



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1993



THESE N°

41011

LES MALADIES DREPANOCYTAIRES
HISTOIRE NATURELLE ET PRISE EN CHARGE
EN GUADELOUPE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 février 1993

Par

Marie-Cécile BELIN
épouse SAUGET

née le 15 mai 1964 à Bonn (Allemagne)

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur VALLAT
Monsieur le Professeur BOULESTEIX
Monsieur le Professeur DENIS
Monsieur le Professeur DUMAS

Président
Juge
Juge
Juge

THESE méd. LIMOGES 1993 m.2.1.10



Ex: 2

Sibil: HU 9104

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1993

THESE N° 110

LES MALADIES DREPANOCYTAIRES
HISTOIRE NATURELLE ET PRISE EN CHARGE
EN GUADELOUPE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 février 1993

Par

Marie-Cécile BELIN
épouse SAUGET

née le 15 mai 1964 à Bonn (Allemagne)

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur VALLAT

Président

Monsieur le Professeur BOULESTEIX

Juge

Monsieur le Professeur DENIS

Juge

Monsieur le Professeur DUMAS

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES - FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie Infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive

GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine Légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

JE DEDIE CETTE THESE

A mes parents ,

Qui m'ont toujours soutenue au cours de ces études.
Que ce travail soit pour eux le témoignage de ma profonde
affection .

A Jean-Baptiste ,

Pour les épreuves partagées
et le courage que nous avons eu à deux .

A Raphaël ,

Pour sa vie future .

A toute ma famille ,

A mes amis .

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Jean-Michel VALLAT

Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des hôpitaux

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance pour votre disponibilité et votre soutien bienveillant .

A NOS JUGES

Monsieur Jean BOULESTEIX

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des hôpitaux

Il a accepté avec bienveillance d'examiner notre travail .
Ses qualités de pédiatre y apportent un éclairage avisé.

Monsieur François DENIS

Professeur des Universités de Bactériologie -Virologie
Médecin des hôpitaux

Nous sommes très touchés de l'honneur qu'il nous fait en acceptant
de juger ce travail car nous connaissons son intérêt pour les
pathologies tropicales .

Monsieur Michel DUMAS

Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des hôpitaux

Il nous a fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail.
Ses compétences en neurologie tropicale rendent son jugement
indispensable.

LES MALADIES DREPANOCYTAIRES

HISTOIRE NATURELLE ET PRISE EN CHARGE

EN GUADELOUPE



LES MALADIES DREPANOCYTAIRES
HISTOIRE NATURELLE ET PRISE EN CHARGE
EN GUADELOUPE:

1.	INTRODUCTION.....	3
2.	SYNTHESE SUR LES MALADIES DREPANOCYTAIRES.....	5
2.1.	DEFINITION.....	6
2.2.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
2.3.	GENETIQUE.....	9
2.4.	REPARTITION.....	10
2.5.	SEMIOLOGIE / DONNEES BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES.....	12
2.6.	HISTOIRE NATURELLE.....	29
3.	LA PRISE EN CHARGE DE LA DREPANOCYTOSE.....	30
3.1.	GENERALITES.....	31
3.2.	INFORMATION /EDUCATION/ ENSEIGNEMENT.....	32
3.3.	DEPISTAGE NEO-NATAL.....	35
3.4.	DEPISTAGE ANTE-NATAL CONSEIL GENETIQUE.....	43
3.5.	SUIVI MEDICAL/SOCIAL/PSYCHOLOGIQUE.....	47
4.	LES MALADIES DREPANOCYTAIRES EN GUADELOUPE.....	51
4.1.	ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR LES HOSPITALISATIONS DE 223 ENFANTS DREPANOCYTAIRES AU CHRU DE POINTE-A-PITRE ENTRE 1976 ET 1986.....	52
4.2.	CREATION DU CENTRE INTEGRE DE LA DREPANOCYTOSE.....	60
4.3.	EVALUATION.....	66
5.	CONCLUSION.....	71
	BIBLIOGRAPHIE.....	73

1. INTRODUCTION

La Drépanocytose est une maladie héréditaire du globule rouge atteignant particulièrement les populations de race noire, mais qui n'en est pas l'apanage. Du fait de l'importance croissante des populations migrantes ces dernières années, la Drépanocytose est devenue avec les Thalassémies l'hémoglobinopathie la plus fréquente en Europe.

Les manifestations en sont précoces, dès les premiers mois de la vie, graves et souvent létales en l'absence d'un diagnostic rapide et de la mise en route d'un traitement adapté.

Dans la première partie de notre travail, nous exposerons les principales données physiopathologiques, génétiques, biologiques et sémiologiques sur les maladies drépanocytaires.

Nous étudierons ensuite les moyens de prévention qui permettent, en l'absence de traitement causal actuellement disponible, de lutter contre la maladie :

prévention primaire avec le dépistage antenatal et le conseil génétique pour diminuer l'incidence de la maladie :

prévention secondaire avec le dépistage néonatal et le suivi médical précoce, pour lutter contre les complications aiguës qui sont la cause d'une mortalité infantile élevée :

prévention tertiaire avec un suivi médical continu et à vie pour détecter précocement les complications dégénératives.

La dernière partie expose les circonstances de la création récente d'un centre de prise en charge des malades drépanocytaires en Guadeloupe, avec lequel j'ai pu travailler.

L'impact véritable de la drépanocytose en Guadeloupe a été longtemps négligé par les instances sanitaires. Une action débutée en 1983, à l'initiative de la formation INSERM de Guadeloupe, a entrepris de transformer le profil de la maladie.

Une étude rétrospective, portant sur 223 dossiers d'enfants drépanocytaires, hospitalisés dans les services de pédiatrie du centre hospitalier de Pointe-à-Pitre entre avril 1976 et septembre 1986, a révélé le poids économique, social et psychologique de la maladie.

Nous décrivons l'organisation progressive du Centre Intégré de la Drépanocytose en Guadeloupe , ses différents secteurs d'activités : -prévention,formation ,recherche-, et nous tenterons d'évaluer les conséquences de la présence d'un tel centre sur la mortalité et la morbidité de la population drépanocytaire.

D'autres centres ,créés depuis une dizaine d'années aux Etats-unis ,en Angleterre et à la Jamaïque,ont déjà prouvé leur efficacité.

L'objectif de ce travail est de présenter au travers d'une expérience personnelle, une maladie grave , devenue fréquente en France métropolitaine, et trop souvent méconnue par le corps médical .

2. LES MALADIES DREPANOCYTAIRES

- 2.1. DEFINITION
- 2.2. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES
- 2.3. GENETIQUE
- 2.4. REPARTITION
- 2.5. SEMIOLOGIE /DONNEES BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

2.5.1. ETAT DE BASE

2.5.2. COMPLICATIONS AIGUES

- 2.5.2.1. ANEMIE
 - 2.5.2.1.1. séquestrations
 - 2.5.2.1.2. aplasie
 - 2.5.2.1.3. hémolyse
- 2.5.2.2. INFECTIONS
 - 2.5.2.2.1. méningites et septicémies
 - 2.5.2.2.2. ostéomyélites
- 2.5.2.3. VASO-OCCLUSIONS
- 2.5.2.4. SYNDROME PULMONAIRE AIGU
- 2.5.2.5. MORTS SUBITES

2.5.3. COMPLICATONS DEGENERATIVES

- 2.5.3.1. NECROSES EPIPHYSAIRES
- 2.5.3.2. EPANCHEMENTS ARTICULAIRES
- 2.5.3.3. ATTEINTES RENALES
- 2.5.3.4. RETINOPATHIES PROLIFERATIVES
- 2.5.3.5. HYPERSPLENISME
- 2.5.3.6. LITHIASES BILLAIRES
- 2.5.3.7. ATTEINTES CARDIAQUES ET PULMONAIRES
- 2.5.3.8. ULCERES DE JAMBE
- 2.5.3.9. ANEVRYSMES MULTIPLES ET MOYA-MOYA

2.1. DEFINITION

La drépanocytose est une maladie génétique héréditaire qui résulte de la présence dans le globule rouge d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S .

Cette pathologie comprend en fait plusieurs syndromes voisins résultant de conditions génétiques différentes. Les formes les plus communément répandues correspondent aux phénotypes suivants :

SS	forme homozygote : sévérité majeure 70 à 98 % d'hémoglobine S
SC	forme hétérozygote composite: présence dans le globule rouge d'une autre hémoglobine anormale: l'hémoglobine C
Sβ ^o thal	forme hétérozygote composite : associée à une βétathalassémie et absence de chaînes β normales :sévérité majeure
Sβ+thal	forme hétérozygote composite: associée à une βétathalassémie et persistance de chaînes β normales

Signalons l'existence d'autres syndromes sévères ,moins répandus, dont les phénotypes sont:

SD Pundjab	forme hétérozygote composite : l'hémoglobine S est associée à une autre hémoglobine anormale : l'hémoglobine D (β6 Glu-Lys)
SO Arab	...hémoglobine O (β121 Glu-Lys)
SE	...hémoglobine E (β26 Glu-Lys) fréquente en Asie
S.Antilles	...hémoglobine comportant une double mutation de la chaîne β la mutation S et β83 Val - Ileu (101)

Par ailleurs,plus de 500 hémoglobines anormales ont été décrites de façon ponctuelle dans le monde mais la plupart n'entraînent pas de manifestation clinique.(91)

Une classification des syndromes drépanocytaires en syndromes mineurs et majeurs peut être utile mais parfois inexacte car il existe de fortes variations individuelles.

Les syndromes drépanocytaires dits majeurs .sont : SS:Sβ:SD.:SO:SE .

Les *syndromes drépanocytaires dits mineurs* ou formes atténuées sont :

- SPHHF forme avec persistance dans le globule rouge de la synthèse d'hémoglobine fœtale
- S α thal forme associée à une alphathalassémie

Nous insistons sur le fait que les individus hétérozygotes dont le phénotype est AS/AD/AC ...ont dans leurs globules rouges au moins 50% d'hémoglobine normale - hémoglobine A - et ne sont donc pas malades. Ils ne sont pas "drépanocytaires " : ils sont dits " porteurs du trait drépanocytaire " et peuvent transmettre la maladie .

Certains athlètes noirs hétérozygotes ont remporté des médailles aux jeux olympiques de Mexico à une altitude de plus de 2000 mètres .(16)

Signalons de très rares cas de sujets AS pour lesquels des manifestations pathologiques ont été décrites. dans des conditions extrêmes.

2.2. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'hémoglobine normale est constituée d'une partie prosthétique -l'hème- qui fixe l'oxygène et d'une partie protéique -la globine- composée de deux paires de chaînes polypeptidiques deux à deux identiques (alpha. beta . teta . delta . epsilon. dzeta).

