent les premières causes de décès ; la grande majorité des enfants drépanocytaires homozygotes n'ayant pas accès aux soins médicaux décèdent dans la petite enfance. La précocité de l'âge au moment du diagnostic et de l'âge du début de suivi de l'enfant drépanocytaire seraient alors d'un bon pronostic (25,26,74).

En réalité, la prise en charge précoce a permis d'améliorer la qualité de vie et de réduire la mortalité chez les patients drépanocytaires (14,20,22).

Celle-ci doit être débutée avant 4 mois d'âge de l'enfant pour permettre une réduction significative de cette morbi-mortalité (31,71,75). Cette prise en charge doit être régulière et pas seulement en cas de situations critiques et sévères qui mettent en jeu le pronostic vital.

Les difficultés d'accessibilité aux soins, le manque de qualité des soins et l'absence d'implication des parents, ont une influence sur l'évolution défavorable de la maladie drépanocytaire (54).

L'hémoglobine fœtale est un facteur pronostique important dans la drépanocytose. Aux États-Unis il a été démontré que les malades avec un taux d'hémoglobine fœtale supérieur à 8,5 % avaient une espérance de vie supérieure à celle des malades avec un taux inférieur à ce seuil (28,40,56,57). Le taux circulant d'hémoglobine fœtale a aussi un rôle protecteur à l'égard de certaines complications de la drépanocytose. Ainsi, le seuil de 10 % protègerait des accidents vasculaires cérébraux et de la nécrose de hanche, et le seuil de 20 % des crises drépanocytaires douloureuses et des symptômes pulmonaires. En 1991, Platt et al (28) ont montré l'effet favorable de l'hémoglobine fœtale dans la protection contre les crises douloureuses.

L'hémoglobine fœtale (HbF) est un type d'hémoglobine synthétisé chez le fœtus et le nouveau-né et disparaissant par la suite, sauf lors de certaines maladies. Elle peut se trouver de manière isolée, dans le cadre d'un syndrome de persistance de l'hémoglobine fœtale à l'âge adulte. Elle peut être

synthétisée également en cas d'anomalie de l'hémoglobine, par exemple, dans le cas d'une thalassémie. L'hémoglobine fœtale remplace l'hémoglobine embryonnaire après 10 à 12 semaines de développement. Elle constitue jusqu'à 95 % du sang du nouveau-né, et est progressivement remplacée par l'hémoglobine adulte (HbA) à partir du sixième mois suivant la naissance ; elle demeure cependant présente à l'état de traces chez l'adulte, où elle n'excède pas 1 % de toutes les variantes d'hémoglobine détectables.

D'autres facteurs génétiques influençant la mortalité ont aussi été identifiés. On a ainsi montré en Afrique que la prévalence de l'α - thalassémie associée à la drépanocytose était d'autant plus élevée que les enfants étaient plus âgés. L'α - thalassémie jouerait des rôles différents selon les complications considérées. Ainsi, elle aurait un rôle favorisant pour la nécrose précoce de la hanche et, en revanche, un rôle protecteur à l'égard des accidents vasculaires cérébraux (2,10).

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 (3,14,33).

Les haplotypes Sénégal et Arabe-India sont donc de meilleurs pronostics.

En définitive, les facteurs génétiques de bonne tolérance de la drépanocytose les mieux connus sont:

- les haplotypes Sénégal et Arabe-India ;
- le taux d' HbF élevé,
- le trait α thalassémique associé

Les patients SC et S/β+-thalassémie sont atteints d'un syndrome anémique moins important que les patients SS et n'ont pas de risque de vasculopathie cérébrale des gros vaisseaux. Par contre ils ont un risque plus accru de rétinopathie et d'ostéonécroses (3,19,76).

L'étude du polymorphisme génétique de la chaîne β, permet de distinguer les formes «Bantou» des formes « Sénégal » et « Bénin » : les formes « Bantou » sont les plus anémiques et en général plus sévères.

Dans de bonnes conditions de prise en charge, l'espérance de vie dépasse 50 ans chez 50% des homozygotes SS, et 60 ans chez la plupart des SC avec une incontestable amélioration de leur qualité de vie (1).

Les infections sont responsables d'une part importante de la mortalité et de la morbidité chez l'enfant comme chez l'adulte. Elles sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez l'enfant drépanocytaire en particulier avant l'âge de cinq ans (44).

La plus forte incidence des infections est observée chez les petits enfants dans les premières années de vie. La fréquence des accidents infectieux diminue avec l'âge, mais le risque persiste toute la vie. Les méningites et les septicémies sont les infections les plus graves car elles peuvent mettre en jeu rapidement le pronostic vital et laisser des séquelles (complications neurosensorielles). Le germe à redouter tout particulièrement est le pneumocoque (1).

Cependant l'antibiothérapie prophylactique à la pénicilline, la vaccination aux différents antigènes et la chimioprophylaxie antipalustre en zone d'endémie ont amélioré considérablement la morbidité liée aux infections et ainsi le pronostic (14,33,60,67,77).

L'administration quotidienne de pénicilline orale et la vaccination anti-pneumococcique ont fait quasiment disparaître la mortalité par infections pneumococciques invasives, bactériémies et méningites (77).

Cependant dans nos pays en voie de développement ou l'accès à ces mesures préventives est parfois difficile, ce problème subsiste même si des améliorations considérablement ont été notées (Programme Elargi de Vaccination au Sénégal dont le taux de couverture au Sénégal, reste au-dessus de 80% depuis plusieurs années).

La drépanocytose se caractérise par une anémie chronique généralement bien toléré dont le taux d'hémoglobine (appelé taux d'hémoglobine de base) se situe en moyenne entre 7 à 8 g/dL dans notre pays. Cette anémie est typiquement normochrome, normocytaire, régénérative, associée à une hyperleucocytose et une thrombocytose (1,6).

Sur un fond d'anémie chronique, l'évolution des syndromes drépanocytaires majeurs peut-être émaillée d'épisodes d'anémie aiguë (taux d'hémoglobine  $\leq$  5g/dL) dont les principaux mécanismes sont l'hyperhémolyse, la séquestration splénique ou hépatique aigue et l'érythroblastopénie aiguë transitoire.

Cette anémie aigue peut être responsable de décès rapides (1,9,68).

Cependant des transfusions sanguines bien conduites résolvent efficacement ce type de complications. Dans notre Centre prise en charge de la drépanocytose au CHNEAR, la disponibilité de produits sanguins est satisfaisante et les transfusions se font si nécessaires.

### ***Facteurs peu connus***

La crise douloureuse vaso-occlusive (CVO) est l'expression clinique de l'obstruction microcirculatoire osseuse. La douleur est la cause la plus fréquente de recours aux urgences et d'hospitalisation chez les enfants atteints de drépanocytose. Environ 20 % des patients drépanocytaires présentent des crises très fréquentes et sévères. Il existe une grande variabilité quant à la fréquence et à l'intensité de crises douloureuses d'un patient à un autre (9,28,71,78).

Les CVO peuvent prendre différentes formes selon l'organe atteint (douleurs abdominales, osseuses, infarctus pulmonaire, etc.). Elles apparaissent vers le 2<sup>ème</sup> mois d'âge chez l'enfant drépanocytaire avec une augmentation de leur fréquence entre 5 et 15 ans. C'est la première cause d'hospitalisation chez l'enfant drépanocytaire mais aussi la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité ((9,23,44,68). Une étude prospective a montré que la survenue d'un syndrome pieds-mains avant l'âge de 1 an influençait très péjorativement le pronostic, avec un risque relatif de survenue d'un événement grave (défini dans l'étude comme le décès, un accident vasculaire cérébral, des syndromes douloureux ou thoraciques aigus répétés) de 2,55 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,39 et 4,67 (78).

Le nombre et la sévérité des crises vaso-occlusives sont des indicateurs de gravité de la maladie drépanocytaire de l'enfant (9,28,78,79).

Les CVO peuvent évoluer vers une défaillance multiviscérale et sont la première cause de décès chez l'adulte (1,9). Les formes ostéo-articulaires sont les plus fréquentes chez l'adulte, et sont le principal motif de recours aux soins et la première cause d'hospitalisation (environ un épisode par an et par patient homozygote).

L'hydroxy-urée inhibe la synthèse de l'ADN et augmente la concentration de l'hémoglobine F dans les hématies. On l'utilise depuis quelques années dans la drépanocytose pour diminuer de 50% le nombre de crises vaso-occlusives, la réduction des STA et du recours à la transfusion. Ses indications actuelles sont les crises fréquentes et graves et le syndrome thoracique aigu. Il s'agit d'un traitement toxique et grevé de risques potentiels (64,80,81).

Les accidents vaso-occlusifs graves regroupent une série de complications caractérisées par un déficit organique (os, système nerveux, poumons, verge, etc.). Leurs fréquences chez les enfants drépanocytaires en Afrique varient entre 2 et 4% (8,9,23,82).

Les accidents vasculaires cérébraux de la drépanocytose homozygote dominent les manifestations neurologiques de la maladie ; ils représentent une des causes majeures de mortalité des jeunes drépanocytaires et risquent de grever la survie de séquelles invalidantes dramatiques.

Ils compliquent environ 4 à 13 % des drépanocytaires, favorisés par les épisodes d'anémie profonde. La gravité de ces accidents vasculaires cérébraux tient aussi à la fréquence des récidives, entre 30 et 60 % selon les séries, ce qui pose le problème de leur prévention à long terme (69).

Les complications chroniques sont plus volontiers observées chez les adolescents et les adultes que chez l'enfant (70). Elles sont représentées essentiellement par les ulcères de jambes, les nécroses osseuses, les rétinopathies prolifératives, l'insuffisance rénale, les complications pulmonaires et cardiaque (infarctus pulmonaire, hypertension pulmonaire) et les complications hépatobiliaires. Elles peuvent contribuer à la mortalité liée à la drépanocytose (1,9,38).

### ***Facteurs hypothétiques***

En dehors des considérations génétiques qui peuvent être liées, l'ethnie, le sexe et l'origine géographique (rural/urbain) des enfants drépanocytaires ne semblent pas jouer un rôle important dans le pronostic de la maladie ; aucune donnée y référent n'a pu être trouvée dans la littérature scientifique.

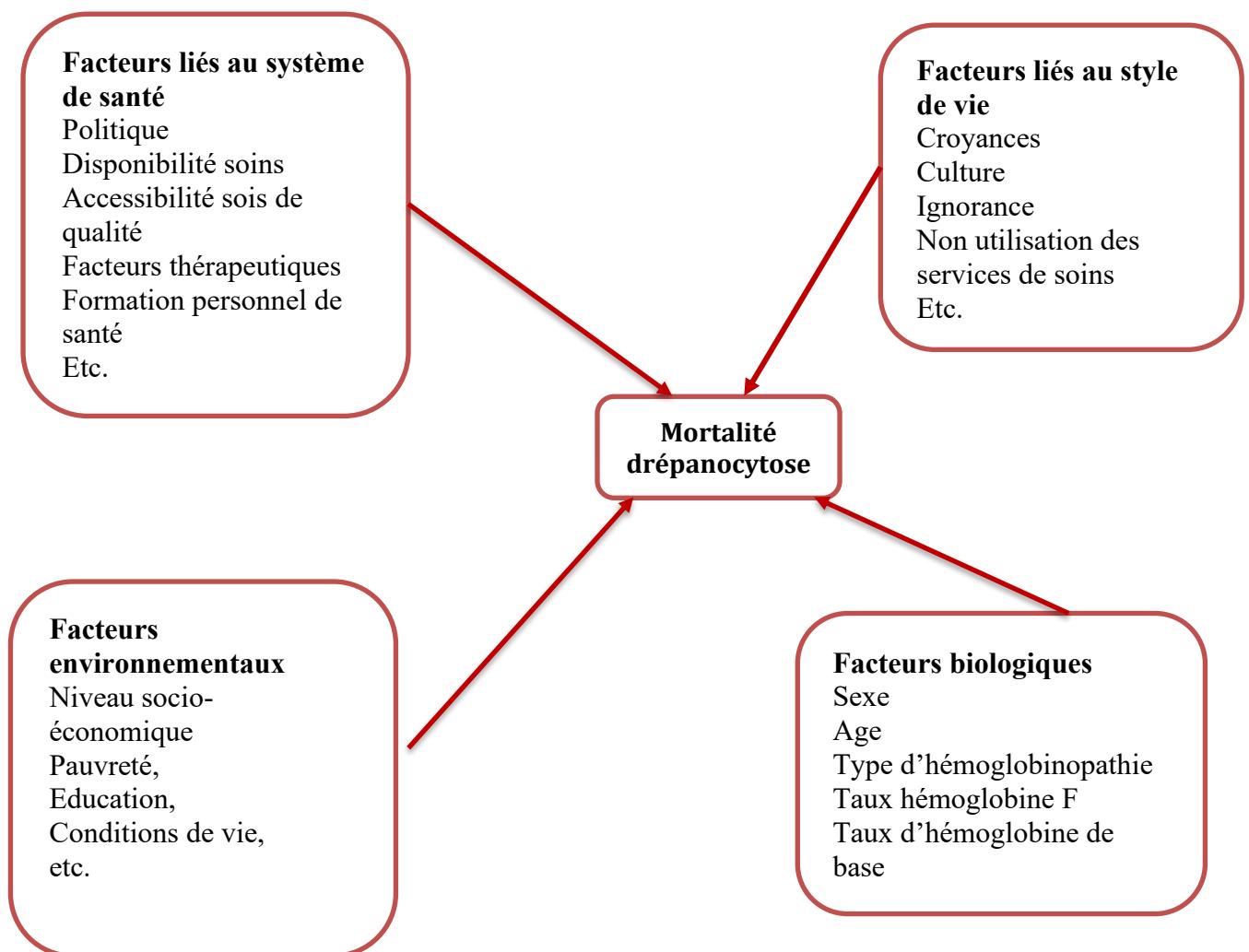
La prescription d'acide folique doit être continue et à vie pour compenser les besoins secondaires à l'activité régénératrice intense de la moelle osseuse. En effet la carence aigüe en folates peut être responsable d'anémie aigue. L'administration d'acide folique a pour effet principal alors d'atténuer la sévérité de l'anémie (48,83–85).

## **2. Cadre conceptuel**

Le modèle conceptuel de Lalonde des déterminants de la santé a été utilisé pour classer les facteurs déterminant la mortalité des enfants atteints de SDM suivis à CNHEAR. Nous retrouvons les facteurs suivants :

- les facteurs socio-économiques : pauvreté, croyances, ignorance
- les facteurs individuels : l'ethnie, le sexe et l'origine géographique ;

- les facteurs liés au système de santé : l'accessibilité et la disponibilité des services de santé de qualité. Ces éléments déterminent la précocité du diagnostic et la qualité de la prise en charge ;
- les facteurs biologiques ; type d'hémoglobinopathie et taux d'hémoglobine F ;
- les facteurs thérapeutiques : respect des rendez-vous, antibiothérapie prophylactique, vaccination, prescription d'hydroxyurée et prescription d'acide folique ;
- les facteurs évolutifs : complications aigues (anémie sévère, infections généralisées, AVO grave, CVO) et les complications chroniques



**FIGURE 1 : Cadre conceptuel de la mortalité des enfants atteints de SDM suivis à au CHNEAR.**

### **3. Questions de recherche**

En se fondant sur une synthèse des données de la littérature, dans un contexte de pays en voie de développement caractérisé par une forte prévalence de la drépanocytose, et des difficultés de prise en charge de cette maladie , nous souhaitons déterminer les facteurs pronostiques de décès des enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur suivis au centre de référence de la drépanocytose sise à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar (Sénégal) durant la période allant du 1er janvier 1991 au 31 décembre 2010.

La question de recherche principale retenue est : quels sont les facteurs qui influencent la survie des patients atteints de SDM suivis au CHNEAR durant la période d'étude?

### **4. But de l'étude**

Le but de l'étude est de réduire la mortalité infanto-juvénile par la réduction de la mortalité liée à la drépanocytose par l'amélioration de la qualité de prise en charge.

### **5. Objectifs de l'étude**

Les objectifs de l'étude sont de :

- estimer la durée de survie des cas de SDM suivis au CHNEAR de Dakar (Sénégal),
- identifier les facteurs pronostiques liés aux décès chez les enfants,

## **II. CADRE D'ETUDE**

Cette étude s'est déroulée à l'unité de prise en charge des enfants atteints de drépanocytose au CHNEAR de Dakar (Sénégal). Le CHNEAR est un hôpital public de niveau III situé en plein centre de la capitale, pratiquement accessible à tous les habitants de Dakar et de sa banlieue.

Le plateau technique du CHNEAR comprend :

- un pavillon de consultations externes comprenant le suivi ambulatoire des maladies chroniques, dont celui des patients drépanocytaires ;
- quatre services d'hospitalisation de médecine infantile dont un service d'urgences, un service de néonatalogie, un service pour les enfants de 2 mois à 5 ans et un service pour les grands enfants ;
- un service de chirurgie pédiatrique ;
- un laboratoire polyvalent de biologie, biochimie, parasitologie et bactériologie ;
- une unité d'imagerie médicale ;

- un service de consultation ORL ;
- une consultation ophtalmologique ;
- une consultation odontologique.

Le personnel soignant comprend :

- une vingtaine de pédiatres permanents dont 5 participent à titre principal à l'activité de prise en charge des patients drépanocytaires;
- des médecins en cours de spécialisation en pédiatrie, au nombre de quarante (40) par an en moyenne ;
- trois (3) chirurgiens-dentistes ; deux (2) ophtalmologues ; un spécialiste d'ORL ;
- vingt (20) infirmières et sages-femmes d'Etat ; trente (30) aides-infirmiers et agents sanitaires ; cinq (5) assistants sociaux.