La synthèse des chaînes d'hémoglobine évolue avec l'âge. Par ordre d'apparition .dans l'ontogenèse humaine. on distingue successivement :

pour la vie embryonnaire .

l'hémoglobine Gower 1 constituée de deux chaînes dzeta et de deux chaînes epsilon (Z2:É2) .

l'hémoglobines Gower 2 (α 2 :É2)

l'hémoglobine Portland (Z2:Υ2)

pour la vie fœtale : Hb F (α 2 :Υ2)

après la naissance : Hb A(α 2:β2) et Hb A2(α 2:δ2)

L'hémoglobine S diffère de l'hémoglobine normale par la survenue d'une mutation ponctuelle au niveau de la chaîne β :

la valine se substitue au sixième acide aminé de la chaîne, la glutamine.

La propriété qui confère à l'hémoglobine S son pouvoir pathogène résulte directement de cette mutation et est :

l'aptitude à polymériser sous forme désoxygénée.

La formation des polymères d'hémoglobine S est accrue dans les conditions suivantes :

- concentration forte en Hb S, déshydratation
- saturation en oxygène faible
- PH acide
- froid
- stase

Sous l'effet de la formation des polymères d'hémoglobine S, le globule rouge perd sa forme discoïde pour devenir falciforme et rigide. Il est alors appelé "*drépanocyte*".

Cette transformation est initialement réversible avec la disparition des conditions d'induction.

Des épisodes répétés de falciformation vont aboutir à la formation de *drépanocytes irréversibles*, par altération des structures membranaires du globule rouge.(80)

Ces cellules sont caractérisées par:

- une affinité diminuée pour l'oxygène
- une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine élevée
- une déformabilité moindre ou nulle
- une forte adhésivité aux endothéliums
- une durée de vie réduite (10 à 12 jours)

La formation de drépanocytes irréversibles est indépendante de l'âge des hématies. Il est possible d'apprécier l'importance de cette population érythrocytaire par l'établissement de la courbe de répartition des hématies, en gradient de phtalates.

Le taux d'hémolyse dépend de la proportion des drépanocytes irréversibles.(81)

Les drépanocytes réversibles et irréversibles (cellules denses) représentent 1 à 52% de la population érythrocytaire du sujet drépanocytaire(23).

La gravité de la maladie est en relation directe avec la capacité de formation de polymères. (24)(25)

Proportion des principales hémoglobines
chez le sujet normal et dans les hémoglobinopathies courantes
 d'après BEAUVAIS P.(16)

Hb	A	F	A2	S	C
AA adulte	95-98	0-2	1-3	-	-
AA né	5-50	50-95	<0.3	-	-
AA 4m	85-90	10-15	<0.5	-	-
AA 6m	93-97	2-4	1-3	-	-
SS	-	2-20	2-4	75-95	-
AS	55-60	0-2	1-3	38-45	-
SC	-	2-10	1-3	45-55	45-55
Sβ°	-	2-30	4-7	50-85	-
Sβ+	10-30	1-20	4-6	55-80	-
SPHHF	-	15-35	1-3	60-80	-

2.3. GENETIQUE

Les gènes codant pour les chaînes β de l'hémoglobine se situent sur le chromosome 11.

La mutation à l'origine de la drépanocytose se situe sur l'une des bases d'un codon d'ADN et entraîne une erreur dans le codage de l'ARN messager et de l'acide aminé correspondant .

La base Adénine du triplet {Guanine-Adénine-Guanine} qui code pour l'acide glutamique est remplacée par une Uracile. Le triplet muté devient {Guanine-Uracile-Guanine} qui lui code pour la valine .(16)

La chaîne β de l'hémoglobine est alors modifiée en sixième position où la glutamine est remplacée par la valine.

La formule de l'hémoglobine S est ($\alpha_2 \beta_2$ 6GLU--VAL)

La transmission est autosomique (non liée au sexe) récessive. Par exemple un couple AS /AS (asymptomatique) aura une probabilité de 1/4 d'avoir un enfant drépanocytaire SS .

Il est donc essentiel de pouvoir connaître les sujets AS pour les informer du risque qu'ils ont de faire naître un enfant gravement malade.

Longtemps considérée comme une maladie héréditaire monogénique .la drépanocytose relève d'une complexité génétique extrême .(88)(105)

L 'expression clinique de la mutation drépanocytaire est hétérogène.

On s'est beaucoup interrogé sur les causes de ce polymorphisme d'expression. Les facteurs d'environnement interviennent mais certains éléments de variabilité sont incontestablement d'origine génétique .L'existence d'une alphathalassémie associée ou la présence dans le globule rouge d'un fort taux d'hémoglobine F. entraînent des formes atténuées de la maladie.Une régulation liée au chromosome X a été évoquée récemment .

2.4. REPARTITION

Le gène de l'hémoglobine S est retrouvé avec une grande fréquence dans les populations de race noire :

Afrique noire jusqu'à 40% d'hétérozygotes

Amérique du nord 8 à 10% d'hétérozygotes

Bésil . population noire : 8% d'hétérozygotes

En Guadeloupe.où la population est fortement métissée (noirs africains 90%. asiatiques 8%.libanais et syriens 2%), nous avons :

12% d'hétérozygotes . soit 1 sujet transmetteur sur 8

0.4% de sujets drépanocytaires . soit 1 sujet atteint sur 260

20 naissances de drépanocytaires par an.

On le retrouve aussi en Inde. sur la péninsule arabique.le pourtour méditerranéen (Grèce.Turquie.Italie).

Le nombre de drépanocytaires en Angleterre est estimé à 5000.

Dans Londres . il y a 4500 à 5000 enfants à risque qui naissent chaque année dont 50 à 55 sont des drépanocytaires non diagnostiqués à la naissance . (73)

En France métropolitaine, la drépanocytose est la deuxième maladie héréditaire monogénique après la mucoviscidose et la première en région parisienne .

La drépanocytose atteint un grand nombre de groupes ethniques .le plus souvent peu favorisés économiquement, peu familiarisés avec la culture occidentale. Le nombre de sujets .originaires de pays endémiques pour la beta-thalassémie et la drépanocytose .peut-être évaluée à 3.5 millions de personnes .soit *6,3 % de l'ensemble de la population en France.*

Les proportions respectives de ces populations à risque d'hémoglobinopathie .résidant en France métropolitaine en 1982 sont:

-Afrique du nord	44%
-Portugal	25%
-Italie	13%
-Asie	6%
-Afrique	5%
-Turquie	4%
-Bassin méditerranéen	3%

Dans la région parisienne ,sur un nombre de sujets atteints de drépanocytose estimé à 1000 en 1986 . . les origines se répartissaient de la façon suivante (60):
Afrique centrale 68 % : Antilles 22 % : Afrique du nord 10 % .

Le nombre de porteurs du trait avoisinait 180 000 d'après une estimation faite en 1986; on évalue actuellement le nombre des drépanocytaires à au moins 6000 .: l'hôpital Henri Mondor en suit 600 .(141)

La répartition des patients et des transmetteurs n'est pas homogène .

Ils sont pratiquement absents d'un grand nombre de régions rurales au nord de la Loire, mais très nombreux dans les banlieues des mégaloilles industrielles : plus de 30 % des naissances dans les maternités du Val-de-Marne surviennent chez des familles à risque , et ce taux est vraisemblablement dépassé en Seine-Saint-Denis, par exemple.

Actuellement , un nouveau-né sur 1100 est affecté par un syndrome drépanocytaire majeur dans la région parisienne et un sur 3000 dans la région marseillaise .

La prévalence moyenne en France,chez les nouveaux-nés,avoisine probablement un sur 4000 : *soit de l'ordre de 200 nouveaux malades par an .(91)*

1279 cas de syndromes drépanocytaires majeurs ont été répertoriés à la date du 31 mai 1991 :

855 cas en région parisienne

424 cas en province	sud-est	106
	nord-est	76
	sud-ouest	55
	est	55
	nord	36
	centre	8

2.5. SEMIOLOGIE / DONNEES BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

Le tableau clinique de la drépanocytose est peu spécifique. Dans un premier temps nous décrivons la maladie à l'état de base , c'est-à-dire en dehors de toute complication: ensuite nous étudierons les complications , aiguës et dégénératives. Pour chaque tableau clinique nous citerons les principales données para-cliniques et thérapeutiques .

2.5.1. ETAT DE BASE

A l'état de base ,on observe:

- les signes d'une anémie hémolytique avec pâleur, asthénie , dyspnée d'effort , ictère modéré variable d'un individu à l'autre pour un même état hémolytique.
- Une splénomégalie précoce , apparaissant dès le sixième mois , qui régresse rapidement pour laisser place à une rate atrophique vers l'âge de huit ans .

En fait la rate devient non fonctionnelle dès l'âge de 6 mois .(95)

La splénomégalie peut persister à l'âge adulte chez les sujets avec persistance d'hémoglobine fétale ou porteurs d'une alpha-thalassémie associée.

Tous les organes lymphoïdes suivent la même évolution.mais de façon plus lente .

L'importance de l'examen O.R.L. (végétations et amygdales) est majeur : il permet le dépistage des infections latentes ,donne le reflet direct de l'état immunitaire du sujet et permet de prévenir les pathologies hypoxémiantes par hypertrophie.(9)

- Une hépatomégalie modérée .

•Les modifications du morphotype sont inconstantes :plus marquées dans les formes homozygotes SS .elles apparaissent de façon tardive : le poids de naissance des drépanocytaires est normal . mais au cours de la croissance peuvent apparaître des différences anthropométriques(94)(39) :

- augmentation de la longueur des membres
- ceintures scapulaires et pelviennes étroites
- élargissement du diamètre thoracique antéro-postérieur
- diminution de la circonférence du bras et de l'épaisseur du pli cutané.

En fait cette morphologie caractéristique n'est plus rencontrée. Si la croissance est effectivement ralentie à partir de l'âge de 7-8 ans.à l'âge de 20 ans le sujet drépanocytaire est souvent de taille normale en raison d'un retard de maturation osseuse.(110)

- La puberté est différée d'environ 3 ans.
- Une hypofertilité masculine a été décrite . (48)

Biologiquement .on constate:

- Une anémie chronique normochrome normocytaire régénérative de type hémolytique. En cas de microcytose il faut rechercher soit une β thalassémie associée. soit une carence martiale.Chez le drépanocytaire SC existent une microcytose et une hyperchromie(12)(13)
- Une hémolyse due à une diminution de la durée de vie des hématies (10 à 12 jours). Sa traduction hématologique est atténuée par une hyperproduction médullaire.l'érythropoïèse est multipliée par un facteur de 4 à 5.
- Une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. par hyperproduction médullaire et démarginalisation des neutrophiles. Environ 12000/mm³ (30)
- Les plaquettes sont normales ou augmentées . Leur diminution devant faire rechercher un hypersplénisme.
- Des perturbations hydroélectrolytiques par perte du pouvoir de concentration des urines par le rein .

2.5.2. COMPLICATIONS AIGUES

Autrement désignées sous le terme de "*crises drépanocytaires*", elles sont de trois ordres : aggravation de l'anémie, infections et vaso-occlusions.

Ces complications sont graves et trompeuses : il faut les reconnaître précocément devant des signes d'apparence banale et savoir que leur expression est extrêmement variable.

Elles varient :

- en fonction du phénotype. Les sujets "SS" sont plus souvent et plus gravement atteints que les sujets "SC" (110) (124)
- d'un sujet à l'autre, pour un même phénotype.
Le cas d'un homme drépanocytaire "SS" de 70 ans, vivant aux Etats-Unis (Mississippi) a été décrit pour présenter une forme quasi-asymptomatique de la maladie (127)
- avec l'âge.
- avec le milieu géographique, social.

Il a été constaté que la même manifestation clinique se reproduisait plusieurs fois chez un sujet donné.

Ainsi un enfant qui a fait une crise douloureuse aura de fortes probabilités d'en faire une autre de même type au même endroit. (110)

2.5.2.1. aggravation de l'anémie

2.5.2.1.1. La séquestration splénique

Elle se définit par une augmentation brutale du volume de la rate, une chute de l'hémoglobine d'au moins 2g/dl et par une augmentation de l'activité médullaire.

C'est la rétention brusque d'une part importante de la masse sanguine dans la rate. Sa survenue est liée à l'existence d'un tissu splénique fonctionnel: elle est donc à craindre chez l'homozygote de moins de cinq ans, et parfois plus tard lorsque persiste

la splénomégalie .La présence de forts taux d'hémoglobine F et d'une alpha-thalassémie associée seraient des éléments protecteurs .(45)(124)

Elle se traduit par un collapsus brutal et peut entraîner la mort dans la demi-heure qui suit l'apparition des premiers signes (rate augmentée et sensible: fatigue: pâleur: dyspnée).

Les décès par séquestration surviennent dans 90 % des cas lors du premier épisode.(45)

Le traitement à instituer d'urgence est la transfusion de culots globulaires ou de sang total. *La recherche d'une infection sous -jacente est systématique* La récurrence de ces crises est une indication de splénectomie .

D'après Emond le taux de récurrence serait de 49% : une infection des voies aériennes supérieures serait présente dans plus de 40% des cas . Aucune étiologie n'a été démontrée.(124)

Elles sont plus rares chez les enfants SC ,plus tardives, se présentent sur un mode subaigu , ne sont jamais cause de décès.(6)

Signalons la possibilité de crises de séquestrations dans d'autres organes (foie) . Moins fréquentes,elles surviennent lorsque la rate n'est plus fonctionnelle .

La séquestration "chronique " désigne un état moins dramatique survenant chez un sujet à grosse rate qui fait des déglobulisations progressives, profondes ,se répétant rapidement après les transfusions avec impossibilité d'obtenir un équilibre hématologique satisfaisant.(17)

2.5.2.1.2. les crises aplasiques

Elles sont rares et leur étiologie reste mal connue: leur survenue est souvent liée à un épisode infectieux et le rôle des parvovirus semble majeur. (39)(126)

Ce virus survient par petites épidémies entre 18 et 24 mois tous les 4 à 5 ans: le signe le plus fréquent de cette virose est la fièvre :il est la cause principale des aplasies pour Serjeant et confère une immunité définitive .

Il atteint environ 28% des SS (64),mais n'entraîne pas toujours une crise aplasique.(5)(60)

Le virus d'Epstein-Barr pourrait aussi être en cause car il a été isolé dans la moëlle des sujets non drépanocytaires faisant une aplasie médullaire (14) (2).

L'érythroblastopénie est transitoire. elle évolue sur 10 à 15 jours .

Le traitement est transfusionnel .En cas de contagé avec le parvovirus.Lefrère préconise de façon préventive des immunoglobulines polyvalentes.(90)

2.5.2.1.3. Les crises hémolytiques

Leur réalité est très discutée : elles doivent faire évoquer l' existence d'un déficit enzymatique en glucose 6 phospho déshydrogénase associé .(G6PD)

2.5.2.2.les infections

Elles représentent .avec les séquestrations .la cause principale de mortalité et de morbidité chez l'enfant drépanocytaire de moins de cinq ans .(124)

Plusieurs mécanismes intriqués expliquent cette sensibilité particulière aux infections :

- la diminution voire l' absence de la fonction réticulo-endothéliale splénique dès l'âge de 6 mois (95)
- la diminution du pouvoir opsonisant du sérum et le ralentissement de la phagocytose des bactéries
- les phénomènes vaso-occlusifs .

Les infections graves les plus souvent en cause sont : les méningites .les septicémies, les ostéomyélites et les pneumopathies .

Les germes les plus fréquemment isolés sont :

- le pneumocoque (méningites et septicémies)
- l'haemophilus (septicémies)
- les salmonelles (ostéomyélites)

Les infections favorisent la survenue des séquestrations et des crises vaso-occlusives (l'hyperthermie induit une déshydratation et favorise la falciformation) .

2.5.2.2.1. septicémies et méningites

Les septicémies atteignent particulièrement les enfants drépanocytaires entre 0 et 3 ans (140) avec une incidence de 10 % (92) :entre 0 et 1 an l'incidence s'élève à 20 % avec un taux de mortalité de 25 % (55). L'évolution de ces infections peut être rapidement fatale malgré un tableau de début peu inquiétant.

Les septicémies à pneumocoques seraient 3 à 4 fois plus fréquentes chez l'enfant drépanocytaire que dans la population normale .(140)
D'après Powars. l'enfant drépanocytaire n'a pas plus de risque de contracter une infection à pneumocoque qu'un autre enfant de son âge .mais il ne peut contrôler la réplication du germe. qui envahit son organisme rapidement .(113)

La porte d'entrée est fréquemment ORL : la température est souvent inférieure à 40° . *Le décès peut survenir dans les heures qui suivent l'installation de ce tableau . alors que les examens biologiques effectués ne sont pas évocateurs : globules blancs et vitesse de sédimentation peu augmentés . analyse du liquide céphalo-rachidien et hémocultures normales .(92)(97)(103)*

Le pneumocoque a été isolé dans 66% des septicémies survenues chez des enfants de moins de 6 ans : dans 55% des cas aucun foyer septique n'a été mis en évidence .
Chez les enfants de plus de 6 ans les germes gram négatif représentent 50% des septicémies: une infection urinaire est présente dans 73% des septicémies à Escherichia Coli .et une ostéomyélite dans 77% des septicémies à Salmonelles .(140)

2.5.2.2.2. osteomyélites

Elles s'observent chez au moins 10% des patients .(9)
Les germes les plus souvent isolés sont les Salmonelles , dans 90% des cas pour Davies , et les staphylocoques avec une fréquence moindre(39). Signalons que d'autres études retrouvent ces deux germes avec une même fréquence . et que Serjeant cite en premier les staphylocoques .

Dans les premières années de la vie .les zones d'ostéomyélite se superposent à celles des syndromes pieds-mains : puis elles se situent au niveau de la diaphyse des os longs.

Elles sont difficiles à différencier des crises vaso-occlusives .
En pratique , le diagnostic est évoqué devant l'importance et/ou la durée des signes inflammatoires locaux et généraux .

Les examens complémentaires sont peu spécifiques:
la radiographie est sans intérêt au début de l'atteinte.la scintigraphie peut permettre un diagnostic précoce.

Les modifications biologiques ne sont ni constantes ni spécifiques.

Les hémocultures répétées n'isolent que rarement le germe.

Le traitement repose sur l'antibiothérapie spécifique -après prélèvement et culture de moëlle osseuse - par voie parentérale pendant 4 à 6 semaines . On associe le céfotaxime ou la ceftriaxone et la fosfomycine (9)

2.5.2.3.les crises vaso-occlusives

Egalement appelées crises douloureuses, elles résultent de l'obstruction des vaisseaux sanguins par les cellules falciformes rigides (46) (86); il s'en suit dans les territoires correspondants l'installation d'une souffrance tissulaire par anoxie .

Elles se manifestent chez l'enfant par une douleur localisée de survenue brutale, atteignant son acmé en 30 à 60 minutes , s'atténuant progressivement en 3 à 4 jours . La réaction inflammatoire locale est en général assez modeste .

Les crises douloureuses chez les adultes sont le plus souvent " généralisées" , sans signe objectif retrouvé à l'examen clinique . (110)

Leur survenue est favorisée par l'existence de certains facteurs:

- froid.
- hypoxie.
- déshydratation .
- infection .dans plus de 80% des crises chez les enfants : moins de 50% chez les adultes pour Powars (110).

La proportion des drépanocytes irréversibles ne semble pas être en relation avec la fréquence des crises occlusives (23).

Le traitement repose sur la correction des facteurs déclenchants, la prescription d'analgésiques et une réhydratation par voie veineuse (100cc/kg/24 h chez l'enfant et de 3 à 5 l chez l'adulte) : elle doit être conduite avec prudence chez l'adulte en raison de la fréquence des altérations des fonctions myocardique et rénale. Le choix et le mode d'administration de l'analgésique sont fonction de l'intensité de la douleur.

L'évolution se fait dans la plupart des cas vers la guérison, sans séquelles.

Chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, ces crises atteignent les quatre extrémités réalisant la classique *dactylite ou syndrome mains-pieds*. Cette manifestation habituelle est très souvent révélatrice de la maladie chez le jeune enfant.

Le tableau associé : un gonflement douloureux des faces dorsales des mains et des pieds avec rougeur et impotence fonctionnelle. Des images radiologiques de lyse osseuse peuvent exister.

Des cas exceptionnels de nécroses épiphysaires existent à cet âge, mais la restitution des structures osseuses ad integrum est de règle, car les corticales osseuses ne sont pas touchées. (124)

Les crises peuvent atteindre tous les territoires de l'organisme, mais plus fréquemment :

les **os longs** - posant le problème du diagnostic différentiel avec les ostéomyélites - et l'**abdomen**, simulant un tableau chirurgical.

Le siège de l'atteinte des os longs est variable avec l'âge : avant l'âge de 8-10 ans les infarctus osseux se localisent dans les diaphyses des os longs (humérus) et n'atteignent pas la corticale, à des âges plus avancés la corticale est infarctée causant des déformations osseuses (épaississement du tibia, du fémur et des métacarpiens)

Les crises douloureuses abdominales imposent le jeûn strict et la mise en place d'une sonde gastrique avec aspiration douce.