Un suivi régulier des enfants et adolescents porteurs de syndromes drépanocytaires majeurs y est organisé depuis janvier 1990.

C'est le service de référence de la prise en charge des enfants drépanocytaires. Elle a été pendant longtemps la seule structure de référence. C'est depuis 2010, que la prise en charge a été décentralisée dans d'autres structures hospitalières à la suite de la formation des prestataires.

La consultation de ces enfants est dirigée par un pédiatre spécialisé en hématologie pédiatrique. La consultation est assurée par cinq (5) pédiatres, dont 2 spécialistes en hématologie pédiatrique, qui s'occupent en outre de la prise en charge des enfants drépanocytaires hospitalisés dans le service. Cette consultation s'effectue du lundi au vendredi.

Après un bilan initial, les parents sont informés sur la nature de la maladie et les modalités du suivi. Les enfants sont revus systématiquement tous les trois à quatre mois en l'absence de manifestations critiques ou d'affections intercurrentes. Ils sont reçus en urgence à chaque fois que nécessaire. Le traitement habituel comporte une supplémentation en acide folique, une antibioprophylaxie par la pénicilline orale chez les enfants de moins de cinq ans, une chimioprophylaxie antipalustre pendant la période d'hivernage, le traitement des crises vasculo-occlusives par des antalgiques, la vaccination et une hydratation.

Notre champ d'étude se limite aux patients de CHNEAR atteints de syndrome drépanocytaire majeur suivis durant la période d'étude, au niveau de l'unité de prise en charge des drépanocytaires qui est le centre de référence pédiatrique national. Le responsable de cette unité de référence durant toute la période d'étude est le coordonnateur du Programme National de lutte contre la Drépanocytose.

### **III. METHODOLOGIE**

#### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective portant sur l'ensemble des dossiers de patients porteurs de syndromes drépanocytaires majeurs, suivis dans l'unité de prise en charge des enfants drépanocytaires du CHNEAR, dans la période allant du 1er janvier 1991 au 31 décembre 2010. La date d'origine est le 1 janvier 1991. La date de pointe étant le 31 décembre 2010.

#### **2. Population à l'étude**

Il s'agit des patients atteints de SDM suivis durant la période de l'enquête au CHNEAR.

Les critères d'inclusion sont : il s'agit de patients atteints de SDM suivis durant la période d'étude.

Les critères d'exclusion sont : il s'agit de atteints de SDM durant la période d'étude dont les dossiers sont incomplets non exploitables.

#### **3. Protocole d'échantillonnage**

C'est une enquête exhaustive prenant en compte tous les patients suivis dans cette unité durant cette période. Il s'agit de 1738 dossiers de patients. Au final 1650 dossiers de patients ont été examinés, les 88 restant étant inexploitables car étant incomplets.

Les unités statistiques sont les patients atteints de SDM suivis au CHNEAR.

#### **4. Définition opérationnelle des variables recueillies**

A la lumière des objectifs de l'étude, les variables ont été déterminées et définies. Cette définition des variables a permis de mieux standardiser la collecte des données (Annexe 1 : Définitions opérationnelles des variables recueillies).

#### **5. Elaboration du questionnaire**

Un questionnaire a été ensuite élaboré sur la base des variables identifiées.

#### **6. Test du questionnaire**

Le questionnaire a été testé sur une trentaine de dossiers du service de prise en charge de la drépanocytose au CHNEAR pris au hasard. Il a été ensuite revu et corrigé.

#### **7. Méthodes de collecte et saisie des données**

##### **Formation des enquêteurs**

Deux étudiants en médecine ont été formés en une demi-journée pour collecter les données.

## **Pré-test (enquête pilote)**

Après leur formation, les enquêteurs ont participé au test du questionnaire au cours d'une enquête pilote sur une trentaine de dossiers pris au hasard.

L'instrument a été ensuite corrigé avant la validation définitive

## **Collecte**

La collecte des données a été réalisée à partir d'un questionnaire sur la base des dossiers des patients suivis dans cette structure. Certaines données ont été complétées grâce au téléphone si les dossiers des patients sont correctement tenus.

Les dossiers du Centre National de Transfusion Sanguine ont très utiles, car les patients passés à l'âge adultes sont suivis dans cette structure. En effet, dès la fin de l'adolescence la plupart des patients sont transférés à l'unité de prise en charge des drépanocytaires adultes sise au CNTS. La consultation de leurs registres nous a permis de voir si certains patients perdus de vue au CHNEAR sont vivants ou non.

## **Saisie des données**

La saisie des données a été faite sur ordinateur grâce au logiciel EpiData version 3.0 avec l'aide d'un masque de saisie. Une double saisie a été réalisée pour réduire les erreurs de saisie.

Les données anamnestiques, cliniques, paracliniques et évolutives des patients sont collectées. Ces données collectées sont décrites (Annexe 2 : Modalités de variables recueillies).

L'analyse des données a été précédée par :

- une étude de la fiabilité des données (données manquantes, données mal remplies, sujets perdus de vue, variabilité des données en fonction des enquêteurs etc.),
- un dépouillement à plat des données (valeurs aberrantes).

La base de données a été ensuite nettoyée.

## **8. Analyse des données**

L'analyse des données a été faite avec l'ordinateur grâce au logiciel R version 2.15.2.

### **o Analyse univariée**

C'est une étude descriptive des données avec :

- la détermination des proportions des différentes variables ;
- la réalisation de tableaux de fréquence et de moyennes ;
- la réalisation de tableaux croisés de contingence de certaines variables ;
- l'estimation de la survie globale par la méthode de Kaplan Meier ;

- **Analyse bivariée**

Elle se fera par le Test du log-rank de comparaison des courbes de survie stratifiée selon les valeurs de la variable. Ce test permet aussi d'identifier les variables d'intérêt.

- **Analyse multivariée**

Elle a été réalisée en utilisant le modèle de régression de Cox multivarié avec :

- **la variable dépendante** : survenue de décès et temps de survenue
  - **les variables indépendantes** : le sexe, l'ethnie, l'origine géographique, l'âge du patient au début de la maladie, l'âge du patient au début du suivi, le nombre de crises vaso-occlusives lors de la dernière année de suivi dont la durée est  $\geq 72\text{h}$ , le type d'hémoglobinopathie, le taux d'hémoglobine de base, le taux d'hémoglobine fœtale au moment du diagnostic, la vaccination à au moins un antigène, la prise régulière d'acide folique, l'antibiothérapie régulière, la prise d'hydroxy-urée, les complications aigues (infections graves, anémie sévère et accidents vaso-occlusifs graves) lors de la dernière année de suivi et les complications chroniques.
- **Cox univarié : modèle de Cox ajusté à une seule variable**
  - **Modèle de Cox multivarié ajusté à toutes les variables**
- Le modèle de Cox, ou “modèle continu semi-paramétrique à risques proportionnels”, est un modèle de régression en temps continu. Il permet de relier la survie à une liste de facteurs pronostiques tout en mettant en exergue le poids de chaque facteur. Il permet une estimation des paramètres et du risque de base.
- L'objectif est de modéliser le logarithme du risque instantané en fonction d'un ensemble de variables explicatives  $x$  dont la valeur peut éventuellement varier au fil du temps :
- Ce modèle fait donc les deux hypothèses suivantes sur les données :
- le rapport des risques instantanés (“hazard rate” en anglais) de deux patients est indépendant du temps. C'est l'hypothèse des risques proportionnels.
  - le logarithme du risque instantané est une fonction linéaire. C'est l'hypothèse de log-linéarité.
- **Sélection des variables pour le modèle complet avec :**
    - les variables significatives ( $p \leq 0,2$  au test de log-rank) (86–88);
    - les facteurs de risque pronostiques présumés issues de la littérature.
  - **Elaboration d'un modèle avec l'ensemble des variables significatives**
  - **Vérification des hypothèses du modèle**

- Hypothèse de log-linéarité des variables

On utilise le test d'exponentialité du lien qui teste la forme du lien.

On trace le graphe des résidus de martingale versus les covariables. L'hypothèse de log-linéarité ne concerne bien sûr que les covariables discrètes (à plus de deux classes) ou continues.

- Hypothèse de proportionnalité des risques

Le modèle de Cox postule que les risques sont proportionnels entre individus. Il est nécessaire de vérifier cette hypothèse, afin de s'assurer de la fiabilité des résultats. Nous pouvons pour ce faire utiliser :

- test analytique basé sur les résidus de Schönefeld : R calcule la corrélation entre les résidus et une fonction du temps basée sur l'estimateur de KM.
- test graphique des résidus de Schönefeld : il doit y avoir absence de tendance temporelle.

- Hypothèse des censures non informatives

On cherche à vérifier que les coefficients du modèle ne sont pas définis qu'à partir d'un petit nombre d'observations mais correspondent bien à l'ensemble de la population. Cette recherche se limite, en l'état actuel des connaissances, à la représentation graphique des indices dfbetas en fonction de l'indice des sujets. Des points extrêmes ou isolés doivent faire examiner en détails les sujets correspondants à la recherche d'une erreur de cotation ou d'une configuration exceptionnelle des variables explicatives. Il pourra parfois être intéressant d'extraire provisoirement ces sujets de l'échantillon et de recalculer le modèle : une variabilité importante des estimations fera craindre une instabilité importante et jettera un doute sur les résultats.

## ▪ Significativité du modèle final

- Qualité d'ajustement global du modèle

Nous utilisons ici les 3 tests d'hypothèse des coefficients de régression : le test du rapport de vraisemblance, le test du score et le test de Wald.

- Significativité de l'effet de chaque covariable sur la durée

Les paramètres (coef) mesurent l'effet des variables correspondantes sur le logarithme du risque.

On peut tester leur significativité à l'aide de la statistique de Wald qui est égale au carré du rapport entre un coefficient et son erreur standard (se (coef)) :

Le test de Wald teste l'effet d'une covariable, les autres étant dans le modèle (le test est significatif quand la p-value de la covariable est < à 5%).

S'il n'est pas significatif, cela ne veut pas dire qu'il ne le serait pas dans le modèle constitué uniquement de cette covariable.

## **9. Ethique**

Il s'agit d'une enquête sur dossier de patients. La confidentialité sera rigoureusement respectée. Des numéros d'anonymat ont été attribués aux dossiers.

## **10. Limite de l'étude et difficultés rencontrées**

Les limites de l'étude sont liées au caractère rétroactif de l'étude de survie. Il a été noté un nombre important de perdus de vue (37,6% des cas). Ceci explique l'importance des données censurées. On outre, nous avons décelé beaucoup de données manquantes dans les observations, seules % ont des données complètes.

Ces difficultés pourraient éventuellement influer sur la fiabilité des données donc des résultats de notre étude.

## **11. Ressources (Annexe 3 : Ressources de l'étude)**

# **IV. RESULTATS DE L'ETUDE**

## **1. Profil de la population étudiée**

### **a. Caractéristiques générales des patients**

Nous avons colligé 856 patients de sexe mâle (51,8%) et 794 de sexe femelle (48,2%). Il a été relevé dans la série 44 décès (2,6%), 622 perdus de vue (37,6%) et 984 patients vivant à la date de pointe (59,8%). Ces patients ont été suivis durant la période comprise entre 1er janvier 1991 au 31 décembre 2010, soit un temps de participation de 6432,4 personnes-années avec un suivi moyen de 3,9 années par patient.

### **b. Données anamnestiques**

Les patients viennent du Sénégal et de certains pays de la sous-région. Cependant 62% d'entre eux résident dans la région de Dakar contre 31% venant d'autres régions du Sénégal et 7% des pays limitrophes.

Les patients sont de différentes ethnies réparties comme suit dans le tableau ci-dessous.

**TABLEAU N° I:** Répartition des 1650 patients en fonction de leur ethnie

Ethnies	Nombre	Pourcentage
<b>Inconnue</b>	664	37,2%
<b>Ouloff</b>	438	26,5%
<b>Pular</b>	357	21,7%
<b>Sérère</b>	102	6,2%
<b>Diola</b>	40	2,4%
<b>Bambara</b>	32	2%
<b>Mandingue</b>	17	1%
<b>TOTAL</b>	1650	100%

Les Ouloffs (26,5%) et les Pulars (21,7%) sont les ethnies les plus représentées suivies de l'ethnie Sérère (6,2%).

**TABLEAU N°II:** Répartition des patients en fonction de l'âge au moment du diagnostic de la maladie et de l'âge du début de suivi

Variables	Modalités	n	%
	[0,60)	689	42%
<b>Age du patient au début du suivi (en mois)</b>	[60,120)	538	33%
	[120,180)	350	21%
	[180,277]	73	4%
	[0,6)	45	2,7%
	[6,24)	414	25,4%
<b>Age du patient au diagnostic de la maladie (en mois)</b>	[24,60)	454	28%
	[60,120)	465	28,5%
	[120,180)	218	13,4%
	[180,277)	31	2%

La moyenne de l'âge du patient au début du suivi est égale à 81,2 mois. La médiane se situe à l'âge de 73 mois. Les valeurs de l'âge varient entre 2 et 77 mois.

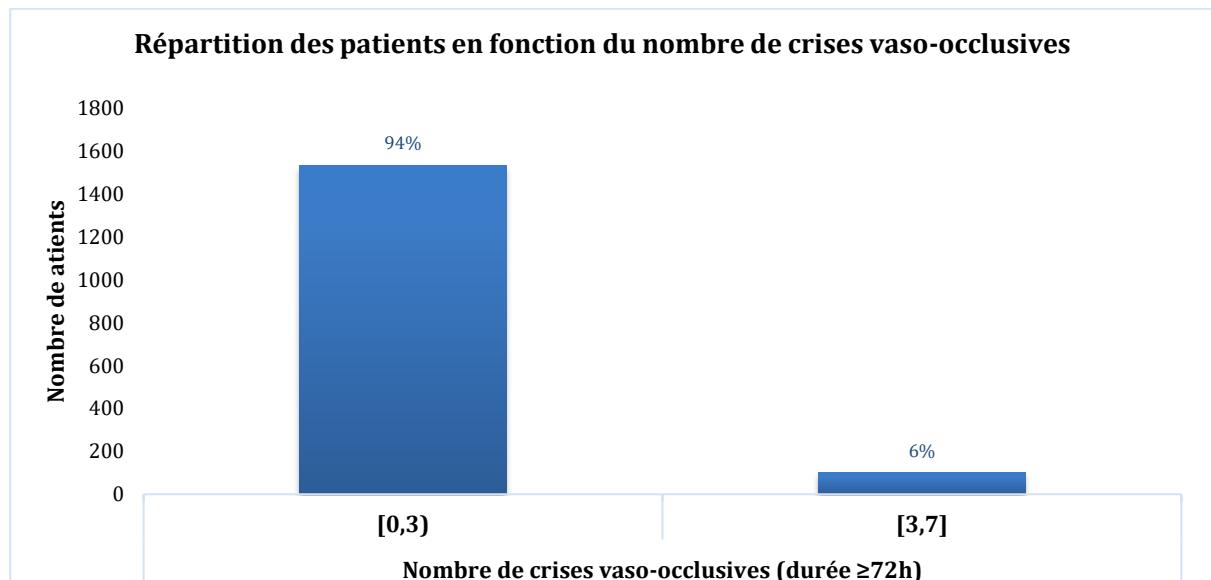
La moyenne de l'âge du patient au diagnostic de la maladie est égale à 60,6 mois. La médiane situe à 48 mois. Les valeurs de l'âge varient entre 1 et 240 mois.

### c. Données cliniques

**TABLEAU N°III : Répartition des 1634 patients en fonction du nombre de crises vaso-occlusives (NA : 16)**

Variables	Modalités	n	%
	0	879	53,7%
	1	467	28,5%
<b>Nombre de crises vaso-occlusives (durée <math>\geq 72\text{h}</math>) lors de la dernière année de suivi</b>	2	191	11,6%
	3	60	3,7%
	4	27	1,7%
	>4	13	0,8

Nous avons une moyenne de 0,73 crise par patient.



**FIGURE 2 : Répartition des patients en fonction du nombre de crises vaso-occlusives**

La moyenne du nombre de crises dans notre série est égale à 0,96 et la médiane se situe à la valeur de 0.

Le nombre de crises dans notre série chez les patients varie de 0 à un maximum de 7 crises.

#### d. Données paracliniques

**TABLEAU N°IV : Répartition des patients en fonction du type d'hémoglobinopathie, du taux d'hémoglobine de base et du taux d'hémoglobine fœtal**

Variables	Modalités	n	%
<b>Type d'hémoglobine</b>	s	1531	93%
	c	94	5,7%
	β	22	1,3%
<b>Taux d'hémoglobine de base (gr/dl)</b>	(4,5]	2	0,2%
	(5,7]	547	34,8%
	(7,9]	840	53,5%
<b>Taux d'hémoglobine de fœtale (%)</b>	(9,13]	180	11,5%
	[0,6)	45	2,7%
	[6,24)	414	25,4%

La moyenne du taux d'hémoglobine de base dans notre série est égale 7,8 gr/dl alors que la médiane se situe à la valeur de 7,6. Les valeurs de taux d'hémoglobine de base varient entre 4 et 13 gr/dl.