Certaines atteintes sont particulièrement graves du fait de leur localisation et de leur évolution.

L'atteinte de la vascularisation cérébrale

L'occlusion se situe dans les gros troncs : carotides, sylviennes et cérébrales antérieures - et concerne l'enfant, avec un maximum de fréquence entre 6 et 8 ans .

La prévalance des accidents vasculaires cérébraux chez les drépanocytaires SS est de 15 à 20% pour Powars .Les accidents occlusifs en représentent les 2/3 .

Ces accidents concernent aussi les enfants porteurs d'une alpha thalassémie associée: sur 20 enfants drépanocytaires ayant fait un accident vasculaire cérébral, 5 étaient porteurs d'une alpha thalassémie associée.(99)

En l'absence de traitement ,la mortalité est de 20 % , la récurrence fréquente :67 % . La récurrence survient dans les 36 mois qui suivent le premier accès dans 80 % des cas.(111)

La transfusion en urgence est le seul traitement efficace car elle fait chuter rapidement le taux d'hémoglobine S et l'hématocrite . (75)

La prévention des récurrences repose sur un programme de transfusions répétées afin de supprimer l'érythropoïèse endogène et d'abaisser le taux d'hémoglobine S au dessous de 20%. Le seuil d'hémoglobine S à atteindre reste difficile à déterminer et varie suivant les auteurs entre 20 et 30% . Une récurrence a été décrite malgré un taux d'hémoglobine S de 17%(31).

L'atteinte des corps caverneux : le priapisme .

Cette atteinte peut être intermittente ou permanente .

Elle concerne 50% des hommes (39) -40% selon Charache- est fréquente en période péripubertaire .

Le dépistage par l'interrogatoire et le traitement des épisodes de priapisme spontanément résolutifs mais récidivant ,doit être entrepris . Ces épisodes précèdent souvent l'installation d'un priapisme irréversible (39) (124) .

Si les manœuvres simples: bain chaud , vidange de la vessie , hyperhydratation , massage prostatique ,ne le font pas régresser en moins de trois heures, il existe un risque d'impuissance ultérieure justifiant l'hospitalisation .(20)

Le traitement de première intention est médicamenteux: analgésie , hydratation intraveineuse , stilbœstrol ou cyprotérone .

Les accès d'une durée supérieure à 12 heures seront traités par transfusion .

En cas d'absence d'amélioration dans les 24 heures qui suivent le début des transfusions on aura recours au drainage chirurgical.(15)(34)

D Bachir préconise l'échange transfusionnel en urgence pour tout accès supérieur à 3 heures.immédiatement suivi par une ponction-lavage des corps caverneux .(9)

2.5.2.4. le syndrome pulmonaire aigu

Ce syndrome est défini par CHARACHE comme "l'association de douleurs thoraciques , fièvre , prostration et infiltrats pulmonaires ressemblant à une pneumonie" .

La douleur thoracique est au premier plan . Dans les formes sévères existent une polypnée et une cyanose .

Les images radiologiques n'apparaissent que tardivement vers le troisième jour .

L'étiopathogénie est mal connue et très controversée. Deux mécanismes s'y associent : l'*occlusion vasculaire* -par les drépanocytes ou par embolie de moëlle osseuse au décours d'une vaso-occlusion osseuse - et l'*infection* .

Suivant les auteurs l'un ou l'autre de ces mécanismes est déterminant : ainsi CHARACHE classe ce syndrôme dans les séquestrations et SERJEANT dans les infections .

Il semblerait que chez l'enfant l'infection soit au premier plan alors que chez l'adulte l'embolie prédomine.(41)

La gravité de ce syndrome est majeure :il atteint 35% des sujets en Guadeloupe et 22 % aux U.S.A. ; en Jamaïque il représente la première cause de décès à tout âge sauf entre 0 et 2 ans où il est la deuxième cause après les séquestrations spléniques aiguës(129) ; il représente aussi la principale cause de décès des adultes drépanocytaires en Angleterre (40).

Le traitement consiste en une oxygénothérapie,une analgésie, une hydratation et une antibiothérapie à large spectre: cefotaxime ou ceftriaxone+macrolide(9)

En l'absence d'amélioration rapide ,la transfusion est alors nécessaire .(96)

La transfusion est faite d'emblée dans les tableaux graves, lorsque la PaO₂ mesurée est inférieure à 60 mmHg chez l'adulte et 70 mmHg chez l'enfant, ou en cas d'anémie majeure . (34)

2.5.2.5. 'les morts subites'

Ce paragraphe nous permet de classer les malades décédés subitement .sans cause apparente.pour lesquels une autopsie a permis de retrouver une étiologie en rapport avec la drépanocytose .Il ne s'agit donc pas de véritables morts subites por lesquelles, par définition ,aucune étiologie n'est mise en évidence .

Dans 80 % des cas de décès brutaux chez les enfants drépanocytaires fébriles, le pneumocoque a été incriminé.

Chez l'adulte , les décès surviennent par hémorragie sous arachnoïdienne et par hypoxie du myocarde secondaire à un poumon drépanocytaire chronique.(110)

2.5.3. COMPLICATIONS DEGENERATIVES

2.5.3.1.nécroses épiphysaires

Elles atteignent 15 % des drépanocytaires , principalement pendant l'adolescence. (28)(124)

L'évolution est souvent asymptomatique et de ce fait la prévalance semble avoir été sous-estimée : après un dépistage radiologique systématique .Ware donne une prévalance de 41 % .

Le dépistage systématique est donc nécessaire et la radiologie conventionnelle suffisante par rapport à la résonnance magnétique nucléaire . (135)

Il faut différencier la forme de l'enfant et celle de l'adulte .
Chez l'enfant les lésions dépistées précocément évoluent vers la réparation spontanée , chez l'adulte les lésions évoluent rapidement vers l'arthrose .

Le traitement est de règle non invasif . Il repose sur la mise au repos de l'articulation chez l'enfant (en décharge): chez l'adulte le traitement médical peut être proposé devant une nécrose peu évoluée et bien tolérée sur le plan fonctionnel . Le traitement chirurgical est proposé en cas de gêne fonctionnelle importante ou en cas d'évolutivité de la lésion (9)(33).Il est recommandé de privilégier la chirurgie conservatrice(70).

Des nécroses de la tête humérale ont été décrites:le traitement médical est indiqué dans la plupart des cas . (9)

Les autres os également intéressés sont les phalanges-entraînant des doigts courts-, l'astragale, le calcanéum, les os de la face.

L'atteinte du rachis peut-être à l'origine de troubles de la statique vertébrale .

2.5.3.2. épanchements articulaires

Ils sont fréquents , et d' étiologies multiples . Leur origine peut-être vaso-occlusive , mais il faut penser à rechercher une goutte en rapport avec l'hémolyse chronique , et craindre une arthrite septique.

Le traitement consiste à assurer une hydratation correcte , calmer la douleur et maintenir le repos au lit pendant 5 à 7 jours.

Si l'épanchement persiste, une ponction de l'articulation sera réalisée afin d'obtenir une analyse cyto-bactériologique du liquide de ponction.

En cas de fièvre ou de signes locaux marqués , la ponction sera faite d'emblée : elle sera toujours réalisée en milieu hospitalier, par un praticien expérimenté (27) (34) .

2.5.3.3. atteintes rénales

Elles sont multiples et varient avec l'âge.

Une **hyposthénurie** est retrouvée dès l'âge de 6 mois: il s'en suit une **énurésie** transitoire dans la petite enfance.

Des épisodes d'**hématurie** et de **protéinurie** seront traités par une hydratation correcte , par des transfusions dans les cas majeurs.

Les **nécroses papillaires** atteignent particulièrement la femme enceinte . Leur installation peut être asymptomatique .

Les **infections urinaires** et les **pyélonéphrites** sont fréquentes, surtout pendant la grossesse .

Enfin, une **insuffisance rénale sévère** s'installe :
 -chez 4.2 % de sujets SS avec une moyenne d'âge de 23 ans et un délai de survie de 4 ans malgré dialyse
 -chez 2.4 % de sujets SC avec une moyenne d'âge de 49.9 ans

La gravité de l'évolution de cette insuffisance rénale est génétiquement déterminée d'après Powars .(112)

2.5.3.4.rétinopathies

Elles peuvent débuter dès l'âge de 6 ans et doivent être traitées précocément afin d'éviter les décollements de rétine et les hémorragies du vitré . Les sujets SC sont plus souvent atteints que les sujets SS .(130)

2.5.3.5.hypersplénisme

Il est défini par Serjeant par l'ensemble des conditions suivantes . constatées à au moins deux reprises et à 6 mois d'intervalle:

- grosse rate permanente dépassant d'au moins 4 cm le rebord costal gauche
- taux d'hémoglobine inférieur à 6.5 g/dl
- taux de réticulocytes supérieur à 15 ‰
- taux de plaquettes inférieur à 200.000

Il entraîne un retard de croissance et peut être à l'origine de distention abdominale . de lordose lombaire .et de gêne à l'ampliation du diaphragme .

L'âge de survenue se situe entre 6 mois et 5 ans .

Le traitement consiste en une splenectomie après un programme transfusionnel

2.5.3.6.lithiases biliaires

Elles concernent 30 ‰ des enfants et 70 ‰ des adultes (27) et sont souvent asymptomatiques .

Une cholecystectomie n'est pratiquée qu' en cas de manifestations cliniques .

2.5.3.7.atteintes cardiaque et pulmonaire

La physiopathologie des anomalies cardiovasculaires des drépanocytaires est dominée par l'accroissement du débit cardiaque .

Le débit cardiaque au repos chez les drépanocytaires homozygotes est très élevé par rapport à une anémie ferriprive par exemple , de même intensité .

Le mécanisme de cette augmentation du débit cardiaque n'est pas clair : il est secondaire à la réduction du transport d'oxygène par anémie et saturation artérielle plutôt basse, mais la vasodilatation semble être un des mécanismes possibles. (16)

L'anémie chronique est responsable dès l'enfance de l'apparition d'un souffle systolique fonctionnel et d'une cardiomégalie (20).

L'enregistrement des réponses cardiaques à l'exercice a mis à jour une proportion notable d'ischémies myocardiques et les angiographies radioisotopiques ont confirmé le dysfonctionnement ischémique induit par l'exercice, en même temps qu'elles ont objectivé le remplissage incomplet du ventricule gauche pendant la diastole et la réduction de la capacité du travail cardiaque.

Une insuffisance cardiaque doit faire rechercher avant tout une autre cause associée : insuffisance rénale, hypertension artérielle, hémochromatose, séquelle de valvulopathie rhumatismale. De rares cas de cardiomyopathies ont été signalés. (10)

Un petit nombre de patients développe une hypertension artérielle pulmonaire, une hypoxémie et un cœur pulmonaire. Des transfusions répétées peuvent enrayer l'évolution. (27)

L'existence d'un syndrome restrictif modéré est de règle.