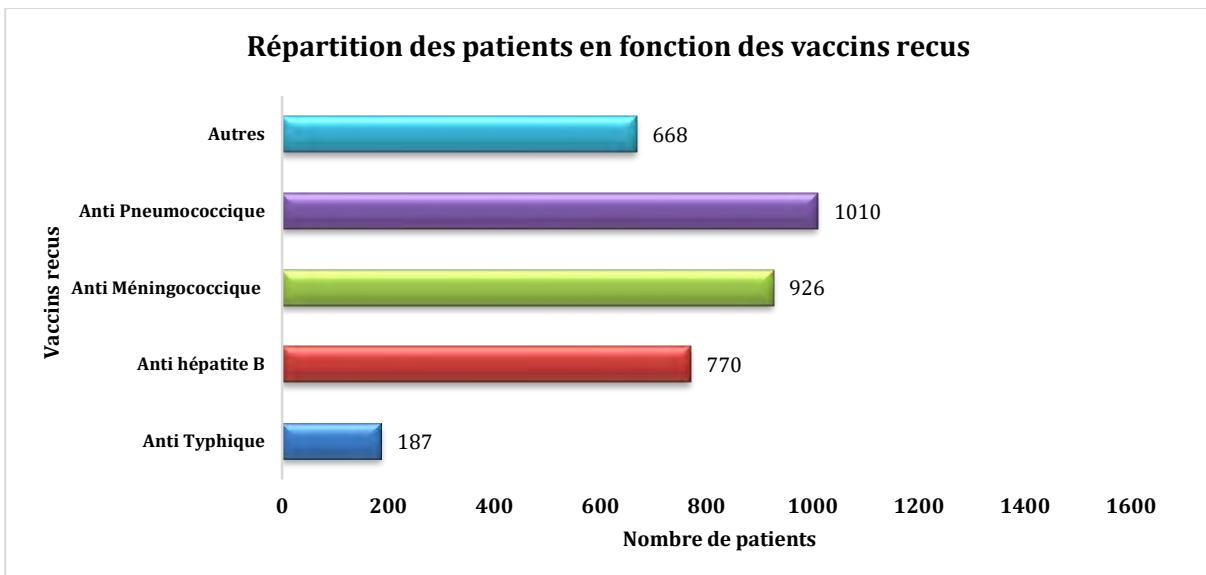
La valeur moyenne du taux d'hémoglobine de fœtale est de 10,63% et la médiane à 8,7%. Les valeurs dans notre série se situent entre 0 et 95,8%.

#### e. Données thérapeutiques

La prise d'acide folique est la médication la plus respectée par les patients (90,3%) suivie de la prise de pénicilline (5,7%).

L'hydroxy-urée reste la médication la moins prescrite (1,4%).

La vaccination au moins à un antigène a été suivie par 72,2% des patients.

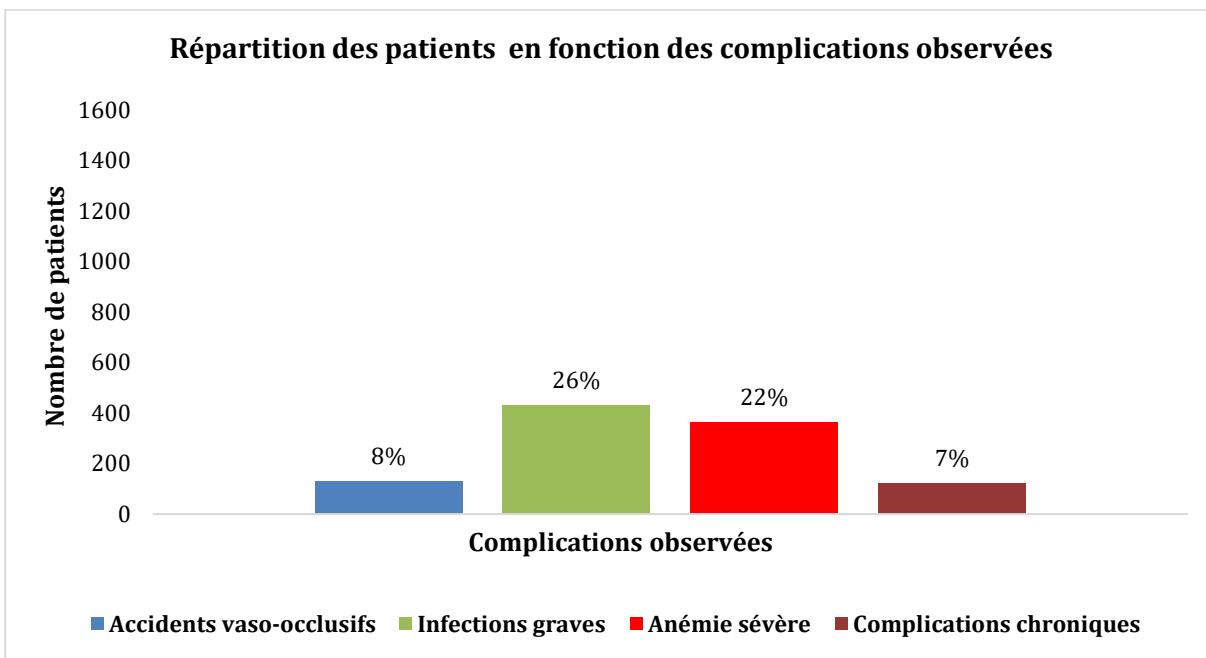


**FIGURE 3 : Répartition des patients en fonction des vaccins reçus**

Le vaccin antipneumococcique et le vaccin méningococcique sont les plus administrés.

#### f. Données évolutives

Lors de la dernière année de suivi, les infections graves (26% des patients) et l'anémie (22% des patients) sont les complications les plus fréquentes chez les enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur suivies des accidents vaso-occlusifs graves (8%) et des complications chroniques (7%).



**FIGURE 4 : Répartition des patients en fonction des complications observées**

Le syndrome thoracique aigu et l'accident vasculaire cérébral sont les causes d'accidents vaso-occlusifs graves, les plus fréquentes avec respectivement (28,4 et 27% des cas).

La pneumonie est l'infection grave la plus fréquente avec 54,8% des cas.

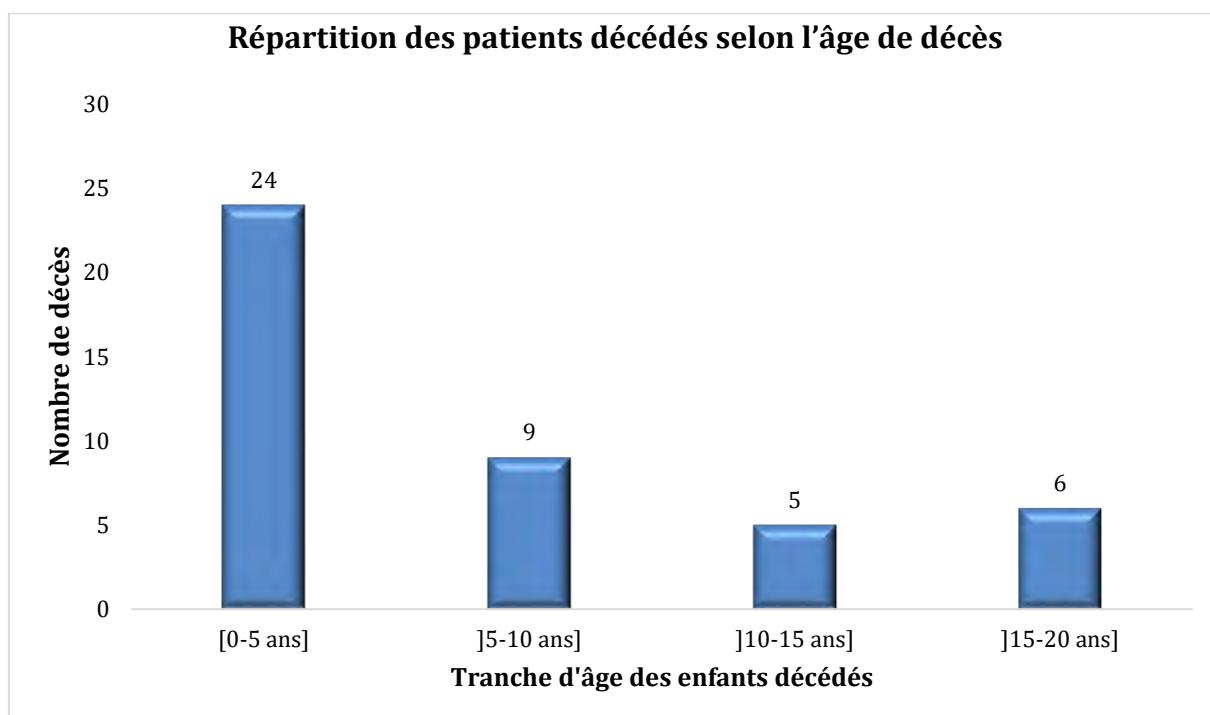
L'anémie hémolytique est la plus grande cause d'anémie sévère dans notre série (88,4% des cas d'anémie sévère).

La lithiasè biliaire est la cause la plus fréquente des complications chroniques (52% des complications chroniques).

#### **g. Données relatives à la létalité**

Nous avons relevé 1650 observations avec 44 décès soit une létalité de 2,6%.

Le taux d'incidence des décès s'élève à 3,51 décès par 100 personnes-année



**FIGURE 5 : Répartition des patients décédés selon l'âge de décès.**

Parmi les patients décédés, l'âge au moment du décès varie de 18 mois à 26 ans avec une moyenne de  $11 \pm 6$  ans et une médiane de 9 ans.

Nous notons que 54,5% des patients décédés ont moins de 5 ans.

La cause des décès a été précisée chez 37 patients. Il s'agissait principalement :

- d'infections dans 14 cas, (32% des cas) dont 5 cas de septicémie, 1 cas de pneumonie, 1 cas de méningite, 1 cas d'hépatite et 5 autres infections de nature non précisée ;

- d'anémie sévère dans 11 cas, (25% des cas) ;
- de crise vaso-occlusive dans 6 cas, (13% des cas) dont un cas de STA ;
- autres causes (30% des cas).

## 2. Résultats de l'analyse

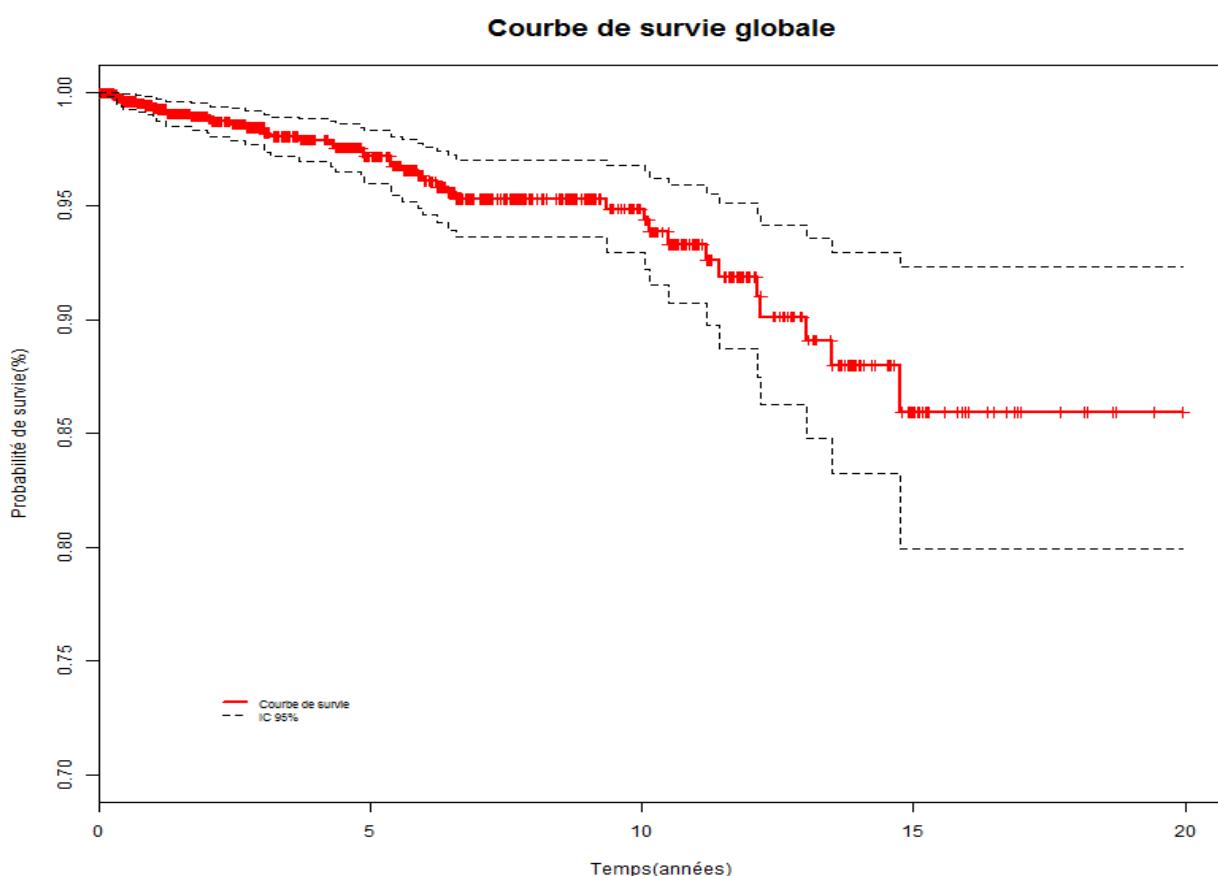
### a. Analyse univariée : données relatives à la survie

Les 1650 patients ont été suivis pendant une période totale de 6432,4 personnes-année soit donc un suivi moyen de 3,902 personnes-année.

La survie moyenne ne peut être calculée car la létalité est égale à 2,6%.

Le taux d'incidence des décès s'élève à 3,51 décès par 100 personnes-année.

### ▪ Estimation de la survie globale par la méthode de Kaplan-Meier

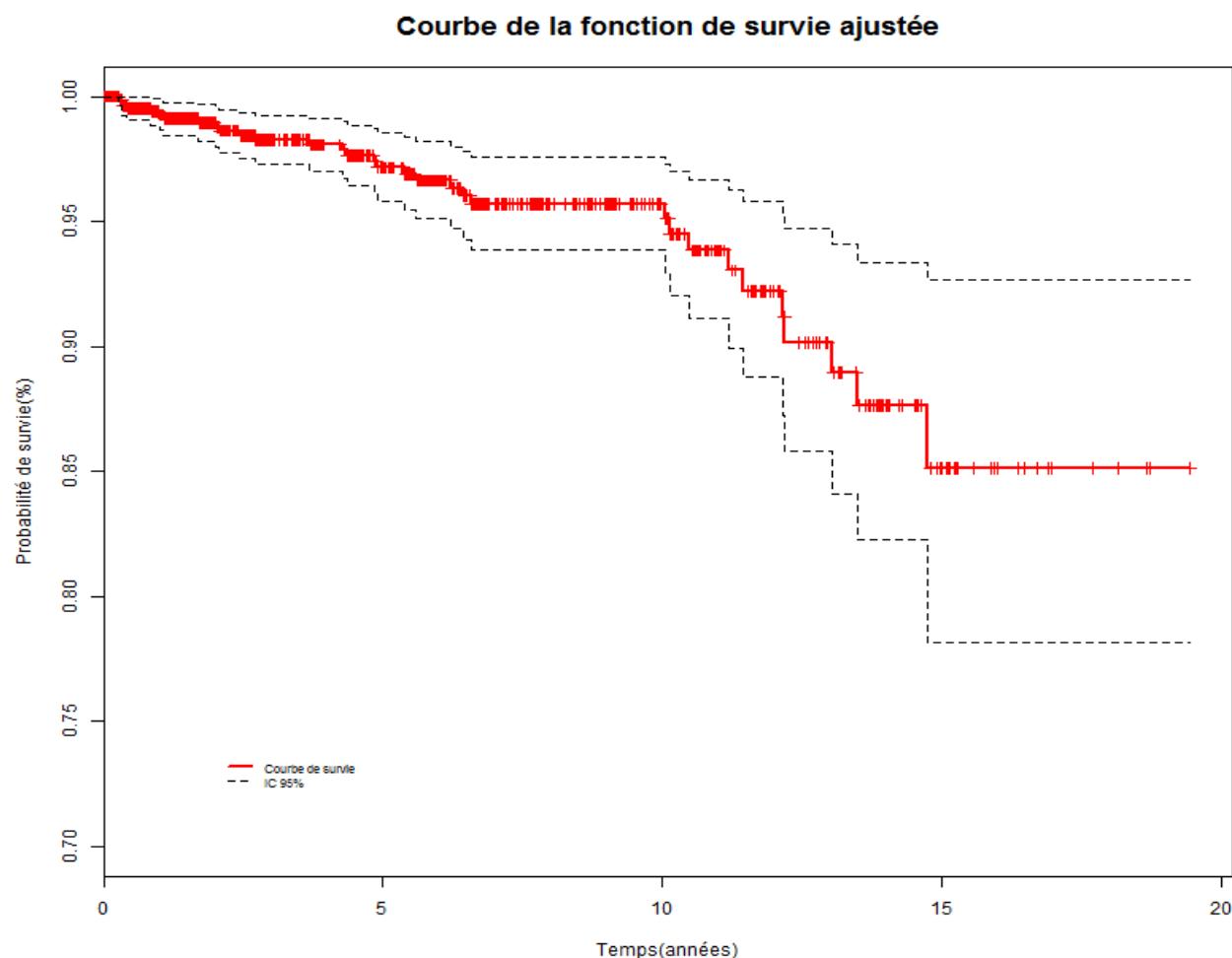


**FIGURE 6 : Courbe de survie globale des patients**

La survie estimée par la méthode de Kaplan-Meier est représentée par la courbe de survie globale encadrée par son intervalle de confiance à 95%. Cependant, l'intervalle de confiance s'élargit à la fin de la courbe, ce qui montre une perte de la précision à ce niveau.

La précision de la courbe de survie est représentée par un intervalle de confiance qui a une probabilité de 95% d'inclure la vraie courbe de survie.

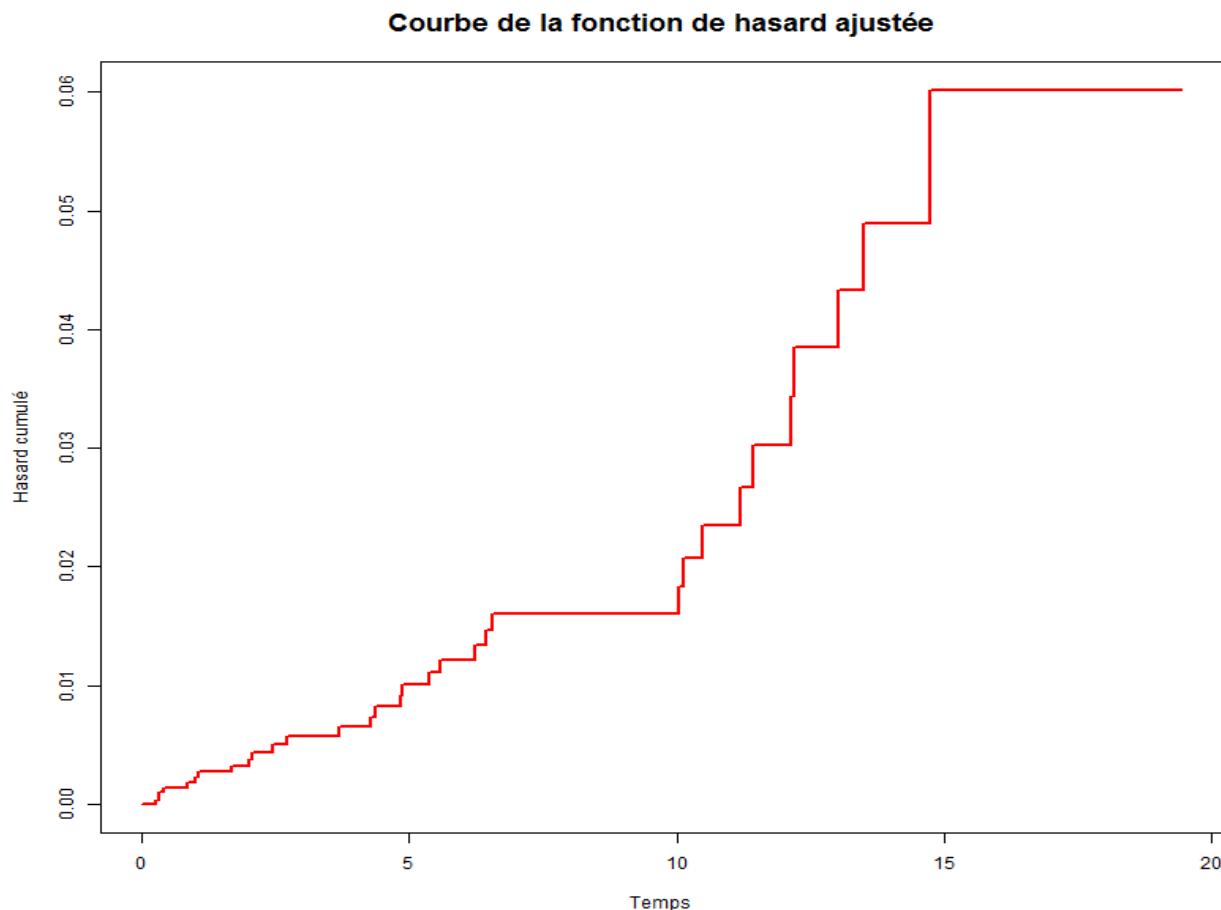
- **Graphe de la fonction de survie ajustée sur l'ensemble des variables du modèle complet**



**FIGURE 7 : Courbe de survie globale ajustée sur l'ensemble des variables du modèle complet**

Le graphe de la fonction de survie globale ajustée aux données permet de retrouver les mêmes tendances que la courbe de survie globale, avec cependant une meilleure précision.

- **Graphe de la fonction de risque ajustée sur l'ensemble des variables du modèle complet**



**FIGURE 8: Courbe de la fonction de risque des patients ajustée sur l'ensemble des variables du modèle complet**

La courbe de la fonction de risque (hazard) cumulée ajustée est une alternative pour l'estimation de la fonction de survie avec l'utilisation de l'estimateur NELSON-AALEN.

Les résultats obtenus par cette méthode sont similaires à celle de Kaplan-Meier

- **Test de log-rank**

Le Test de log-rank a été appliqué à l'ensemble des variables. Ceci nous a permis d'identifier les variables significatives ( $p$  inférieur à 0,05).

**TABLEAU N°V : Résultats du test de log-rank appliquée à l'ensemble des variables**

VARIABLES	P VALUE
Vaccination ou non à un antigène	p = 0,0157*
Nombre de crises vaso-occlusives lors de la dernière année de suivi dont la durée est $\geq 72\text{h}$	p = 0,0019**
Existence ou non d'accidents vaso-occlusifs lors de la dernière année de suivi	p = 0,0004***
Existence ou non d'une anémie sévère lors de la dernière année de suivi (tx hb $\leq 5\text{mg/dl}$ )	p = 0,00002***
Taux d'hémoglobine de base	p = 0,00037***
Age du patient au début du suivi	p = 0,002**
Ethnie	p = 0,505
Sexe	p = 0,975
Localisation géographique	p = 0,308
Type d'hémoglobinopathie	p = 0,654
Prise ou non d'antibiothérapie	p = 0,934
Prise ou non d'acide folique	p = 0,775
Prise ou non d'hydroxy-urée	p = 0,239
Existence ou non d'infection généralisée lors de la dernière année de suivi	p = 0,464
Existence ou non de complications chroniques	p = 0,067
Taux d'hémoglobine fœtale au moment du diagnostic de la maladie	p = 0,796
Age du patient au moment diagnostic de la maladie	p = 0,138

Signification des codes: 0 ‘\*\*\*’ 0,001 ‘\*\*’ 0,01 ‘\*’ 0,05 ‘.’ 0,1 ‘ ’ 1

Les variables significatives sont :

- la vaccination ou non à au moins un antigène,
- le nombre de crises vaso-occlusives lors de la dernière année de suivi (durée est  $\geq 72\text{h}$ ),
- l'existence ou non d'accidents vaso-occlusifs graves lors de la dernière année de suivi,
- l'existence ou non d'une anémie sévère ( $\text{Hb} \leq 5\text{mg/dl}$ ) lors de la dernière année de suivi,
- le taux d'hémoglobine de base (taux d'hémoglobine le plus constant sur les hémogrammes effectués en période de stabilité clinique ( $\text{mg/dl}$ )),
- l'âge du patient au début du suivi.

▪ **Comparaison des courbes des courbes de suivis selon les différentes valeurs des variables significatives**

Le test de log-rank permet également de comparer les courbes de survie en fonction des différentes modalités des variables significatives.

Les différentes courbes de survie sont répertoriées dans les Annexes 4 à 10.

La vaccination à au moins un antigène améliore la survie. Les courbes de survie présente une différence significative avec le test de log-rank ( $p = 0,0157$ ). La vaccination chez les

drépanocytaires, qui sont très susceptibles aux infections, empêche le développement d'infections graves potentiellement mortelles (1,26,67).

L'existence de crises vaso-occlusives survenues lors de la dernière année de suivi et leur nombre croissant réduisent la durée de survie. En effet, le test de log-rank montre une différence significative ( $p = 0,0019$ ) entre les différentes courbes de survie établies selon le nombre de CVO observées lors de la dernière année de suivi. Ces résultats corroborent ceux de beaucoup d'auteurs qui mettent en évidence une forte létalité associée à une fréquence élevée et de la sévérité des crises vaso-occlusives (79,89,90).

Les courbes de survie selon l'existence ou non d'accidents vaso-occlusifs graves mettent en évidence une différence significative ( $p = 0,0004$ ). En effet les accidents vasculaires cérébraux et le syndrome thoracique aigu sont des causes importantes de décès chez le jeune drépanocytaire. Les accidents vaso-occlusifs réduisent significativement la survie des patients qui en sont atteints (69,91,92).

La présence de l'anémie sévère dans l'évolution d'un patient drépanocytaire dans notre série réduit la probabilité de survie de façon très significative ( $p = 0,00002$ ). Ces résultats sont similaires dans la quasi-totalité des séries (17,20,29). En effet l'anémie sévère est la 2<sup>ème</sup> cause de décès dans les pays de l'Afrique subsaharienne (9,23,93) .

Les courbes de survie selon les valeurs du taux d'hémoglobine de base montrent que plus le taux de hémoglobine de base est élevé, plus la probabilité de survie est grande avec un test de log-rang très significatif ( $p = 0,00037$ ). En effet, le taux d'hémoglobine de bas augmente le risque de survenue d'anémie aigue sévère potentiellement mortelle chez l'enfant drépanocytaire (55,75,93).

La précocité de début de suivi de la maladie améliore la probabilité de survie avec un test de log-rank très significatif ( $p = 0,0029$ ). Il est admis par tous les auteurs que la précocité et la qualité de la prise en charge des enfants drépanocytaires est le facteur pronostique essentiel améliorant la survie de ces patients (1,3,4,16,25,65) .

#### **b. Analyse multivariée : données relatives à la modélisation (modèle de Cox)**

- Sélection des variables pour le modèle complet**

La liste des variables retenus pour le modèle complet sont dans le tableau ci-dessous.

**TABLEAU N°VI : liste des variables retenus pour le modèle complet**

VARIABLES	P VALUE
Vaccination ou non à un antigène	p = 0,0157*
Nombre de crises vaso-occlusives lors de la dernière année de suivi (durée $\geq 72\text{h}$ )	p = 0,0019**
Existence ou non d'accidents vaso-occlusifs lors de la dernière année de suivi	p = 0,0004***
Existence ou non d'une anémie sévère lors de la dernière année de suivi	p = 0,00002***
Taux d'hémoglobine de base	p = 0,00037***
Age du patient au début de suivi	p = 0,002**
Type d'hémoglobinopathie	p = 0,654
Prise ou non d'antibiothérapie	p = 0,934
Prise ou non d'acide folique	p = 0,775
Prise ou non d'hydroxy-urée	p = 0,239
Existence ou non d'infection généralisée lors de la dernière année de suivi	p = 0,464
Existence ou non de complications chroniques	p = 0,067
Taux d'hémoglobine fœtale au moment du diagnostic	p = 0,796
Age du patient au diagnostic de la maladie	p = 0,138

Toutes les variables dont la p-value sont strictement inférieures à 0,2 au test de log-rank ont été intégrées au modèle complet en sus des variables issues des données de la littérature qui ont une influence sur la survie des patients drépanocytaires, pour constituer le modèle complet.

- Résultats du modèle de Cox complet ou saturé**

**TABLEAU N°VII : Résultats du modèle de Cox ajusté**

Variables	Coefficient	HR	IC (95%)	P value
Vaccination à un antigène	-1,03	0,35	0,14 - 0,86	0,021*
Nombre de crises vaso-occlusives	-0,4	1,5	1,12 - 2	0,005**
Prise d'hydroxy-urée	-0,16	0,00	0	0,996
Existence d'accidents vaso-occlusifs graves	1,032	2,8	1,21 - 6,5	0,015*
Existence d'infection généralisée	-0,32	0,71	0,32 - 1,6	0,421
Existence d'une anémie sévère	-0,59	1,81	0,83 - 4	0,130
Existence de complications chroniques	-1,67	0,18	0,04 - 0,8	0,023*
Taux d'hémoglobine de base (5,7] gr/dl	-1,67	12,78	1,56 - 104	0,017*
Taux d'hémoglobine de base ( 7,9] gr/dl	1,37	3,94	0,48 - 32	0,199
Age au diagnostic de la maladie [6,24)	-0,6	0,54	0,1 - 2,6	0,447
Age au diagnostic de la maladie [24,60)	-0,5	0,60	0,12 - 3	0,543
Age au diagnostic de la maladie [60,120)	-0,8	0,44	0,07 - 2,76	0,387
Age au diagnostic de la maladie [120,180)	-1,89	0,14	0,01 - 2	0,153
Age au diagnostic de la maladie [180,277)	-1,33	0,26	0,02 -2,72	0,262
Age au début de suivi en mois [60,120)	-0,11	0,89	0,3 - 2,6	0,840
Age au début de suivi en mois [120,180)	-0,11	0,89	0,2 - 3,84	0,88
Age au début de suivi en mois [180,277]	1,73	5,66	1,5 - 21	0,01**

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Concordance	0.823	(se = 0.06 )
Rsquare	0.054	(max possible= 0.311)
Likelihood ratio test	54.81 on 17 df	p=7.363 e-06
Wald test	51.7 on 17 df	p=2.29 e-05
Score (log-rank) test	60.84 on 17 df	p=7.623 e-07

Dans ce modèle complet, la vaccination à un antigène, le nombre de crises vaso-occlusives, l'existence d'accidents vaso-occlusifs graves, l'existence de complications chroniques, le taux d'hémoglobine de base bas et l'âge début de suivi tardif apportent un pouvoir explicatif au modèle de façon significative ( $p < 0,05$ ).

En revanche, certaines variables ne semblent pas apporter de pouvoir explicatif au modèle en présence des autres covariables : la prise d'hydroxy-urée, l'existence d'infection généralisée, l'existence d'une anémie sévère, le taux d'hémoglobine de base  $> 7\text{mg/dl}$ , l'âge au début de la maladie  $< 60$  mois et l'âge au début de la maladie ( $p \geq 0,05$ ).

- **Vérification des hypothèses du modèle ajusté aux données**

- *Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques relatifs*

Le modèle de Cox repose sur une hypothèse majeure : l'hypothèse de proportionnalité des risques. Il est important à ce stade de vérifier cette hypothèse au modèle global ajusté aux données.

Cette vérification a été faite sur la base de 2 tests :

- test analytique basé sur les résidus de Schönefeld
- test graphique des résidus de Schönefeld

- **Test des résidus de Schönefeld**

Les résultats du test analytique des résidus de Schönefeld sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau N°VIII).

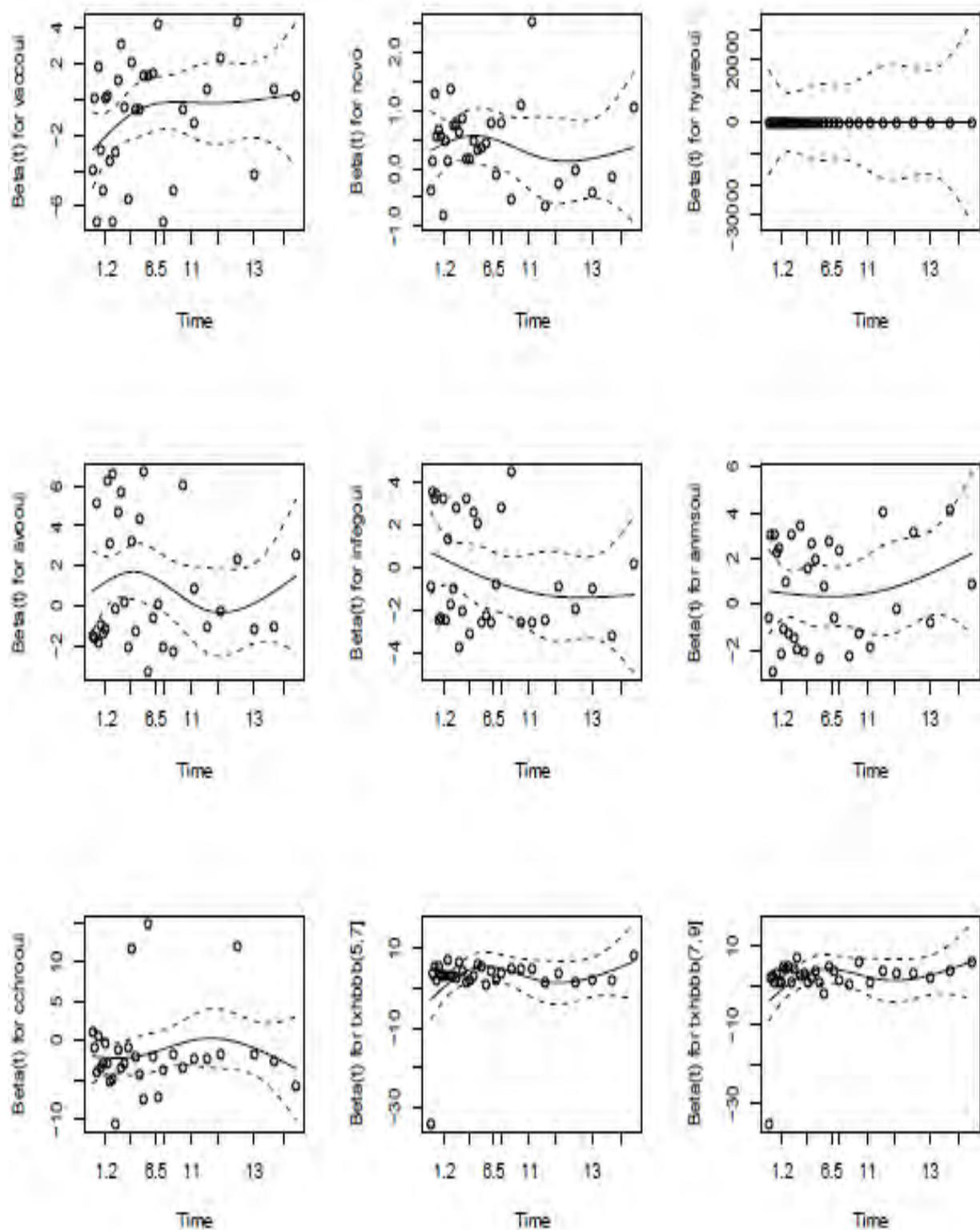
**TABLEAU N°VIII : Résultats du test des résidus sur le modèle complet**

Variables	rho	Chisq	P value Pr(> z )
Vaccination à un antigène	0,24	3,04	0,08
Nombre de crises vaso-occlusives	-0,11	0,26	0,61
Prise d'hydroxy-urée	-0,48	0	0,99
Existence d'accidents vaso-occlusifs	-0,09	0,40	0,48
Existence d'infection généralisée	-0,25	2,53	0,11
Existence d'une anémie sévère	0,14	0,67	0,41
Existence de complications chroniques	0,06	0,19	0,65
Taux d'hémoglobine de base [5,7] gr/dl	0,18	1,40	0,23
Taux d'hémoglobine de base ( 7,9] gr/dl	0,23	2,32	0,12
Age au début de la maladie [6,24)	0,06	0,14	0,70
Age au diagnostic de la maladie [24,60)	-0,07	0,17	0,68
Age au diagnostic de la maladie [60,120)	0,06	0,18	0,66
Age au diagnostic de la maladie [120,180)	-0,06	0,14	0,7
Age au diagnostic de la maladie [180,277]	-0,06	0,19	0,66
Age au début de suivi en mois [60,120)	0,02	0,02	0,88
Age au début de suivi en mois [120,180)	0,32	2,71	0,09
Age au début de suivi en mois [180,277]	-0,02	0,02	0,88
<b>GLOBAL</b>	<b>NA</b>	<b>18,2</b>	<b>0,44</b>

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Dans le test analytique basé sur les résidus de Schönefeld, R calcule la corrélation entre les résidus et une fonction du temps basée sur l'estimateur de KM. Le test global de validité de l'hypothèse de HP ( $p = 0,4406$ ) conduit à rejeter cette hypothèse. Toutes les variables du modèle global ont une probabilité au test supérieur à 0,05. Nous pouvons alors en déduire que toutes les covariables ont un effet indépendant du temps.