Il faut savoir rechercher une hypoxémie du sommeil chez les patients qui déclenchent des accidents vaso-obstructifs la nuit. (10)

2.5.3.8. ulcères de jambe

Ils sont communs à un certain nombre d'anémies hémolytiques, mais semblent particulièrement fréquents dans la drépanocytose.

Peu fréquents sous nos climats tempérés, ils sont la principale cause de morbidité en Jamaïque : 75 % des drepanocytaires SS. L'appartenance à une classe sociale défavorisée est un facteur prédisposant. (124)

Le siège caractéristique est le tiers inférieur de la jambe ; d'autres localisations sont possibles mais inhabituelles : tibia, plante du pied, coude, cuisse.

L'âge moyen d'apparition se situe autour de 15 ans.

Ils peuvent s'installer très rapidement et s'étendre de façon impressionnante. Ils sont plus fréquents et récalcitrants dans les zones intertropicales et chez les patients ayant les taux d'hémoglobine les plus bas.(10)

L'évolution est chronique, mais la guérison est possible, spontanée ou plus souvent thérapeutique.(16)

Le plus simple est de mettre les patients en décubitus, de faire un pansement humide au dakin et de protéger très longtemps par des bandes élastiques la zone ulcérée après fermeture cutanée.

Il est rarement nécessaire de faire une greffe cutanée, qui ne prévient pas les récurrences.

Les transfusions peuvent aider le processus de cicatrisation. Certains prescrivent du sulfate de zinc 50 mg par jour.

2.5.3.9. anévrysmes et moyo-moya

Les artères cérébrales des drépanocytaires sont le siège d'une véritable *dysplasie fibro-musculaire*. (76)

Les différentes tuniques de la paroi des artères du cerveau sont modifiées :

la lame interne se fragmente et s'hyperplasia, devenant le siège d'une prolifération fibroblastique et musculaire,

la tunique moyenne s'atrophie et se fibrose,

l'adventice s'épaissit.

enfin l'intima s'épaissit progressivement.

Ces modifications de la paroi artérielle sont à l'origine de trois types de manifestations qui sont :

- les sténoses des gros vaisseaux à destination cérébrale qui représentent les 2/3 des accidents vasculaires cérébraux au cours de la drépanocytose. L'âge de survenue de ces sténoses est dramatiquement jeune, souvent inférieur à dix ans. (confère complications aiguës vaso-occlusives)
- les anévrysmes artériels multiples qui se révèlent soit par des hémorragies méningées - 1 à 2 % des accidents vasculaires cérébraux - soit par des hémorragies intra-cérébrales - 24% des accidents vasculaires cérébraux. (139)
Les accidents hémorragiques surviennent plutôt à l'âge adulte.

- un "aspect de moya-moya" ou "en fumée de cigarette" à l'artériographie .qui correspond au développement d'une circulation artérielle de suppléance sur les occlusions vasculaires .

La symptomatologie du moya-moya comporte des accidents vasculaires volontiers itératifs.à type de: monoplégies.hémiplégies à bascule. troubles visuels. crises convulsives.

La gravité d'évolution de cet aspect de moya-moya au cours de la drépanocytose est majeure car les séquelles et les décès sont fréquents.

La nature et le siège des lésions observées ont pu être précisés par l'artériographie. (56)

Cette technique d'examen doit être pratiquée avec prudence pour éviter une aggravation des lésions. car l'hypertonie des produits utilisés favorise la falciformation .

Elle nécessite l'abaissement préalable du taux d'hémoglobine S en dessous de 20 % par exsanguino-transfusion et hydratation correcte .

L'indication de l'artériographie est donc discutée dans les accidents ischémiques et ne sera pratiquée qu'après un examen tomодensitométrique négatif . Dans les accidents hémorragiques sous-arachnoïdiens. l'artériographie seule permet de poser une indication chirurgicale .(34)

L'étude des débits sanguins cérébraux au xénon 133 semble intéressante pour le suivi de ces patients . en raison de son innocuité et de sa précision (74).

Il existe aussi des atteintes du nerf optique et du nerf auditif.

Des déficits auditifs centraux sont retrouvés chez 12% des patients adultes (9)

2.5.4. GROSSESSE

La morbidité maternelle s'accroît dans les trois versants: infectieux.anémique et vaso-occlusif.On note une fréquence accrue de toxémie gravidique et de phlébites.particulièrement chez les patientes SC.En l'absence de suivi.la mortalité foetale est importante.la mortalité maternelle toujours possible.(9)

Un programme transfusionnel est conseillé, débutant par une transfusion simple à 6 mois d'aménorrhée chez les homozygotes et un échange transfusionnel chez les patientes SC, poursuivi par deux unités de concentré érythrocytaire toutes les trois semaines.

Il permet d'obtenir un taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl et un pourcentage d'hémoglobine S compris entre 30 et 35% au moment de l'accouchement (89).

L'accouchement est assuré selon les indications obstétricales avec prévention de l'hypoxie et de l'acidose per-et post-partum, pénicillinothérapie systématique de 10 jours incluant le partum, héparinothérapie brève (7 jours).

En ce qui concerne la contraception, la pilule minidosée est préférée à la pose d'un stérilet.

2.5.5. ANESTHESIE

Des règles précises et impératives doivent être respectées même pour des actes chirurgicaux mineurs. Une évaluation de la situation clinique préopératoire et du risque opératoire est nécessaire.(9)

Un échange transfusionnel (amenant le taux d'hémoglobine S à moins de 40% pour un risque de base, moins de 20% pour un haut risque) en préopératoire est indiqué systématiquement avant les actes opératoires lourds et longs.

L'anesthésie suit des consignes strictes: intubation ; voie veineuse efficace ; hémodilution modérée à confronter avec l'état cardiaque et rénal ; contrôle régulier de la SaO₂ par oxymétrie de pouls ; maintien de 50% O₂ dans le mélange inhalé ; éviter les défauts de perfusion locale par compression artérielle ; limiter l'hypothermie per- et post-opératoire ; compenser les pertes sanguines au-delà de 300 ml (pour un adulte de 60 kg).

La surveillance post-opératoire est vigilante. L'oxymétrie sera poursuivie au moins 24 heures et une oxygénation au masque réalisée selon les besoins.

L'antibiothérapie est systématique de J-1 à J+10.

2.6. HISTOIRE NATURELLE

La période néonatale est asymptomatique

De 3 mois à 5 ans .

Les premiers signes cliniques coïncident avec le remplacement progressif de l'hémoglobine foetale quantitativement prépondérante à la naissance par l'hémoglobine adulte porteuse de la mutation S .

Cette période est critique en ce qui concerne le pronostic vital .

Les manifestations les plus fréquentes sont : les infections et les syndromes anémiques.

Les séquestrations spléniques constituent l'urgence anémique la plus fréquente.

De 5 ans à l'adolescence .

Les crises vaso-occlusives dominent la symptomatologie.

Les accidents vasculaires cérébraux sont de type ischémique et leur pronostic est sévère.

C'est à cette période que commence le dépistage systématique des premières altérations d'organes : lithiases biliaires, rétinopathies, nécroses avasculaires de tête fémorale ...

L'adolescence.

Elle est dominée par des problèmes d'ordre psychologique .

Un retard de croissance, un retard scolaire peuvent développer un sentiment de dévalorisation, de découragement et accentuer angoisse et révolte.

L'adulte.

Les crises anémiques s'espacent et se modifient : ce sont des crises hémolytiques ou aplasiques.

Les infections sont moins fréquentes et se modifient: le syndrome pulmonaire aigu passe au premier plan.

Les lésions dégénératives s'installent: atteintes osseuses, manifestations cardiaques et pulmonaires, insuffisance rénale .

Les accidents vasculaires cérébraux sont de type hémorragique et surviennent entre 14 et 36 ans.

3. LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES DREPANOCYTAIRES

3.1. GENERALITES

3.2. INFORMATION / EDUCATION / ENSEIGNEMENT

3.3. DEPISTAGE NEONATAL

3.3.1. METHODES DE PRELEVEMENT

3.3.2. TECHNIQUES D'ANALYSE

3.3.3. LIMITES D'ANALYSE

3.3.4. POPULATIONS CONCERNEES

3.3.5. DIFFICULTES

3.4. DEPISTAGE ANTENATAL ET CONSEIL GENETIQUE

3.4.1. CONDITIONS PREALABLES

3.4.1.1. DEPISTAGE DES HETEROZYGOTES

3.4.1.2. VERIFICATION DE L'INDICATION

3.4.1.3. CONSEIL GENETIQUE

3.4.2. OBJECTIF

3.4.3. TECHNIQUES

3.4.4. COUT

3.4.5. EFFICACITE

3.4.6. ETHIQUE

3.5. SUIVI MEDICAL / PSYCHOLOGIQUE / SOCIAL

3.5.1. SUIVI MEDICAL

3.5.1.1. CONSULTATIONS

3.5.1.2. HOSPITALISATIONS

3.5.1.3. VACCINATIONS

3.5.1.4. MEDICAMENTS

3.5.2. SUIVI PSYCHOLOGIQUE

3.5.3. SUIVI SOCIAL

3.1. GENERALITES

Dans la première partie de notre travail nous avons vu comment la drépanocytose tue : principalement les jeunes enfants dès le troisième mois de vie , de façon foudroyante et souvent lors de la première manifestation de la maladie .

De ce fait il est essentiel de pouvoir connaître les enfants drépanocytaires avant que la maladie ne se manifeste , afin de pouvoir :

- informer les parents sur la nature de la maladie et leur apprendre les signes qui devront les amener à consulter rapidement
- en cas d'hospitalisation , instituer rapidement un traitement et une surveillance spécifiques
- en ambulatoire ,établir un calendrier de visites régulières et prescrire un traitement de fond .

Il est possible de dépister ces enfants dès leur naissance par des tests simples , fiables et peu coûteux .

Lorsque l'enfant échappe aux complications aiguës de sa maladie il entre alors avec l'âge adulte dans le cycle des complications dégénératives fortement invalidantes : cécité , nécroses épiphysaires , insuffisances cardiaque , pulmonaire et rénale...

L'installation et l'évolution de ces complications peuvent être prévenues par des visites médicales régulières et des examens de dépistage systématiques qui en améliorent le pronostic.

Une aide sociale et un soutien psychologique doivent enfin être proposés aux sujets drépanocytaires afin de leur permettre d'accéder à une meilleure qualité de vie .

Il apparait donc que malgré l'absence d'un traitement causal de la maladie nous disposons d'un ensemble de mesures qui permettent à l'heure actuelle d'améliorer considérablement la longévité et la qualité de vie du drépanocytaire .