- **Test graphique des résidus de Schönefeld** (voir graphique ci-dessous)



**FIGURE 9 : Test graphique des résidus de Schönefeld**

Dans le test graphique des résidus de Schönefeld, les graphiques du diagnostic des résidus en fonction du temps sont proches de l'horizontale. Nous pouvons en déduire qu'il y une absence de tendance temporelle. En effet, tout éloignement de l'horizontale traduit un effet dépendant du temps.

Nous pouvons donc conclure sur la base des résultats test analytique basé sur les résidus de Schönefeld et du test graphique des résidus de Schönefeld, que l'hypothèse des risques proportionnels dans ce modèle est respectée.

- ***Vérification de l'hypothèse de log-linéarité des variables***

Le graphe des résidus de martingale n'est utile que pour les variables continues. Il nous semble inutile pour notre modèle qui ne comporte que des variables qualitatives.

- **Modèle final**

**TABLEAU N°IX: Résultats du modèle final**

Variables	Coefficient	HR	IC (95%)	P value
Vaccination à un antigène	-0,98	0,37	0,15 - 0,88	0,024*
Nombre de crises vaso-occlusives	0,42	1,52	1,16 - 2	0,002**
Existence ou non d'accidents vaso-occlusifs	1,15	3,17	1,47 - 6,83	0,003**
Existence de complications chroniques	-1,67	0,18	0,04 - 0,73	0,01*
Taux d'hémoglobine de base en gr/100ml (5,7]	2,54	12,68	1,63 - 98	0,01*
Taux d'hémoglobine de base en gr/100ml ( 7,9]	1,27	3,58	0,45 - 28	0,22
Age au début de suivi en mois [60,120)	-0,22	0,8	0,33 - 1,91	0,62
Age au début de suivi en mois [120,180)	-0,64	0,52	0,14 - 1,88	0,32
Age au début de suivi en mois [180,277]	1,41	4,12	1,31 - 1 2	0,015*

Signification des codes: 0 \*\*\* 0.001 \*\* 0.01 \* 0.05 . 0.1 ' 1

Le modèle final met en évidence les facteurs pronostiques de décès retrouvés dans notre série de patients atteints de SDM suivis au CHNEAR de Dakar (les résultats de la significativité des variables du modèle final sont dans le Tableau N°IX).

- **Significativité du modèle**

- ***Qualité d'ajustement globale du modèle final***

Concordance	0.82	(se = 0.06)
Rsquare	0.047	(max possible= 0.311)

Likelihood ratio test	47.44	on 9 df	p=3.244e-07
Wald test	44.88	on 9 df	p=9.727e-07
Score (log-rank) test	51.3	on 9 df	p=6.124e-08

Les trois tests (test du maximum de vraisemblance, test de Wald et le test du score de log-rank) sont significatifs : les p-values des 3 tests sont très inférieures à 5%. Ceci montre que l'ajustement du modèle de Cox global est très pertinent au seuil de 5% : il existe une influence significative d'au moins une covariable sur la probabilité de décès.

- ***Significativité de l'effet de chaque covariable du modèle final***

Les résultats de la significativité des covariables sont présentés dans le Tableau N°IX.

- **Influence des observations** (voir Annexe 11)

L'influence des observations est estimée par la comparaison l'ordre de grandeurs des plus grands dfbeta aux coefficients. Ici, ils sont petits par rapport aux valeurs des coefficients ; on peut en déduire donc qu'il n'y a pas d'observations anormalement influentes.

- **Recherche d'interactions**

Aucune interaction entre les covariables n'a été observée.

## V. DISCUSSIONS

### 1. Profil de la population étudiée

L'analyse des résultats nous a permis de faire les commentaires ci-après.

La forte proportion de perdus de vue (37,6%) de nos observations nous fait craindre une faiblesse de la validité des données.

Il est important de noter que les patients sont transférés à partir de l'âge de 15 ans dans une autre unité de prise en charge des syndromes drépanocytoses sise au Centre Nationale de Transfusion Sanguine qui est chargé du suivi des adultes. Cependant, il faut noter qu'un petit nombre de patients continuent à être suivis au CHNEAR jusqu'à l'âge de 20 ans, préférant le suivi du centre de référence des enfants drépanocytaires.

Les patients après leur première consultation sont suivis en moyenne pendant 3,9 années. Cette faiblesse de la durée moyenne de suivi thérapeutique des enfants, pourrait expliquer par la forte

croyance à la médecine traditionnelle qui associée à la pauvreté amènent souvent les parents à interrompre le suivi thérapeutique de leurs enfants atteints de SDM au CHNEAR.

Le diagnostic et le début du suivi thérapeutique sont tardifs dans notre série ; ceci conjugué au transfert des enfants atteints de SDM suivi au CHNEAR vers le CNTS à 15 ans, pourrait expliquer en partie la faiblesse de la durée moyenne de suivi des enfants dans notre cohorte.

Cette durée très faible nous montre aussi l'effort de communication que devrait faire le personnel soignant pour exhorter les parents à poursuivre le suivi médical de leurs enfants. Cependant dans un contexte culturel fait de beaucoup de croyances notamment celles de la médecine traditionnelle, il subsiste beaucoup de résistance quant à la poursuite du suivi des patients par leur parents. Il s'y ajoute aussi les difficultés d'accessibilité financière et géographique aux soins de qualité qui réduisent la fréquentation de ce centre référence de la drépanocytose.

Nos patients nous viennent de toutes les régions du Sénégal et des pays limitrophes. Ceci s'explique par le fait que c'est l'unique centre de référence du pays et qu'il jouit d'une assez bonne réputation quant à la qualité des soins offerts.

Les censures (représentées par des croix sur le graphique) correspondent aux perdus de vue et aux patients décédés tout le long de la durée de l'étude (20 ans). L'interprétation des censures nous semble délicate car beaucoup de perdus de vue sont en réalité transférés vers le centre de prise en charge des adultes (CNTS) à l'âge de 15 ans ; même si certains patients ont été suivis au centre de prise en charge des enfants (CHNEAR) bien au-delà de l'âge de 15 ans.

## 2. Données relatives à la létalité

Dans notre étude, le taux de létalité de la drépanocytose était de 2,6% (44 décès sur 1650 observations). En considérant le temps de participation, le taux d'incidence des décès est de : 3,51 décès par 100 personnes-années. Les données recueillies sur la létalité dans certains pays en voie de développement sont plus élevées que dans notre série. Il a été enregistré une mortalité élevée avec 1,9 personne-année dans une cohorte suivie entre 2004 et 2009 en Tanzanie (7,3 personnes-année en dessous de 5 ans) (13). En Zambie une létalité de 6,61% a été observée dans la cohorte entre 1987 et 1989 avec cependant un taux de 54,84% dans la tranche d'âge comprise entre 1 et 5 ans (23). Dans une série observée entre 1997 et 2002 au Burkina Faso une létalité de 8,7% a été observée principalement chez les enfants âgés entre 0 et 5 ans (24). La létalité de notre série reste aussi en-dessous des taux observés par J. Koko à Libreville (3,6%), Kampatibe et al à Lomé (4,1%), Seeler à Chicago (8,4%) et par Rogers et al en Jamaïque (11%) (36,48,84,85).

Ces différences géographiques du taux de létalité drépanocytaire sont observées même au sein des pays développés. Ainsi aux USA, les enfants drépanocytaires en Floride avaient un risque de décès plus élevé que ceux vivant à Baltimore (94).

Ces différences sont attribuées à la qualité de la prise en charge de la maladie drépanocytaire (dépistage précoce, accessibilité et qualité des soins médicaux, éducation des parents, et observance de l'antibioprophylaxie).

Dans notre série nous avons retrouvé le pic de fréquence des décès dans la tranche d'âge entre 0 et 5 ans avec un pourcentage de 54%. Dans la littérature, ce pic de fréquence de mortalité est aussi observé dans la série de J. Koko avec 60,9%, dans celle de Thomas 53,8% et pour Seeler 68,4% (16,95,96) .

Ceci montre la vulnérabilité des enfants âgés de moins de cinq ans qui payent le plus lourd tribut, d'où l'importance de faire un dépistage et un suivi précoces.

### **3. Facteurs pronostiques de décès**

Les 1650 patients ont été suivis pendant sur une période totale de 6432,4 personnes-année soit donc un suivi moyen de 3,902 années et une médiane à 2,47 années (minimum : 0 année ; maximum : 19,5 années).

Les patients sont suivis depuis la date de leur première consultation au niveau du CHNEAR pendant 3,902 ans. Cette durée de suivi est très faible. Ceci est peut-être dû à l'insuffisance d'informations délivrées aux parents, ou à l'incapacité des parents de faire face aux frais médicaux ou peut-être aux croyances à la médecine traditionnelle face à une «maladie qui ne guérit pas».

Pour mettre en évidence les facteurs pronostiques de décès dans notre étude, nous avons utilisé le modèle de Cox. A cet effet, nous utilisé un modèle de Cox sur l'ensemble des variables dites significatives pour avoir un modèle global dit « saturé ».

Dans ce modèle global, la vaccination à un antigène, le nombre de crises vaso-occlusives, l'existence d'accidents vaso-occlusifs graves, l'existence de complications chroniques, le taux d'hémoglobine de base bas, l'âge début de suivi tardif apportent un pouvoir explicatif au modèle de façon significative ( $p < 0,05$ ).

En revanche, certaines variables ne semblent pas apporter de pouvoir explicatif au modèle en présence des autres covariables : la prise d'hydroxy-urée, l'existence d'infection généralisée,

l'existence d'une anémie sévère, le taux d'hémoglobine de base > 7mg/dl, l'âge au début de la maladie < 60 mois et l'âge au début de la maladie ( $p \geq 0,05$ ).

Le modèle final met en évidence les facteurs pronostiques de décès retrouvés dans notre série de patients atteints de SDM suivis au CHNEAR de Dakar (les résultats de la significativité des variables du modèle final sont dans le Tableau N°XI).

- **Le nombre de crises vaso-occlusives lors de la dernière année de suivi dont la durée est  $\geq 72\text{h}$**

Le nombre de crise vaso-occlusive (CVO) lors de la dernière année de suivi dont la durée est  $\geq 72\text{h}$  augmente de façon significative ( $p = 0,002$ ) le risque instantané de décès avec un intervalle de confiance de [1,16 - 2] (la valeur 1 est exclue de l'IC à 95%). Chaque crise vaso-occlusive supplémentaire multiplie le risque de décès par 1,52.

L'existence de CVO lors de la dernière année de suivi et leur nombre croissant réduisent donc la durée de survie. Ces résultats corroborent ceux de beaucoup d'auteurs qui mettent en évidence une forte létalité associée à une fréquence élevée et de la sévérité des crises vaso-occlusives (9,10,78).

Le nombre et la sévérité des crises vaso-occlusives sont ainsi des indicateurs de gravité de la maladie drépanocytaire de l'enfant (9,28,78,79).

Nous retrouvons alors l'intérêt de renforcer les mesures prophylactiques de la prise en charge des enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs pour améliorer la survie.

L'emploi de l'hydroxy-urée dans la prise en charge de la drépanocytose trouve encore une fois son indication chez les enfants présentant des crises fréquentes et sévères. Son utilisation améliorerait le pronostic vital de ces patients (59,64,80,95).

- **La vaccination à au moins un antigène**

La vaccination réduit de risque instantané de décès de façon significative ( $p = 0,024$ ) avec un intervalle de confiance à 95% à [0,15 - 0,88]. En effet, la vaccination à au moins un antigène multiplie par 0,37 le risque instantané de décès par rapport à un enfant non vacciné.

La vaccination par son effet protecteur face aux infections joue un rôle important dans la prévention des infections qui sont responsables d'une part importante de la morbidité et de la mortalité chez les drépanocytaires particulièrement les enfants avant l'âge de cinq ans (44).

En effet, la prévention des infections par l'antibiothérapie prophylactique à la pénicilline, la vaccination aux différents antigènes et la chimioprophylaxie antipalustre en zone d'endémie ont amélioré considérablement la morbidité liée aux infections et ainsi le pronostic (14,33,60,67,77).

Il est ainsi important pour notre pays de renforcer le Programme Elargi de Vaccination en améliorant la disponibilité et accessibilité des vaccins afin d'avoir un taux de couverture vaccinal optimal. Il est nécessaire pour le PEV d'avoir une approche particulière pour les enfants drépanocytaires, afin de mettre à leur disposition tous les antigènes disponibles en dehors de ceux fournis par le PEV classique. La possibilité d'être vacciné en dehors du calendrier vaccinal habituel doit être une réalité pour les enfants atteints de SDM.

Cependant la vaccination ne serait efficace que elle se fait précocement ; d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce par un dépistage néonatal chez les enfants à risque.

- **Existence d'un accident vaso-occlusif grave lors de la dernière année de suivi**

Dans notre série, l'existence d'un accident vaso-occlusif grave multiplie par 3,17 le risque instantané de décès chez les enfants atteints de SDM de façon significative ( $p = 0,003$ ) avec un intervalle de confiance [1,47 - 6,83].

Les accidents vaso-occlusifs graves regroupent une série de complications caractérisées par un déficit organique (os, système nerveux, poumons, verge, etc.). Ils sont peu fréquents dans notre cohorte.

Dans notre série 7,8% des patients ont présenté au moins un accident vaso-occlusif.

Les plus fréquents sont : le STA suivi de l'AVC (28,4%) et du priapisme (14,6%).

Les plus graves sont représentés par les crises ostéo-articulaires, les crises neurologiques, les crises abdominales le syndrome thoracique aigue et le priapisme (1,79,96).

Les accidents vasculaires cérébraux de la drépanocytose homozygote dominent les manifestations neurologiques de la maladie ; ils représentent une des causes majeures de mortalité des jeunes drépanocytaires et risquent de grever la survie de séquelles invalidantes dramatiques (69).

Ils compliquent environ 4 à 13 % des drépanocytaires, favorisés par les épisodes d'anémie profonde.

La prévention et la prise en charge précoce des accidents vaso-occlusifs graves réduiraient alors le risque de survenue de décès. L'intérêt d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce démontre encore une fois toute son importance.

#### ▪ Existence de complications chroniques

Paradoxalement l'existence de complications chroniques réduit le risque instantané de décès. En effet, le risque de décès chez un patient drépanocytaire présentant une complication chronique est multiplié 0,18 par rapport à un patient indemne de ce type de complication. Le test est significatif avec  $p < 0,05$  ( $p = 0,01$ ) et un intervalle de confiance qui ne contient pas 1 (IC : [0,04 - 0,73]).

Les complications chroniques sont plus volontiers observées chez les adolescents et les adultes que chez l'enfant (70). Elles sont représentées essentiellement par les ulcères de jambes, les nécroses osseuses, les rétinopathies prolifératives, l'insuffisance rénale, les complications pulmonaires et cardiaque (infarctus pulmonaire, hypertension pulmonaire) et les complications hépatobiliaires. Elles peuvent contribuer à la mortalité liée à la drépanocytose (1,9,38).

Les complications chroniques représentent 7% des complications observées. Ces complications chroniques sont relativement peu fréquentes dans notre étude, car étant plus l'apanage de l'adulte (44). Cependant elles apparaissent dès l'enfance et leur fréquence a tendance à augmenter avec l'âge. Dans notre série nous n'avons noté aucun décès dû à une complication chronique.

Nous pouvons supposer que l'existence d'une complication chronique inciterait les praticiens à rapprocher le suivi des patients. Ces mêmes complications pourraient aussi amener les patients à respecter le suivi et la prise en charge de leurs enfants contribuant ainsi à réduire le risque de décès.

#### ▪ Le taux d'hémoglobine de base très bas

Le taux d'hémoglobine de base compris entre 5 et 7 gr/100ml multiplie par 12,68 le risque instantané de décès chez les enfants atteints de SDM de façon significative ( $p = 0,01$ ) avec un intervalle de confiance [1,63 - 98] qui ne comprend pas la valeur 1. Cependant nous pouvons signaler un manque de précision du risque en raison de la grande importance de l'intervalle de confiance.

Ce taux d'hémoglobine de base très bas (compris entre 5 et 7 gr/100ml) augmente le risque de survenue d'anémie aigüe sévère (taux d'hémoglobine  $\leq 5\text{g/dl}$ ) ; en effet sur un fond d'anémie chronique, l'évolution des syndromes drépanocytaires majeurs peut-être émaillée d'épisodes d'anémie aiguë (dont les principaux mécanismes sont l'hyperhémolyse, la séquestration splénique ou hépatique aigue et l'érythroblastopénie aiguë transitoire. Cette anémie aigue peut être responsable de décès rapides (1,9,68).

Nous pouvons en déduire que, plus le taux d'hémoglobine de base est bas, plus les risques de mauvaise tolérance et de l'aggravation de l'anémie sont importants avec possibilité de décompensation de celle-ci, pouvant entraîner le décès (1,90,97).

Il s'avère donc important de prévenir l'anémie aigue par le relèvement du taux d'hémoglobine de base par la mise en place de mesures prophylactiques : prévention des infections, alimentation riche et équilibrée, supplémentation en fer et acide folique au besoin, etc.

#### ▪ **L'âge du patient au début de suivi tardif**

L'âge du patient au début de suivi compris entre 180 et 277 mois multiplie par 4,12 le risque instantané de décès chez les enfants atteints de SDM dont l'âge de suivi est compris entre 120 et 180 mois, de façon significative ( $p = 0,015$ ) avec un intervalle de confiance [1,31 -12] qui ne comprend pas la valeur 1.

Les autres âges au début du suivi ([60,120), [120,180), en mois) réduisent le risque de décès de façon non significative ( $p > 0,05$ ).

Nous pouvons donc en déduire que plus l'âge des enfants atteints de SDM au moment du début du suivi est tardif plus le risque de décès est important.

L'âge précoce des enfants au moment du début du suivi suppose donc un diagnostic précoce (dépistage néonatal de préférence) et à des soins complets et accessibles (accessibilité géographique et financière de soins de qualité). Beaucoup d'auteurs ont démontré que le diagnostic par le dépistage néonatal de la drépanocytose chez les enfants à risque, le suivi précoce associé à l'éducation des parents et à des soins complets permettent de réduire considérablement la morbidité et la mortalité des enfants atteints de SDM (26,31).

## **VI. RECOMMANDATIONS**

Plusieurs recommandations peuvent être formulées à différents niveaux.

### **▪ Ministère de la Santé**

Notre étude a mis en évidence un risque de décès moins important plus l'âge des enfants atteints de SDM est bas. Donc, plus le diagnostic est précoce, plus les chances de survie sont importantes. Sous ce rapport, il est donc important pour notre pays de diagnostiquer préocement et de prendre en charge de façon adéquate les enfants atteints de SDM par :

- la mise en place d'un programme de dépistage néonatal qui ciblerait essentiellement les nouveau-nés issus des femmes enceintes porteurs du trait drépanocytaire ;
- le dépistage prénuptial de la drépanocytose ;
- la mise en place d'unités de soins spécialisées dans la prise en charge de la drépanocytose, offrant des soins complets et de qualité accessibles au niveau des centres hospitaliers ;
- promouvoir la gratuité de la vaccination pour les antigènes non encore introduits dans le PEV ;
- la formation du personnel de santé sur la drépanocytose ;
- l'éducation des parents et des populations d'une manière générale sur ce problème de santé.

### **▪ Cliniciens**

Il est recommandé aux personnels de santé :

- d'avoir une attention particulière pour les facteurs pronostiques de décès identifiés par notre étude afin de prendre les mesures thérapeutiques le plus tôt possible notamment :
  - le renforcement des mesures thérapeutiques en cas de répétition fréquentes des crises vaso-occlusives. Le traitement par l'hydroxy-urée doit être envisagé en l'absence de contre-indications ;
  - la transfusion sanguine, la supplémentation en fer-acide folique et les mesures hygiéno-diététiques en cas de taux d'hémoglobine de base bas ( $\leq$  7gr/dl). Le traitement des autres causes d'anémie doit être réalisé (parasitose, infection, malnutrition etc.) ;
  - la vaccination le plus rapidement aux différents antigènes recommandés tous les enfants qui ne l'ont pas été ;

- une attention particulière aux enfants dont l'âge de début de suivi est tardif (supérieur à 10 ans) ;
- de donner régulièrement aux parents le paquet complet d'informations aux parents relatives à la maladie, aux mesures préventives (vaccination, antibiothérapie, mesures hygiéno-diététiques, etc.), au respect des rendez-vous et au suivi strict du traitement prescrit ;
- de réaliser le dépistage prénuptial dans l'éventualité d'une union de leurs enfants.

### **Parents**

- le respect des rendez-vous et du traitement prescrit par le personnel soignant ;
- le respect des mesures hygiéno-diététiques ;
- d'informer régulièrement les grands enfants sur l'importance du suivi des mesures hygiéno-diététiques ;
- veiller au dépistage prénuptial dans le cas d'une union ;

### **▪ Patients**

- le respect des rendez-vous et du traitement prescrit par le personnel soignant
- le respect des mesures hygiéno-diététiques ;
- veiller au dépistage prénuptial dans le cas d'une union.

## VII. CONCLUSION

Le pronostic des patients atteints de syndrome drépanocytaires suivis au Centre National Hospitalier d'Enfants Albert Royer (CHNEAR) est difficile à établir. En effet, en sus des facteurs génétiques, cliniques et évolutifs il existe des facteurs environnementaux et socio-économiques mal connus qui influent sur la survie. Notre étude a pu montrer une létalité de 2,6% et un taux d'incidence des décès à 3,51 décès par 100 personnes-année. Le modèle de Cox a mis en évidence les facteurs pronostiques qui apportent un pouvoir explicatif au modèle de façon significative ( $p < 0,05$ ). La vaccination à au moins un antigène et l'existence de complications chroniques améliorent la survie des patients. Par contre, le nombre de crises vaso-occlusives lors de la dernière année de suivi (durée est  $\geq 72\text{h}$ ), l'existence d'accidents vaso-occlusifs graves lors de la dernière année de suivi, le taux d'hémoglobine de base très bas ( $\leq 5\text{mg}/100\text{ mn}$ ), l'âge début de suivi tardif ( $\geq 15\text{ mois}$ ) réduisent la survie des patients. Le caractère rétrospectif de l'étude est une limite à l'étude. Une étude prospective apporterait plus d'éclairage sur les facteurs pronostiques de décès des enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Montalembert M, Girot R.** «Drépanocytose chez l'enfant». EMC, Pédiatrie – Maladies Infectieuses,[4-080-A-20], Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2013.doi: 10.1016/S1637-5017(13)61616-6
2. **Wajcman H, Galacteros F.** Drépanocytose : laboratoire et étude de l'hémoglobine. Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94, 80-84.
3. **Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN.** Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. PLoS Med [Internet]. juill 2013 [cité 30 juill 2015];10(7). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712914/>
4. **Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M et al.** Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. Lancet. jan 2013;381 (9861):142-51.
5. **Ware RE.** Is Sickle Cell Anemia a Neglected Tropical Disease? PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 30 mai 2013 [cité 5 août 2015];7(5). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671937/>.
6. **Galacteros F.** Drépanocytose. Physiopathologie et diagnostic. Rev Prat. 1995;(45):351-60.
7. **Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH.** Sickle Cell Disease. J Am Soc Hematol. Educ Program 2004;35-47.
8. **Gody JC, Yanza MC, Boka - Yao A.** Aspects de la drépanocytose au complexe pédiatrique de Bangui (République de la Centrafrique) : à propos de 123 cas. Méd Afr Noire. 2007;54(11):596-600.
9. **Elira-Dokekias A.** Étude analytique des facteurs d'aggravation de la maladie drépanocytaire au Congo. Méd Afr Noire. 1996;43(5):279-85.
10. **Cameron BF, Christian E, Lobel JS, Gaston MH.** Evaluation of Clinical Severity in Sickle Cell Disease. J Natl Med Assoc. mai 1983;75(5):483-7.
11. **Van-Dunen J, Alves J, Bernardino L, Figueiroa J, Braga C, Do Nascimento ML et al.** Factors associated with sickle cell disease mortality among hospitalized Angolan children and adolescents. West Afr J Med. 2007;26(4):269-73.
12. **Diop S, Cissé M, Touré-Fall A, Thiam D, Gadji M.** La drépanocytose homozygote au Sénégal: influence du taux d'hémoglobine foetal F, des facteurs socioculturels et économiques. Dakar Med. 1999;171-4.
13. **Makani J, Cox SE, Soka D, Komba AN, Oruo J, Mwamtemi H et al.** Mortality in Sickle Cell Anemia in Africa: A Prospective Cohort Study in Tanzania. PLoS ONE [Internet]. 16 févr 2011 [cité 5 août 2015];6(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3040170/>

14. **Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN.** Sickle Cell Disease in Africa. Am J Prev Med. déc 2011;41(6):S398-405.
15. **Voskaridou E, Kattamis A, Hassapopoulou E, Economou M, Kourakli A, Maragkos K.** A national registry of haemoglobinopathies in Greece: Deducted demographics, trends in mortality and affected births. Ann Hematol. 2012;91:1451-8.
16. **Thomas C, Bernaudin F, Feingold J, Guillou-Bataille M, Reinert P.** Réseau INSERM de recherche clinique sur la drépanocytose. Drépanocytose : étude de la mortalité pédiatrique en Ile de France de 1985 à 1992. Arch Pédiatrie Paris. 3:445-51.
17. **Kremp O, Paty AC, Suzan F.** Mortalité liée à la drépanocytose en France de 0 à 18 ans. Arch Pédiatrie Paris. 2008;15(5):629-32.
18. **Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C.** Outcome of Sickle Cell Anemia A 4-Decade Observational Study of 1056 Patients. Medicine (Baltimore). 2005;84(6):363-76.
19. **Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR.** Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Blood. 29 avr 2010;115(17):3447-52.
20. **Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR.** Survival of children with sickle cell disease. Blood. 1 juin 2004;103(11):4023-7.
21. **Schog JB, Duits AJ, Muskiet FAJ, Ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DPM.** Sickle cell disease; a general overview. Neth J Med. nov 2004;62(10):364-74.
22. **Gladwin MT, Barst RJ, Gibbs JSR, Hildesheim M, Sachdev V, Nouraie M et al.** Risk Factors for Death in 632 Patients with Sickle Cell Disease in the United States and United Kingdom. PLoS ONE [Internet]. 2 juill 2014 [cité 5 août 2015];9(7). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079316/>
23. **Athale UH, Chintu C.** Clinical analysis of mortality in hospitalized Zambian children with sickle cell anaemia. East Afr Med J. 1994;71(6):388-91.
24. **Ye D, Koueta F, Dao L.** Prise en charge de la drépanocytose en milieu pédiatrique : expérience du centre hospitalier universitaire pédiatrique Charles-de-Gaulle de Ouagadougou (Burkina Faso). Cah Santé Montrouge. 2008;18(2):71-5.
25. **Vichinsky E.** Comprehensive care in sickle-cell disease: its impact on morbidity and mortality. J Semin Hematol. 1991 Jul;28(3):220-6.
26. **Organisation Mondiale de la Santé.** Drépanocytose: une stratégie pour la région africaine de l'OMS. OMS AFR/RC60/8. 2010;
27. **Lehmann H.** La drépanocytose. État actuel de la recherche et contribution à la biologie des noirs sicklémiques. Eugen Rev. oct 1957;49(3):145-6.

28. **Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH et al.** Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 9 juin 1994;330(23):1639-44.
29. **Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C.** Mortality Rates and Age at Death from Sickle Cell Disease: U.S., 1979–2005. *Public Health Rep*. 2013;128(2):110-6.
30. **Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ et al.** Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 13 janv 2000;342(2):83-9.
31. **Tchokoteu PF.** La drépanocytose de l'enfant: aspects cliniques et prise en charge. *Clin Mother Child Health*. 2004;1(1):21-9.
32. **Makani J, Ofori-Acquah SF, Nnodu O, Wonkam A, Ohene-Frempong K.** Sickle Cell Disease: New Opportunities and Challenges in Africa. *Sci World J [Internet]*. 2013 [cité 5 août 2015];2013. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988892/>.
33. **Diallo D, Tchernia G.** Sickle cell disease in Africa Current. *Opin Hematol*. 2002;(9):111-6.
34. **Rees DC, Williams TN, Gladwin MT.** Sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl*. 11december 2010;376:2018–2031.
35. **Montalembert MD.** Options thérapeutiques dans la drépanocytose. *Rev Prat*. 2004;(54):1557-67.
36. **Kete CV.** Dépistage néonatal de la drépanocytose par la méthode d'isoelectrofocalisation de l'hémoglobine (cas de 518 nouveau-nés au centre hospitalier Abass Ndao de Dakar) [Thèse Doctorat en Pharmacie]. [Dakar (Sénégal)]: Université Cheikh Anta Diop; 1998.
37. **Ekhtel BMM.** Létalité de la drépanocytose de l'enfant et de l'adolescent: expérience de la cohorte du Centre Hospitalier National Albert Royer (Dakar) [Diplôme d'Etudes Spéciales en Pédiatrie]. [Dakar (Sénégal)]: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, Université Cheikh Anta Diop; 2003.
38. **Sebastiani P, Nolan VG, Baldwin CT, Abad-Grau MM, Wang L, Adewoye AH et al.** A network model to predict the risk of death in sickle cell disease. *Blood*. 1 oct 2007;110(7):2727-35.
39. **Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Bellevue R, Grover R.** Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood*. 1995;776-83.
40. **Lionnet F, Nadjib N, Katia H, Stojanovic S, Avellino V, Haymann J-P.** Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 2012;97(8):1136-41.
41. **Lepage P, Forget PMF, Schmitz V, Hoyoux C.** Infection et prophylaxies anti-infectieuses dans la drépanocytose. *Rev Méd Liège*. 2013;59(3):145-8.
42. **Bégué P, Castello-Herbreteau B.** La drépanocytose : de l'enfant à l'adolescent. Prise en charge en 2001. *Bull Soc Pathol Exot*. 2001;94(2):85-9.

- 43.** **Sanda A.** Les principales causes de mortalité dans le service de pédiatrie B . Rev Méd Côte Ivoire. 1987;(82):51-2.
- 44.** **Diagne I, Ndiaye O, Moreira C, Signaté H, Camara B, Diouf S.** Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar. Archiv de Pédiatrie (Paris). 2000;16-24.
- 45.** **Galacteros F.** Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. Bull Soc Pathol Exot. 2001;94(2):77-9.
- 46.** **Riehm Meier E, Miller JL.** Sickle Cell Disease in Children. Drugs. 2012;72(7):895-906.
- 47.** **Bailey K, Morris JS, Thomas P, Serjeant GR.** Fetal haemoglobin and early manifestations of homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child. 1992;67:517-20.
- 48.** **Rogers DM, Clarke JM.** Early death in Jamaica children with sickle-cell disease. Br Med J. 1978 Jun 10;1(6126) :515-6.
- 49.** **Montalembert M de, Girot R, Galacteros F.** La drépanocytose en France en 2006 : acquis et défis. Archiv de Pédiatrie. 2006;1191-4.
- 50.** **Saqladi A, Abdul Wahab, Delpisheh A, Gadeem B, Brabin B.** Clinical profile of sickle cell disease in Yemeni children. Annals of Tropical Pediatrics: International Child Health, déc 2007;27(4):253-9.
- 51.** **Inati A, Jradi O, Tabaray H, Moallem H, Rachkidi Y, Accaoui R.** Sickle Disease: the Lebanese experience. Int Jnl Lab Hem. 29e éd. 2007;29:399-408.
- 52.** **Adewoyin AS.** Management of Sickle Cell Disease: A Review for Physician Education in Nigeria (Sub-Saharan Africa). Anemia. 2015;2015:1-21.
- 53.** **Tshilolo L.** Les complications habituelles de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique. Développement & Santé. 2006;(182).
- 54.** **Olney RS.** Preventing Morbidity and Mortality From Sickle Cell Disease A Public Health Perspective. Am J Prev Med. 1999;16(2):116-21.
- 55.** **Diagne I, Diagne-Gueye NDR, Signaté H, Camara B, Lopez-Sall P, Diack-Mbaye A.** Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique: expérience de la cohorte de l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar. Méd Trop. 2003;(63):513-20.
- 56.** **Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, et al.** Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood. 7 juill 2011;118(1):19-27.
- 57.** **Milton JN, Gordeuk VR, Taylor JG, Gladwin MT, Steinberg MH, Sebastiani P.** Prediction of Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia Using an Ensemble of Genetic Risk Prediction Models. Circ Cardiovasc Genet. 1 avr 2014;7(2):110-5.