Au travers de l'expérience de différents centres de prise en charge des drépanocytaires dans le monde , nous étudierons les moyens mis en œuvre et leurs modalités d'application .

3.2. INFORMATION / EDUCATION / ENSEIGNEMENT

3.2.1. INFORMATION

Destinée à un large public , elle doit être claire , non spécialisée et ne doit pas développer de sentiment d'angoisse .

Elle doit permettre d'écarter certaines idées fausses et préjudiciables qui existent parfois dans l'esprit des gens et préciser:

- le mode de transmission génétique en affirmant que la maladie n'est pas contagieuse.
- les risques de la maladie et insister sur le fait que ceux-ci peuvent être prévenus .
- que certains sujets ne manifestent pas la maladie mais peuvent avoir des enfants atteints.
- qu'il existe des centres spécialisés qui sont à la disposition du public 24H/24 pour donner des renseignements et assurer des soins .
- que les drépanocytaires sont pris en charge à 100^{ct}% par la sécurité sociale au titre de l' affection longue durée (ALD).

Le but de cette information est principalement d'atteindre des sujets drépanocytaires non suivis . Cette tranche de population se trouve en majeure partie dans les couches sociales les plus défavorisées .

Les lieux privilégiés des séances d'information seront les écoles , les dispensaires, les maternités et les associations de quartier.

Les moyens audio-visuels semblent être les mieux adaptés étant donné la forte proportion de populations immigrées et les problèmes de langage rencontrés .

3.2.2. EDUCATION

Elle s'adresse aux enfants et aux adultes drépanocytaires ainsi qu'à leur entourage .

Elle est plus spécialisée et vise à faire connaître :

- les principes d'une hygiène de vie adaptée à la maladie.
- les signes qui doivent inquiéter et amener à consulter rapidement .

-la nécessité pour les parents d'apprendre à pratiquer eux-mêmes certains gestes indispensables pour dépister précocément certaines complications .

-la nécessité d'un protocole de suivi médical et psychologique régulier et pour les enfants . de la prise d'un traitement prophylactique régulier .

3.2.2.1.règles d'hygiène de vie

- proscrire :

- les séjours en atmosphère confinée , ou à une altitude supérieure à 1500 m

- les voyages dans des avions peu ou mal pressurisés

- les efforts physiques prolongés ou violents . Des cas de nécroses musculaires survenus pendant ou dans les suites de séances de body-building ont été décrits chez trois drépanocytaires SC. Ces accidents sont évités si le sujet s'impose des interruptions fréquentes et des boissons abondantes . (39)

- le froid

- le stress

- le tabac

- lutter contre les infections :

- éradiquer les foyers dentaires ,cutanés , ORL .

- prescrire une prophylaxie anti-palustre dans les zones impaludées

- surveiller l'hygiène nutritionnelle:

- établir un apport en nutriments capable de reconstituer rapidement le capital hémoglobinique : apport protidique quotidien suffisant , apport de fer en cas de déficit

- corriger les déficits en oligo-éléments . Un déficit en zinc est fréquent ,il serait du à l'hyperhémolyse chronique .Il entraîne un retard de croissance staturopondéral,un hypogonadisme,et une mauvaise cicatrisation des plaies (16)

- interdire les boissons alcoolisées .

Les aliments conseillés sont les laitages, les viandes et les poissons,les légumes et les fruits .(69)

3.2.2.2.gestes pratiques

- prise de la température rectale
- palpation de l'abdomen et mesure de la taille de la rate

3.2.2.3.signes d'alarme

- syndrome douloureux franc supérieur à 24 heures
- augmentation brusque de volume de la rate
- température rectale supérieure
 - à 38.3 °C soit 101°F (132) (107)
 - à 38.5°C (bachir)
- sommolence, troubles de la conscience
- céphalées
- pâleur inhabituelle
- faiblesse accrue
- dyspnée
- priapisme

Il est important d'apprendre aux parents à palper la rate quotidiennement . D'après une étude faite par Emond . 70 % des parents éduqués sont capables d'effectuer correctement ce geste . Ainsi 21% des séquestrations spléniques aigues ont été diagnostiquées précocément par les parents .(45)

La prise de la température doit aussi être un geste quotidien . Il faut apprendre aux familles à se servir d'un thermomètre car elles n'en ont souvent jamais eu l'usage .

Vichinsky décrit le cas d'un enfant drépanocytaire SS de 6 mois amené par sa mère pour une fièvre isolée à 38°4 ; les hémocultures seront positives à Pneumocoque et l'enfant pourra être traité avant l'apparition des complications souvent mortelles . (132)

3.2.3. ENSEIGNEMENT

Un enseignement doit être assuré périodiquement pour l'ensemble des professions médicales et paramédicales qu'elles soient ou non hospitalières .

Les praticiens de ville peuvent avoir parmi leurs patients des sujets drépanocytaires ,qu'ils soient ou non connus comme tels . Chaque médecin doit être en mesure d'envisager le diagnostic et d'assurer le suivi de ces malades , surtout s'il est installé en zone rurale.

Dans le secteur hospitalier , tous les médecins sont concernés mais plus particulièrement : les médecins des urgences , les anesthésistes , les obstétriciens et les pédiatres.

Les exemples illustrant la méconnaissance des syndromes drépanocytaires par le corps médical sont fréquents .(84)

3.3. LE DEPISTAGE NEO-NATAL

3.3.1. LES TECHNIQUES DE PRELEVEMENT

3.3.1.1.le prélèvement sur papier filtre

Cette méthode consiste à prélever sur du papier filtre une petite quantité de sang obtenu par la piqûre du talon du nouveau-né âgé de trois ou quatre jours.

Elle est déjà utilisée à grande échelle pour le dépistage des désordres métaboliques héréditaires tels l'hypothyroïdie et la phénylcétonurie.

Très répandue aux Etats -Unis, cette technique de prélèvement a l'avantage de bénéficier d'un réseau de collecte préexistant, celui des maladies métaboliques héréditaires : elle peut être pratiquée par du personnel non médical : l'acheminement des échantillons vers le laboratoire d'analyse est facile ,ils peuvent être envoyés par la poste : l'analyse des prélèvements est simple et de coût modéré. (82)

Toutefois des difficultés de prélèvement et d'examen ont été signalées .(109)

Chez le prématuré hypoxique, la vasoconstriction peut gêner l'obtention d'une quantité de sang suffisante .

De plus le prélèvement peut être faussé s'il y a eu une transfusion dans les jours précédents.

La durée de stockage est limitée par l'instabilité de certaines composantes: l'hémoglobine Bart ,qui signe une alpha thalassémie ,n'est plus visualisée sur des prélèvements obtenus depuis plus de trois jours.(107)

L'analyse des échantillons datant de deux semaines présente une mauvaise définition . (82)

De ce fait ,*il est nécessaire de pratiquer une deuxième analyse pour confirmer la première .*

La quantité de sang recueillie dans les conditions normales est de toute façon insuffisante pour permettre une deuxième analyse: il faut dans ce cas obtenir un deuxième prélèvement . mais le nouveau-né est souvent déjà sorti de l'hôpital et sa famille difficile à joindre.

Enfin, il a été reproché à cette méthode d'être douloureuse.

3.3.1.2.le prélèvement sur papier humide

La durée de conservation du prélèvement est augmentée (plus de trois jours) si le support utilisé est un papier "humide". Ainsi prélevé .l'échantillon se conserve 10 jours à la température de 10°. (49)

3.3.1.3.le prélèvement en microtubes

Il s'agit aussi d'un prélèvement de sang capillaire fait au troisième jour après la naissance . sa conservation est encore améliorée .

3.3.1.4.le prélèvement dans des tubes héparinisés

L'échantillon de sang est prélevé dès la naissance, au cordon (côté placenta), dans un tube contenant de l'héparine.

Cette méthode a l'avantage d'éviter les erreurs de diagnostic dues aux transfusions néo-natales, mais ici l'échantillon peut être contaminé par du sang maternel.

Dans une étude faite sur 90 000 échantillons.Kleman a calculé que ce risque était inférieur à 3%. Mais l'analyse des prélèvements contenant du sang maternel est caractéristique ce qui permet d'éviter les erreurs de diagnostic; elle met en évidence une faible quantité d'hémoglobine A2 et de fortes densités d'hémoglobines F et A . (83)

Le prélèvement doit être fait par un personnel médical ; il ne bénéficie pas d'un réseau de collecte préexistant, puisqu'il ne peut être associé au dépistage des maladies héréditaires métaboliques qui lui, est fait au troisième jour.

A l'hôpital de Los Angeles Powars a relevé que le taux des prélèvements non effectués s'élevait à 20 % et qu'il était dû au changement des équipes médicales, aux problèmes de réanimation néo-natale, aux enfants morts-nés. (109)

Le transport de ces prélèvements nécessite plus de précautions que celui des papiers filtres mais l'analyse donne une meilleure définition et la quantité de sang recueillie est suffisante pour permettre la confirmation du diagnostic par une deuxième analyse .

3.3.2. LES TECHNIQUES D'ANALYSE

Chez le nouveau-né à terme l'hémoglobine F représente 70 % de l'hémoglobine totale . La technique d'analyse des prélèvements doit pouvoir identifier et quantifier les autres types d'hémoglobines (S .C.A etc...) malgré leurs faibles taux .

Les techniques qui ne donnent qu'un aspect qualitatif ne sont pas traitées ici : recherche de cellules falciformes sur frottis coloré , test de falciformation (Emmel) , test de solubilité (Itano).

3.3.2.1. électrophorèse sur acétate de cellulose en ph alcalin

Cette technique est encore la plus utilisée en raison du faible coût nécessaire à son équipement , de sa simplicité et de son faible taux d'erreur . (38).

La résolution de cet examen est moyenne car la mobilité de l'hémoglobine F, présente en grande quantité, est intermédiaire et proche de celle des hémoglobines A et S .

Cette électrophorèse permet de distinguer trois spectres d'hémoglobine : les hémoglobines A et F ,et les hémoglobines anormales . Afin de préciser cette hémoglobine anormale , une électrophorèse en milieu acide est nécessaire .

3.3.2.2. isoélectrofocalisation

A partir d'un hémolysat de sang , les différentes hémoglobines, placées dans un gradient de ph induit par un gel spécial sur plaque soumis à un champ électrique, vont migrer jusqu'à la zone de ph isoélectrique propre à chaque hémoglobine .

La migration sépare les hémoglobines A et F de l'hémoglobine anormale, qui sera alors étudiée en milieu acide.

Cette technique plus coûteuse mais plus précise est de plus en plus utilisée . elle permet l'analyse simultanée d'un grand nombre d'échantillons .