58. **Ansong D, Akoto AO, Ocloo D, Ohene-Frempong K.** Sickle Cell Disease: Management Options and Challenges in Developing Countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 4 nov 2013 [cité 5 août 2015];5(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867228/>.
59. **Montalembert MD, Tshilolo L.** Les progrès thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose sont-ils applicables en Afrique subsaharienne. *Méd Trop.* 2007;(67):612-6.
60. **Williams TN, Obaro SK.** Sickle cell disease and malaria morbidity: a tale with two tails. *Trends Parasitol.* juill 2011;27(7):315-20.
61. **Iheanyu E, Okpala MBBS.** New Therapies for Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:975-87, ix. 10.1016/j.hoc.2005.08.004.
62. **Beuzard Y.** Perspectives thérapeutiques de la drépanocytose. *Rev Prat.* 1992;42(15):1908-11.
63. **Godeau B.** Prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs. Le point de vue de l'interniste. *Bull Soc Pathol Exot.* 2001;94(2):90-1.
64. **Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A et al.** Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA.* 2 avr 2003;289(13):1645-51.
65. **Labie D, Elion J.** La drépanocytose: problème de l'Afrique. *Méd Trop.* 2010;(70):449-53.
66. **Begue P.** Infection et drépanocytose. *Pathol Biol.* 1999;47(1):19-25.
67. **Begue P, Castello-Herbreteau B.** Infections graves chez l'enfant drépanocytaire : aspects cliniques et prévention. *Arch Pédiatrie Paris.* 2001;8(suppl4):732-41.
68. **Djembo TM, Tchiloemba M, Galacteros F, Rosa J, Lissouba P.** Étude épidémiologique des hémoglobinopathies au Congo chez 2257 nouveau-nés. *Nouv Rev Fr Hématologie* 1986;(28):249-51.
69. **Chekoury A, Laporte M, Dupy E.** Les accidents vasculaires cérébraux dans la drépanocytose Stroke in sickle cell disease. *Sang Thromb Vaiss.* 2008;20(2):77-81.
70. **Ndiaye A.** Syndromes drépanocytaires majeurs associés aux pathologies chroniques chez l'enfant et l'adolescent: interférences sémiologiques, évolutives et thérapeutiques [Thèse Doctorat en Médecine]. [Dakar (Sénégal)]: Université Cheikh Anta Diop; 2011.
71. **Girot R, Begué P, Galacteros F, Fauroux B, Epaud R, Clément A.** Le Syndrome thoracique de l'enfant. In : La drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext,; 2003. 125-34.
72. **Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC.** Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynecol.* 1995;947-5.

73. **Quinn CT.** Sickle Cell Disease in Childhood. *Pediatr Clin North Am.* déc 2013;60(6):1363-81.
74. **Alexandre L, Keclard L, Romana M, Saint-Martin C, Lavocat-Bernard E, Midonet N.** Efficient of prenatal counselling for sickle cell disease in Guadeloupe. *Genet Couns.* 1997;25-32.
75. **Beyeme-Owono M, Chiabi A.** Physiopathologie et clinique de la drépanocytose chez l'enfant. *Clin Mother Child Health.* janv 2004;1(1):37-42.
76. **PubMed Central Link** [Internet]. [cité 4 août 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1988954/>
77. **Gaston MH, Verter JI, Woods GM.** Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 314e éd. 1986;1593-9.
78. **Quinn CT, Shull EP, Naveed A, Lee NJ, Rogers ZR, Buchanan GR.** Clinical Trials and Observations Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. *Blood.* janv 2007;109(1):40-5.
79. **Mabiala Babela JR, Nzinguola S, Senga P.** Les crises vaso-occlusives drépanocytaires chez l'enfant et l'adolescent à Brazzaville, Congo. Étude rétrospective de 587 cas. *Bull Soc Pathol Exo.* 2005;98(5):365-70.
80. **Strouse JJ, Heeney MM.** Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Disease: Efficacy, Barriers, Toxicity, and Management in Children. *Pediatr Blood Cancer.* août 2012;59(2):365-71.
81. **Steinberg M, McCarthy W, Castro O, Ballas S, Armstrong F, Smith W, et al.** The Risks and Benefits of Long-term Use of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia: A 17.5 Year Follow-Up. *Am J Hematol.* juin 2010;85(6):403-8.
82. **Diagne I, Diagne-Gueye NDR, Fall AL, Déme I, Sylla A, Coly IJ.** Aspects épidémiologiques évolutifs de la splénomégalie chez les enfants et adolescents porteurs de syndromes drépanocytaires majeurs au Sénégal. *Arch Pédiatrie Paris.* 2010;17(7):1017-25.
83. **Koko J, Dufillot D, M'ba-Meyo J.** Mortalité des enfants drépanocytaires dans un service de pédiatrie en Afrique Centrale. *Arch Pédiatrie Paris.* 1998;5(9):965-9.
84. **Kampatide N, Ategbo S, Bodjona H, Assimadi K.** Hôpital et drépanocytose. In *Drépanocytose et Santé publique.* Coéd. INSERM/ Centre International de l'Enfance, Paris, 1997, vol 1. ; 91-95. *Drépanocytose Santé Publique.* 1997;1:91-5.
85. **Seeler RA.** Deaths in children with sickle-cell anemia. A clinical analysis of 19 fatal instances in Chicago. 1972;11(11):634-7. 226
86. **Chambers RL, Skinner CJ.** Analysis of survey data [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=159632>

87. **Hyman HH.** Survey Design and Analysis: Principles, Cases and Procedures [Internet]. Free Press of Glencoe; 1955. Disponible sur: <https://books.google.sn/books?id=nQqPAAAAIAAJ>
88. **Hill C, Com-Nougué C, Kamar A.** Analyse statistique des données de survie [Internet]. Flammarion Médecine-Sciences; 1996. (Statistique en biologie et en médecine). Disponible sur: <https://books.google.sn/books?id=xVooAAAACAAJ>
89. **Athale UH, Chintu C.** Clinical analysis of mortality in hospitalized Zambian children with sickle cell anaemia. East Afr Med J. 1994;71(6):388-91.
90. **Quinn CT, Shull EP, Naveed A, Lee NJ, Rogers ZR, Buchanan GR.** Clinical Trials and Observations Prognostic significance of early vaso-occlusive complications in children with sickle cell anemia. Blood. janv 2007;109(1):40-5.
91. **Allareddy V, Roy A, Lee MK, Nalliah RP, Rampa S, Allareddy V, et al.** Outcomes of Acute Chest Syndrome in Adult Patients with Sickle Cell Disease: Predictors of Mortality. PLoS ONE [Internet]. 16 avr 2014 [cité 5 août 2015];9(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989222/>
92. **Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al.** The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood. 15 juill 1994;84(2):643-9.
93. **Benkerrou M, Brahimi L, Vilmer E.** L'anémie chez l'enfant drépanocytaire. Ann Pédiatrie Paris. 1999;46(7):479-85.
94. **David H, Gergen PJ, Moore Jr RM.** Geographic differences in mortality of young children with sickle cell disease in United States. Public Health Rep. 1997;(152):52-8.
95. **Lê PQ, Gulbis B, Dedeken L, Dupont S, Vanderfaellie A, Heijmans C, et al.** Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. Pediatr Blood Cancer. 14 juill 2015;
96. **Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al.** Severe Painful Vaso-Occlusive Crises and Mortality in a Contemporary Adult Sickle Cell Anemia Cohort Study. PLoS ONE [Internet]. 5 nov 2013 [cité 5 août 2015];8(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818240/>
97. **Steinberg MH.** Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. Br J Haematol. mai 2005;129(4):465-81.

# **ANNEXES**

## ANNEXE 1

### Définitions opérationnelles des variables recueillies

VARIABLES	DEFINITION OPERATIONNELLE
<b>ETAT CIVIL</b>	
Numéro de dossier	Numéro du dossier
Sexe	Sexe du patient
Noms	Nom du patient
Prénoms	Prénom du patient
Date de naissance	en jour, mois, année
Age	Age en mois
Ethnie:	Ethnie du père
Origine géographique	Localité où le patient vit depuis au moins 6 mois
Date d'inclusion	Date de début du suivi: (au niveau de l'Hôpital Albert Royer)
Age du patient au début du suivi: (au niveau de l'Hôpital Albert Royer)	Age du patient en mois à la date de la première consultation à l'unité de prise en charge des drépanocytaires au niveau de l'Hôpital Albert Royer
Age du patient au moment du diagnostic de la maladie	Age du patient en mois au moment où le diagnostic biologique a été réalisé
<b>CLINIQUE</b>	
Vaccination	vaccination au moins à un des antigènes suivants : méningite A, pneumo 23, typhimVi, hépatite B, anti-hépatite B, antipneumococcique polysaccharidique, anti-méningococcique A+C et anti-typhique.
Nombre de Crises vaso-occlusives	Nombre de Crises douloureuses vaso-occlusives dont la durée est > 72h durant la dernière année de suivi
<b>PARACLINIQUE</b>	
Type d'hémoglobinopathie	Homozygote: SS ; Double Hétérozygote :SC et Sβ thalassémie
Taux d'hémoglobine fœtale	Proportion d'hémoglobine F
Taux d'hémoglobine de base	C'est le taux d'hémoglobine le plus constant sur les hémogrammes effectués en période de stabilité clinique (mg/dl)
<b>TRAITEMENT</b>	
Antibioprophylaxie Régulière	Prise régulière de pénicilline jusqu'à 5 ans d'âge
Traitemen par l'hydroxy-urée	Prescription et prise d'hydroxy-urée
Traitemen par l'acide folique	Prise régulière de l'acide folique sous prescription
Vaccination	vaccination au moins à un des antigènes suivants : méningite A, pneumo 23, typhimVi, hépatite B, autres

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINITION OPERATIONNELLE</b>
	anti-hépatite B, antipneumococcique polysaccharidique, anti-méningococcique A+C et anti-typhique.
<b>EVOLUTION</b>	
Accidents vaso-occlusifs graves	Présence ou cours du suivi de : syndrome thoracique aigu, priapisme, accident vasculaire cérébral, autres au cours de la dernière année de suivi
Infections graves	Existence ou non d'une infection à type de : septicémie, méningite, cholécystite aigue, ostéomyélite, pneumonie, au cours de la dernière année de suivi
Anémies sévères:	Taux d'hémoglobine inférieur à 5 mg/dl au cours de la dernière année de suivi
Complications Chroniques	Présence d'une des complications suivantes : lithiasis biliaire, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, ostéonécrose etc.
Décès	Patient décédé en raison de la maladie ou de ses complications
Date des dernières nouvelles	Date de la dernière consultation ou date de décès ou date de pointe
Etat aux dernières nouvelles	Etat (décédé, vivant, ou perdu de vu) à la date des dernières nouvelles

## ANNEXE 2

### Modalités de variables recueillies et leurs abréviations

VARIABLES	MODALITES
Sexe	Femelle / Male
Ethnie	Différentes ethnies du Sénégal et de la sous-région
Origine géographique	Dakar, Région, Etranger
Age du patient lors du diagnostic de la maladie (mois)	Tranche d'âge en mois [0,6), [6,24), [24,60), [60,120) et [120,180)
Age du patient lors du début de suivi de la maladie (mois)	Tranche d'âge en mois [0,60), [60,120), [120,180) et [180,277]
Type d'hémoglobinopathie	SS, SC, S β
Taux d'hémoglobine de base (mg/dl)	Intervalles (4,5], (5,7], (7,9] et (9,13] en mg/dl
Taux d'hémoglobine fœtale	% d'hémoglobine F par tranches d'âge en mois : [0,6) et [6,24)
Vaccination ou non à un antigène	Oui / Non
Prise régulière d'acide folique	Oui / Non
Antibiothérapie régulière	Oui / Non
Prise d'hydroxy-urée	Oui / Non
Existence ou non d'infection grave lors de la dernière année de suivi	Oui / Non
Existence ou non d'accidents vaso-occlusifs grave	Oui / Non
Existence ou non de complications chroniques	Oui / Non
Existence ou non d'une anémie sévère lors de la dernière année de suivi	Oui / Non
Nombre de crises vaso-occlusive lors de la dernière année de suivi dont la durée est $\geq 72$ h	Nombre entier
Décès	Oui / Non

## **ANNEXE 3**

### **Ressources de l'étude**

#### **▪ Humaines**

- 3 personnes pour la collecte des données (2 enquêteurs et un superviseur)
- 2 personnes pour la saisie de données

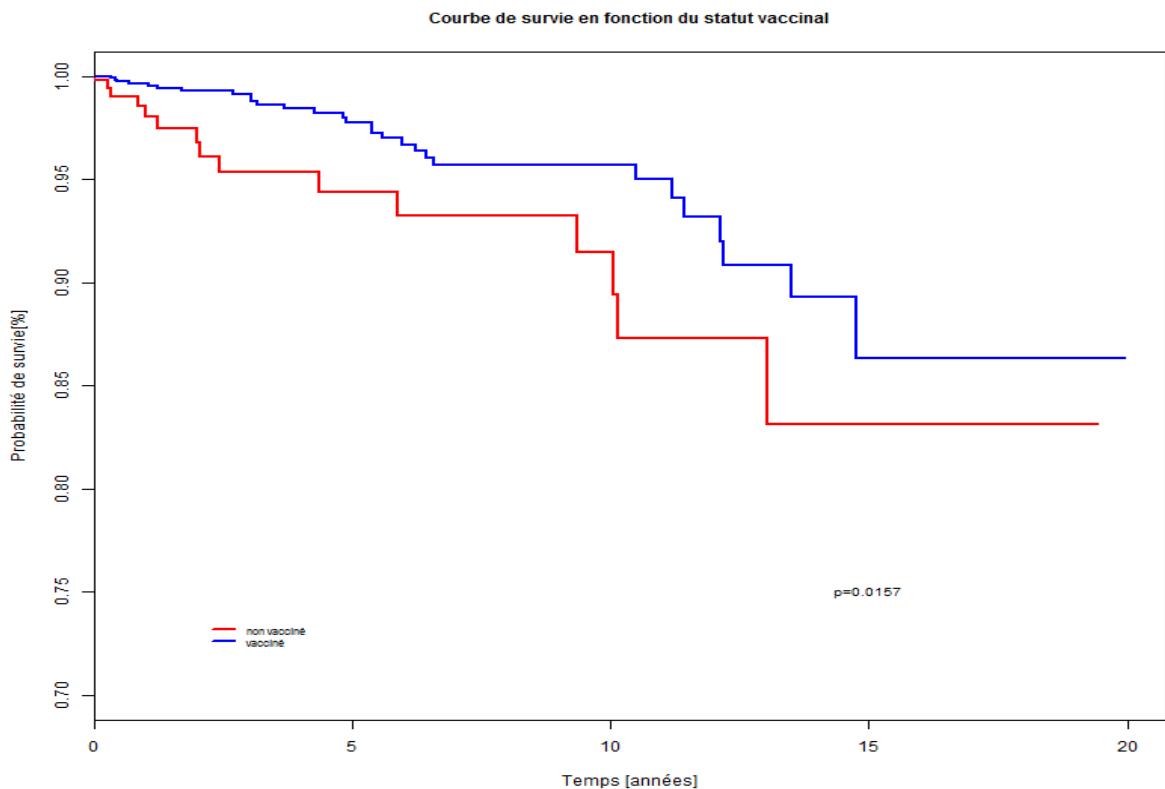
#### **▪ Matérielles**

- 8 rames de papier
- 2 ordinateurs portables

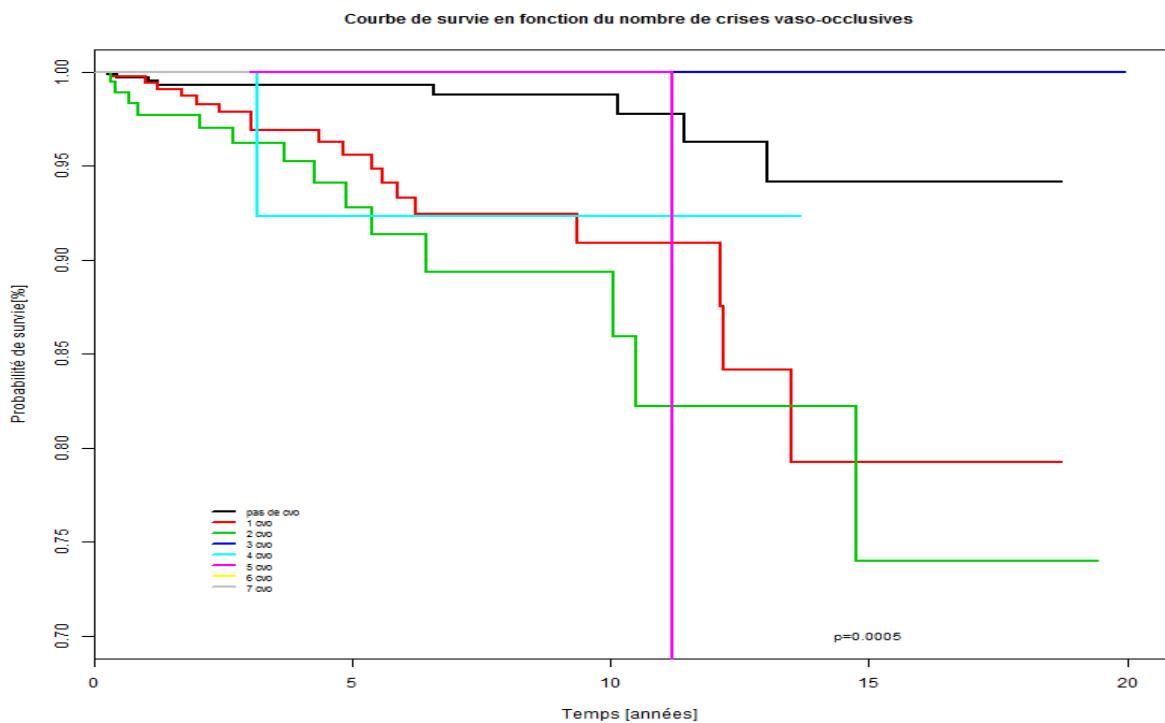
#### **▪ Financières**

<b>Désignation</b>	<b>Cout unitaire</b>	<b>Nombre</b>	<b>Total</b>
Prise en charge enquêteurs et superviseur	100000	3	300.000
Prise en charge opérateurs de saisie	100000	2	200.000
Frais de reprographie	135.000	1	135.000
<b>TOTAL</b>			<b>635.000 francs</b>

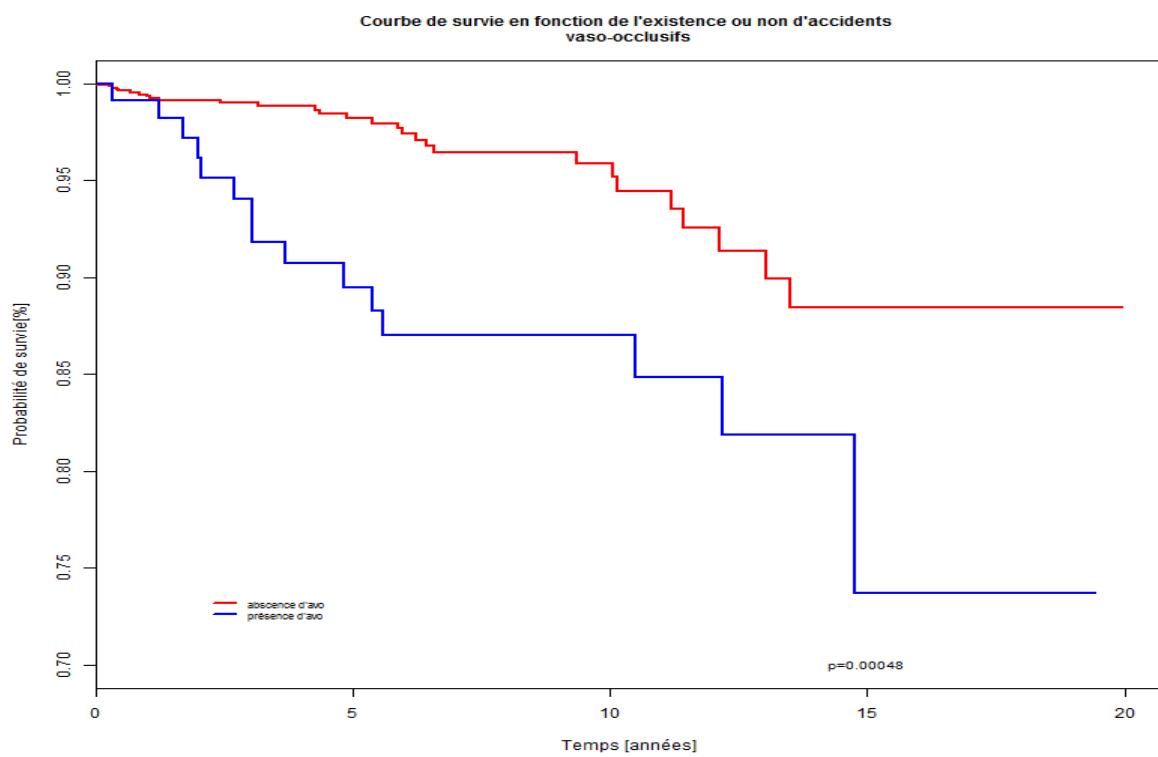
## ANNEXE 4



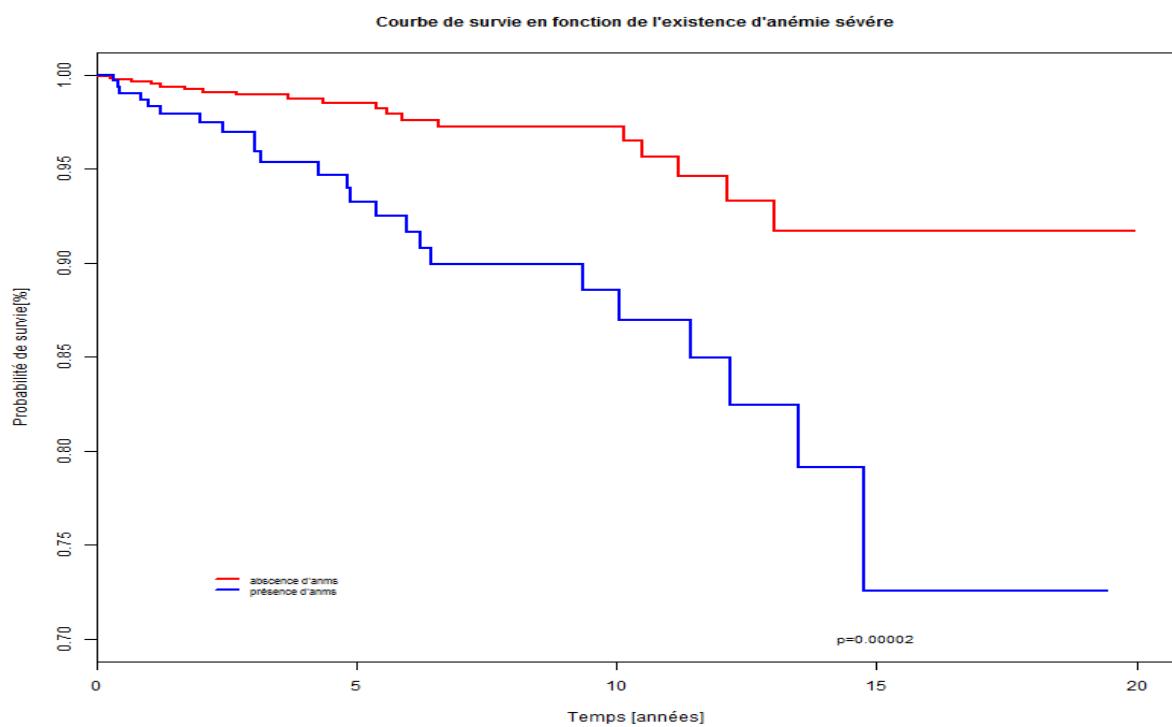
## ANNEXE 5



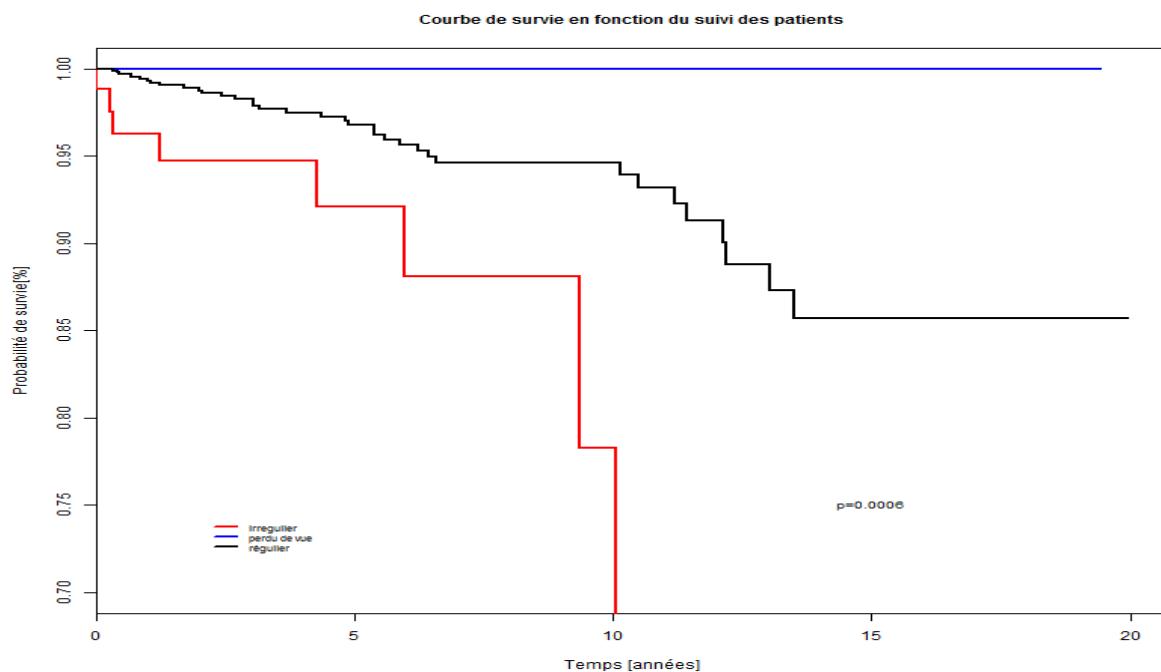
## ANNEXE 6



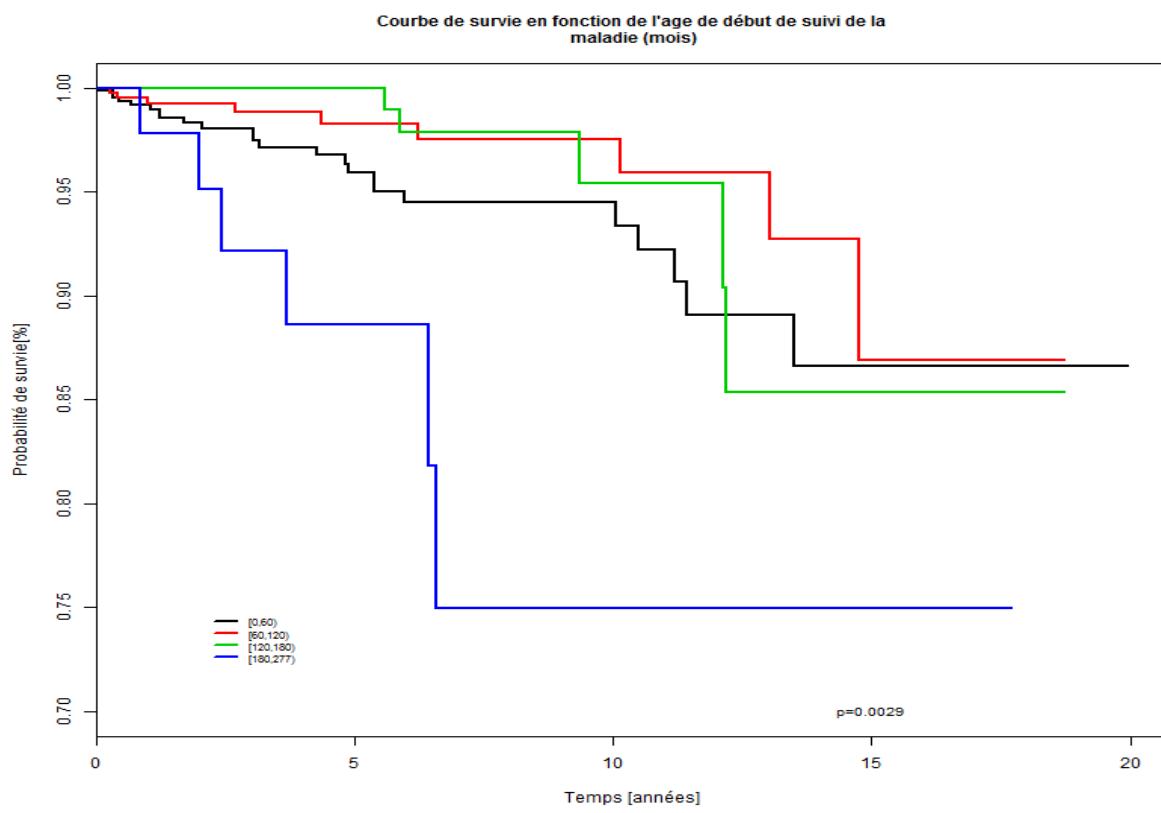
## ANNEXE 7



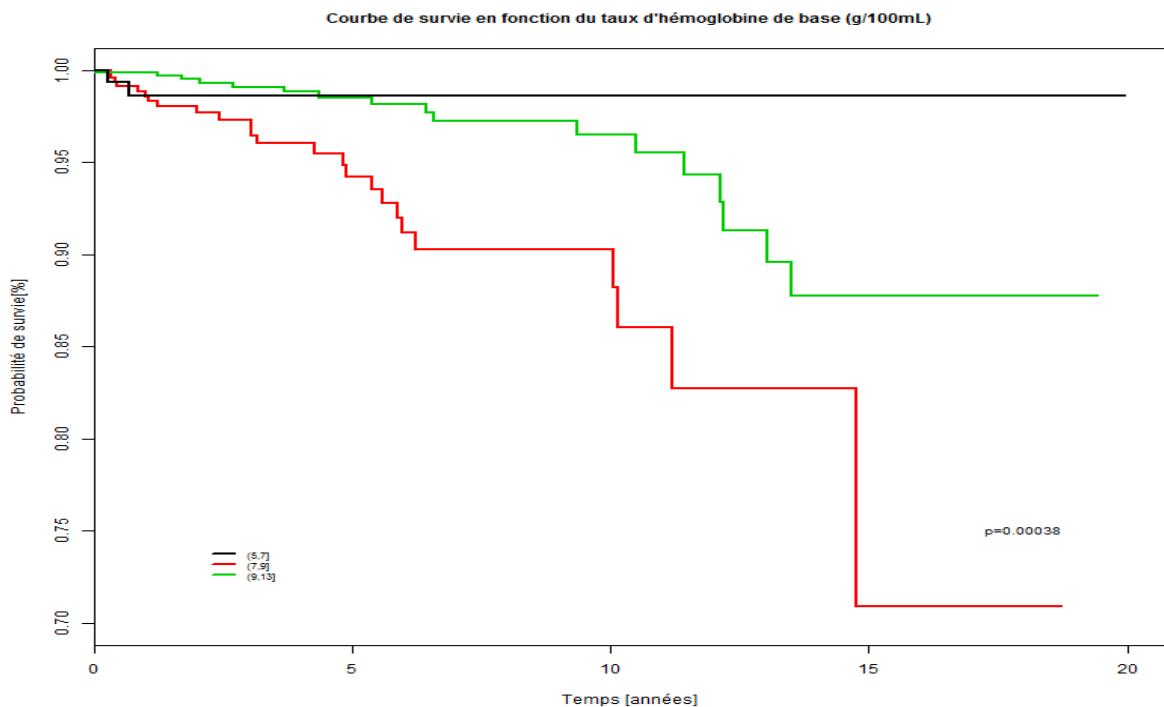
## ANNEXE 8



## ANNEXE 9

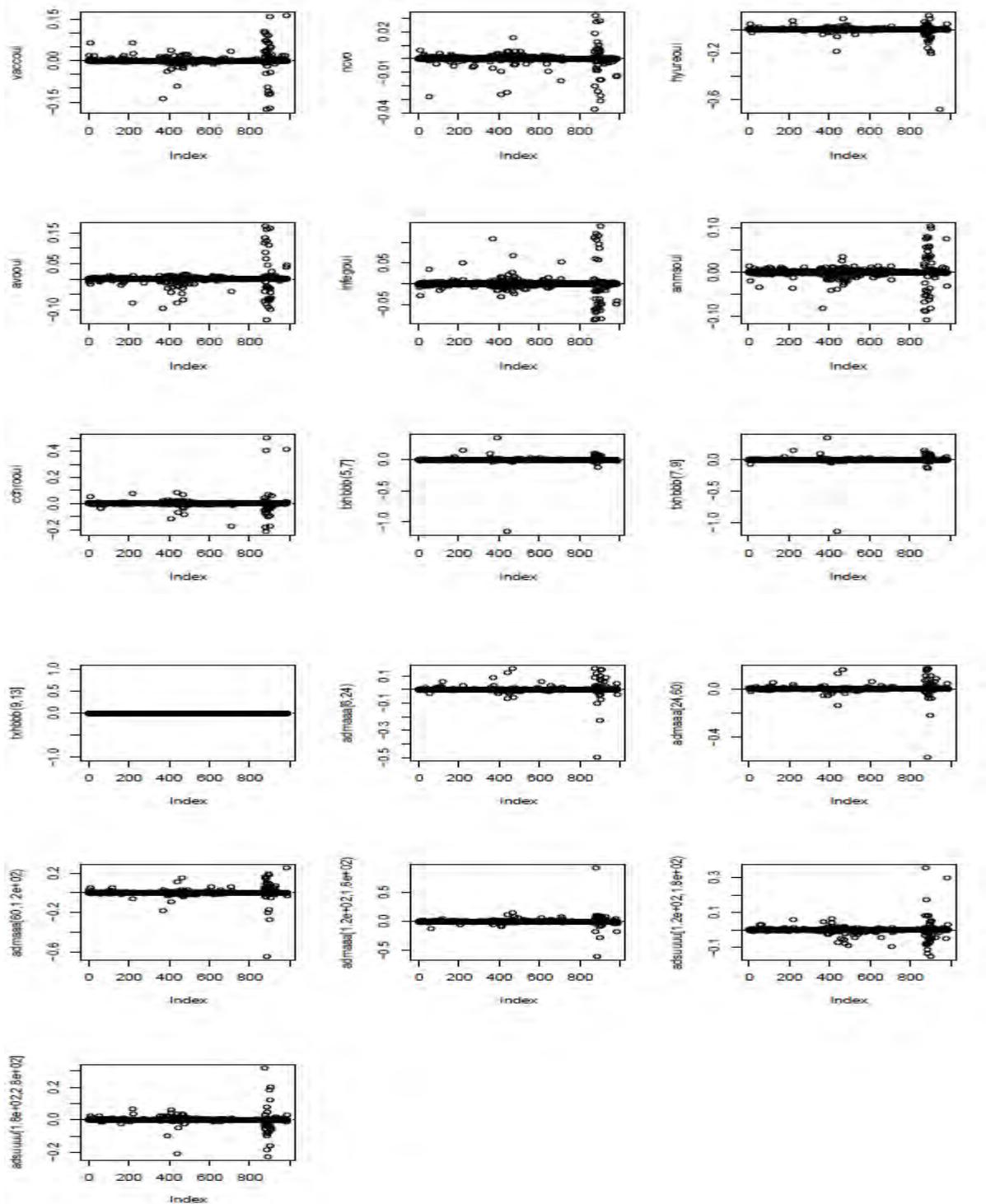


## ANNEXE 10



## ANNEXE 11

### Graphe des résidus dfbeta



Graphe des résidus dfbeta