Le laboratoire du centre hospitalier de Pointe-à-pitre emploie l'isoélectrofocalisation : la durée de migration complète est d'1heure30.le coût par enfant en 1987 est de 20 francs , 250 échantillons sont analysés par jour .

Une étude sur le centre de Créteil a permis de conclure qu'il était possible à un technicien de réaliser ce dépistage chez 30 000 à 40 000 individus par an pour un prix unitaire ne dépassant pas 27 francs -un tiers de ce coût est du aux salaires . (49)

3.3.2.3. électrophorèse sur agar en milieu acide

Elle est utilisée pour préciser l'hémoglobine anormale isolée par l'une des deux techniques ci-dessus .

3.3.2.4. chromatographie sur résine échangeuse d'ions

3.3.2.5. chromatographie liquide à haute pression

Les techniques chromatographiques sont les plus résolutivees mais elles sont peu utilisées en raison de leur coût élevé .

3.3.3. LES LIMITES D'ANALYSE

Dans certains cas ces examens ne permettent pas à eux seuls de faire un diagnostic :

3.3.3.1. en cas de prématurité , car les hémoglobines A et F sont en trop faible quantité (la synthèse des chaînes beta est absente avant 28 à 30 semaines de grossesse). Il faudra répéter ces examens deux mois plus tard .

3.3.3.2. en cas de bétathalassémie, ou d'alphathalassémie ou de persistance d'hémoglobine fœtale associées , le diagnostic définitif nécessite soit l'analyse par enzyme de restriction du génôme de l'enfant soit l'étude de l'hémoglobine des parents (121) :

-la présence d'un taux d'hémoglobine A2 $>3.5\%$ et d'une microcytose signent une bêta-thalassémie :

-un taux d'hémoglobine F entre 10 et 20 % signe une persistance d'hémoglobine fœtale (à partir de l'âge de six mois ce taux devient normalement inférieur à 2 %):

-une alpha-thalassémie s'accompagne d'une augmentation de l'hémoglobine Bart (tétramère de chaînes gamma fœtales) de l'ordre de 2 à 5 % .

L'hémoglobine Bart peut être visualisée à la naissance mais elle n'est pas stable lorsque le sang a été prélevé sur du papier filtre ; elle disparaît vers l'âge de 3 à 6 mois .

De ce fait le diagnostic est plus souvent fait par élimination ,devant une microcytose familiale sans augmentation de l'hémoglobine A2 et avec une ferritine normale.(107)

3.3.4. LES POPULATIONS CONCERNEES

Le dépistage de la drépanocytose peut être fait de façon systématique à tous les nouveaux-nés ou seulement à certains d'entre eux (dépistage "sélectif"). Les nouveaux-nés dépistés sont dits "à risque"d'avoir un gène d'hémoglobine anormale .

La distinction d'une population de nouveaux-nés"à risque" est très délicate et est souvent source de diagnostics manqués car elle ne peut pas être rigoureuse quand elle se base sur l'origine ethnique des parents .

Certains gouvernements des Etats-unis ,à cause de restrictions financières, ont opté pour le dépistage néo-natal limité aux populations à risque . Le bilan est peu satisfaisant : le nombre d'erreurs par défaut est important et l'économie réalisée est peu significative car il faut souvent employer du personnel supplémentaire. (38)

A l'hôpital de Rochester (New-York) la sélection d'une population à risque basée sur l'origine ethnique a montré son insuffisance :

8% des sujets porteurs du trait drépanocytaire n'avaient pas été inclus dans la population à risque .(118)

La détermination d'une population à risque est plus rigoureuse si elle est basée sur l'étude de l'hémoglobine de la mère . Seuls seront dépistés les nouveaux-nés des femmes ayant une hémoglobine anormale.(86)

Mais le fait de ne dépister qu'un groupe de nouveaux-nés pose des problèmes d'organisation qui augmentent le nombre des prélèvements non faits.

3.3.5. LES DIFFICULTES

L'expérience des pays qui pratiquent le dépistage néo-natal depuis plusieurs années a montré l'existence de certaines difficultés . Le principe du dépistage n'est pas remis en cause , mais certains points doivent être connus .

3.3.5.1.les erreurs de diagnostic

Elles peuvent se situer à toutes les étapes du dépistage :
 lors de la sélection d'une population à risque .
 lors du recueil du prélèvement ou de son acheminement .
 lors de l'examen de laboratoire
 lors de l'envoi ou de la communication des résultats etc...

Nous disposons de peu de renseignements dans ce domaine .Il semble que la fiabilité des examens employés soit grande .et que la sélection d'une population à risque pour le dépistage néo-natal soit la cause de nombreuses erreurs par prélèvements non effectués .

Une évaluation des erreurs au cours du dépistage de la phénylcétonurie a relevé un taux d'omissions égal à 1%. Ce chiffre est très certainement sous évalué car les enfants pour lesquels le diagnostic n'est pas établi décèdent précocément .Il est cependant utile de noter la répartition de ces erreurs :
 17% des erreurs se situent avant le laboratoire et 20% après : 50% de ces erreurs sont dues au laboratoire .

Une autre étude portant sur 1000 nouveaux-nés dépistés de façon systématique pour la drépanocytose a montré que 1 à 3% des prélèvements n'étaient pas effectués . (137)

Dans une étude effectuée sur 2 ans au cours du dépistage sélectif des seuls nouveaux-nés issus de mères à risque ,il apparait que le nombre d'enfants non prélevés est important : 367 sur 2569 soit 14,36 % . (73)

La fiabilité des techniques d'analyse est certaine ;elle est proche de 100% pour la réalisation successive des électrophorèses en milieux alcalin et acide. (54)

De ce fait , la conférence de consensus pour le dépistage des hémoglobinopathies a recommandé :

- la nécessité de laboratoires expérimentés et centralisés
- le dépistage systématique de toutes les naissances

En Europe ,une politique de dépistage systématique ne se justifie peut-être pas à l'échelle nationale .Cependant il est urgent de pratiquer le dépistage systématique dans certaines régions ou départements à forte prévalance du trait drépanocytaire . En Grande Bretagne ,le dépistage et la prise en charge sont essentiellement locaux et régionaux avec une aide très importante des communautés à risque des sites impliqués. (141)

3.3.5.2.fausse paternité

Il est parfois nécessaire de faire une étude de l'hémoglobine des parents ,soit pour compléter un diagnostic néonatal ,soit pour évaluer le risque exact de l'enfant à naître lorsque l'un des parents est porteur du gène drépanocytaire .

Dans certains cas , il apparait alors que le père annoncé n'est pas le véritable géniteur .Quelle attitude le médecin doit- il alors adopter ? Doit-il annoncer le résultat ou bien le taire ?

Certains médecins préfèrent prévenir le couple d'une telle éventualité avant d'entreprendre l'étude de leur hémoglobine , d'autres préfèrent invoquer à posteriori une mutation exceptionnelle.

La proportion des fausses paternités est très variable et s'étend de 5 à 15 %. Dans le district de New-York une étude relève un taux de fausses paternités de 2% . (137)

3.3.5.3.hétérozygotes

Le dépistage néonatal permet la prise en charge précoce des enfants drépanocytaires ; mais quelle stratégie adopter pour la population de nouveaux-nés hétérozygotes qui n'est pas malade mais qui est porteuse du trait drépanocytaire ?

Il est important de pouvoir sensibiliser les parents au fait que leurs enfants, sains , risquent de transmettre une maladie .

Cette information est difficile à communiquer tant par son contenu que par le choix de son support : lettre , téléphone ou contact à domicile ?

Les parents ne comprennent pas comment un enfant en bonne santé peut transmettre une maladie grave , ou s'ils le comprennent peuvent développer un sentiment d'angoisse et un climat de surprotection.

Au centre de Los Angeles une lettre est envoyée aux parents, leur proposant un numéro de contact téléphonique pour obtenir des renseignements sur le résultat de l'hémoglobine de leur enfant. Sur plus de 40 000 lettres envoyées, seulement deux appels ont été reçus. (109)

A Baltimore, deux lettres sont envoyées puis, en l'absence de réponse, un contact téléphonique est donné. Sur 91 familles, 35 % ont répondu et pris un rendez-vous. (65)

A New-York, le contact direct par téléphone est préféré au contact écrit. La proportion des familles qui souhaitent être informées est alors de 91% : 3% refusent : 6% se heurtent à des problèmes de langage. D'autre part, le contact à domicile n'augmente pas le pourcentage de gens informés de façon significative. (117)

3.3.5.4.cadre légal

- Le dépistage néonatal doit-il être obligatoire ?

Les avis sont partagés.

A New-York, le dépistage systématique de tous les nouveaux-nés est obligatoire. Le nombre de prélèvements effectués est optimal mais il en résulte une mauvaise information des parents voire même une absence d'information précédant la réalisation du test. Les parents qui apprennent que leur enfant est drépanocytaire sont alors moins sensibilisés à la nécessité d'un suivi : ceux qui ont un enfant porteur du trait drépanocytaire ne retiennent pas l'information. (137)

Rendre le dépistage obligatoire constitue pour certains une atteinte à la liberté individuelle.

la loi peut rendre le dépistage obligatoire, mais elle doit exiger que les parents aient été préalablement informés et leur réserver une possibilité de refus.

Il semblerait que la proportion des parents qui s'opposent au dépistage après une information correcte soit faible : 0.05% (27/ 50 000). (72)

- *Le résultat du dépistage doit être confidentiel.*

La connaissance du résultat pourrait être utilisée à des fins abusives par les compagnies d'assurances et dans le milieu professionnel.

- *La loi doit garantir la protection sociale des drépanocytaires.*

3.4. DEPISTAGE PRENATAL ET CONSEIL GENETIQUE

Le diagnostic prénatal des hémoglobinopathies a considérablement évolué durant ces quinze dernières années, à la fois sur le plan obstétrical de par la nature des tissus foetaux prélevés que sur le plan des stratégies et des méthodes utilisées pour étudier ces prélèvements foetaux.(133)

Il permet aux parents de choisir librement d'avoir un enfant drépanocytaire ou pas . (62)

Il doit se faire dans des conditions techniques impeccables et avec beaucoup de support psychologique, tenant compte de l'angoisse justifiée des parents qui désirent avoir un enfant non malade et se voient obligés à sacrifier une ou plusieurs grossesses à ce but.

Il s'adresse aux couples à risque d'avoir un enfant drépanocytaire et pose donc le problème de la détection des hétérozygotes asymptomatiques.

3.4.1. CONDITIONS PREALABLES

3.4.1.1. dépistage des hétérozygotes

- Qui dépister ?

Comme pour le dépistage néonatal, la politique de dépistage peut-être systématique dans les régions à forte prévalance , ou bien sélective s'adressant aux populations à risque, dans les régions à faible prévalance.

- Quand dépister ?

Si le dépistage néonatal permet de détecter les hétérozygotes, nous avons abordé les difficultés rencontrées pour informer et sensibiliser les parents afin qu'ils puissent retenir l'information et la transmettre plus tard à leur enfant.

Quel est donc le moment de la vie d'un individu le plus propice au dépistage? Il faut trouver une situation à laquelle le maximum d'individus soit confrontés, à un âge permettant la bonne compréhension de l'information. Plusieurs solutions ont été envisagées mais elles sont peu satisfaisantes: les écoles, le service militaire, le mariage...

La consultation de début de grossesse serait la plus adaptée : car pendant sa grossesse la femme est très réceptive à l'information et le père de l'enfant facilement joignable.

Dans une étude faite à New York, 91% des conjoints ont accepté d'avoir une étude de l'hémoglobine.(118)

L'inconvénient majeur du choix de la grossesse comme moment privilégié pour le dépistage des couples à risque est qu'il est toujours trop tard pour éviter la conception et parfois trop tard pour envisager un diagnostic prénatal.

Cette démarche peut aussi engendrer une anxiété qui pourrait nuire au bon déroulement de la grossesse.

- Comment dépister ?

Le dépistage des sujets à risque d'hémoglobinopathies est possible par des méthodes simples, de faible coût et applicables au dépistage de masse

Il repose habituellement sur l'étude de l'hémoگرامme et de l'isoélectrofocalisation de l'hémoglobine couplée au dosage de l'hémoglobine A2 et à un bilan martial.(133)

L'étude de l'hémoglobine doit être faite par un laboratoire entraîné.

3.4.1.2.verification de l'indication

Le diagnostic prénatal est justifié pour les risques drépanocytaires majeurs :

homozygotie SS	
hétérozygoties composites:	Sβthalassémie
	SD Pundjab
	SOArab...

En revanche, les risques SC, SAntilles, SLepore ne doivent pas être considérés comme indications habituelles.(62)

3.4.1.3.Conseil génétique

Le but de la consultation n'est pas de suggérer ou de recommander une conduite à tenir, même si cette attitude est parfois souhaitée par les consultants.

Le médecin doit donner une information claire sur les différents risques liés à la drépanocytose et au diagnostic prénatal. En fin de consultation le couple doit posséder toutes les données qui doivent l'aider à prendre une décision, notamment vis à vis d'une procréation ou d'une interruption de grossesse.(62)

Une bonne connaissance des syndromes drépanocytaires, des progrès récents et des perspectives thérapeutiques est indispensable.

Un bon conseiller doit être qualifié, pédagogue, respectueux de la personne humaine et de ses libertés.

3.4.2. OBJECTIF

Au cours de la consultation de conseil génétique, l'objectif du dépistage anténatal est abordé clairement : l'interruption de grossesse, acte palliatif justifié dans le contexte thérapeutique actuel.

Rappelons que la connaissance du diagnostic en cours de grossesse n'a pas d'autre intérêt : il n'existe pas de traitement in utero et la prévention ne commence jamais avant l'âge de trois mois. De plus le diagnostic prénatal est un acte coûteux.

Quelle que soit l'urgence, un délai de réflexion est toujours accordé au couple avant la décision finale. Le conseiller donne son accord après vérification du risque (génotype des parents) et demande explicite unanime du couple ou, à défaut, de la mère.

3.4.3. LES TECHNIQUES

Dès 1972 le dépistage pré-natal des maladies génétiquement déterminées est rendu possible par l'analyse de sang foetal prélevé entre la 19e et la 20e semaine de grossesse.

A ce terme de la grossesse, le placenta est suffisamment épais et les vaisseaux foetaux suffisamment larges pour permettre le prélèvement de sang foetal.

Le prélèvement est réalisé soit par ponction directe du placenta localisé par échographie, soit par ponction de la veine foetale sous foetoscopie. Le diagnostic est phénotypique et consiste à rechercher la présence d'hémoglobines anormales dans les réticulocytes du sang foetal.

La réalisation de cette technique est délicate et surtout agressive car elle s'accompagne d'un taux de mortalité foetale de l'ordre de 4 à 5% . (118)

En 1976 l'analyse directe de l'ADN de la globine devient possible : il suffit alors de prélever 20 ml de liquide amniotique après la 16^e semaine de grossesse et de soumettre l'ADN des fibroblastes contenus dans le liquide amniotique à une enzyme de restriction -HpaI-pour mettre en évidence le fragment d'ADN contenant le gène β . Chez un sujet normal ce fragment pèse 7.6 kb et chez le drépanocytaire 13 kb.

Actuellement , le diagnostic peut être fait dès la 9^e semaine de grossesse par biopsie du trophoblaste et étude d'une villosité chorale .(16)

Le prélèvement est pratiqué habituellement sans hospitalisation mais en milieu stérile.Le diagnostic est réalisé en moins de 48 heures dans un laboratoire spécialisé ayant l'ambition d'être fiable à 100 %.

La technique employée peut sembler agressive ,mais si le couple est bien informé et rassuré ,il accepte l'examen.

Dans une étude portant sur 52 couples à "risque "d'avoir un enfant drépanocytaire , une amniocentèse a été proposée à 37 d'entre eux ; 22 couples ont accepté soit 59 % . (118)

3.4.4. COÛT

Le coût de cet examen ne semble pas être un obstacle car il est au moins égal au bénéfice réalisé à long terme par la prévention des naissances .(118)

L'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant prend en charge le coût du diagnostic prénatal pour les femmes assurées sociales. Il est d'environ 3000 F sur sang foetal et 5000 F sur ADN.(62)

3.4.5. EFFICACITE

L'efficacité du dépistage néo-natal dans la politique globale de prévention de la maladie drépanocytaire n'a pas encore été évaluée . Cependant , le diagnostic prénatal des thalassémies à Chypre a entraîné une réduction de l'incidence de la maladie de l'ordre de 95 % .(118)

Une étude menée à New-York en 1982 a montré que pour 4 foetus SS diagnostiqués (sur 14 amniocentèses), 3 interruptions de grossesses ont été pratiquées.(67)

3.4.6. ETHIQUE

Le danger véritable du dépistage néonatal serait l'altération de la tolérance de la société vis à vis des handicaps .

Les citations suivantes ont été choisies pour illustrer les dangers d'une utilisation du diagnostic anténatal sans nuances .dans un but eugénique .(72)

"Un père et une mère, qui ayant connaissance de leur condition, persistent à donner naissance à un enfant handicapé, accroissent la souffrance de l'humanité et devraient se sentir coupables de leur action". Linus Pauling parlant de la fibrose kystique en 1963.

"Il devrait incomber à la loi de contrôler l'expansion des gènes causant d'importants déficits ,ainsi que les bactéries et les virus pathogènes sont contrôlés ".Margery Shaw: généticienne et juriste.(119)

3.5. SUIVI MEDICAL ,PSYCHOLOGIQUE ET SOCIAL

La prise en charge des drépanocytaires est fondée sur un suivi régulier et à vie. Elle est très contraignante, tant pour les médecins que pour les patients .

3.5.1. SUIVI MEDICAL

Le suivi médical des enfants drépanocytaires dépistés dès la naissance doit être instauré tôt, avant l'âge de survenue des complications , avant 3 mois.. Dès l'âge de 1 mois ,des consultations mensuelles sont prises afin d'instaurer un climat de confiance entre les équipes soignantes et les familles de ces enfants. Une étroite collaboration est nécessaire entre le médecin traitant ,le spécialiste hospitalier ,les services de protection maternelle et infantile ,et les familles .

3.5.1.1. protocole de consultations

En Jamaïque ,le rythme de consultations établi par Serjeant est : tous les mois la première année puis tous les trois mois .

L'enfant est examiné méthodiquement,organe après organe et sont notés:

- le poids ,la taille,le périmètre crânien et le périmètre brachial
- les débords du foie et de la rate
- la présence d'un souffle cardiaque
- l'état cutané

La scolarité , la qualité de la coopération de la famille sont également notés.

3.5.1.2. protocole d'hospitalisations

Une fois par an , une hospitalisation en hôpital de jour est prévue afin de réaliser des examens complémentaires .

3.5.1.3.les médicaments

La fréquence et la gravité des infections à pneumocoque chez les drépanocytaires imposent une double prévention par antibiothérapie et vaccin . Rappelons que les septicémies à pneumocoque représentent 35 % des causes de décès de 4 mois à 3 ans .

• La pénicilline

Une antibiothérapie prophylactique contre les infections à pneumocoque est prescrite quotidiennement à partir de l'âge de trois mois.

La durée de cette prévention n'est pas fixée avec précision : elle est poursuivie au moins jusqu'à cinq ans . certains la recommandent jusqu'à vingt ans .

Le mode d'administration est variable :

- mensuel : une injection intra -musculaire de 600 000 unités; ce mode de couverture est douloureux et insuffisant du 18^e au 30^e jour suivant l'injection , mais il bénéficie d'une meilleure compliance.(59)(77)

- quotidien : 50 000 à 100 000 unités /kg/jour en deux prises : une prise régulière rigoureuse est nécessaire car *la couverture devient insuffisante 12 heures après la prise* (29) . La compliance observée par Buchanan est de 66 % .

Cette péniprophylaxie :

- n'entraîne pas l'émergence de souches de pneumocoques résistantes ;
- n' augmente pas le nombre d'infections à haemophilus ;
- pourrait induire un retard de l'immunité humorale.(8)

• le vaccin antipneumocoque

Le vaccin à 23 sérotypes est prescrit à 18 mois avec un rappel tous les trois ans.

Il n'assure pas une protection complète et doit de ce fait être associé à une antibiothérapie . (1)(26)(32)

- le vaccin antihaemophilus

Dès l'âge de 2 mois : trois injections à 1 ou 2 mois d'intervalle . en même temps que la vaccination Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio mais en deux sites séparés : suivi d'un rappel à l'âge de 18 mois.(47)(58)

- la prescription d'acide folique est conseillée
- la supplémentation en sels ferreux n'est préconisée qu'en cas de carence démontrée .
- les thérapeutiques à visée préventive telles que les vasodilatateurs , les antiagrégants... n'ont pas prouvé leur efficacité.
Des études prometteuses sur d'autres thérapeutiques préventives efficaces mais toxiques sont en cours.
- les nouvelles voies thérapeutiques étiopathogéniques comme la transplantation de moëlle ou la thérapie génique ne peuvent pas être réalisées à grande échelle , sont très difficiles et coûteuses et enfin ne sont pas toujours possibles du point de vue technique.
(141)

3.5.2. SUIVI PSYCHOLOGIQUE

L'état psychologique individuel et familial s'évalue au fil des consultations.

L'enfant drépanocytaire de par sa maladie chronique et l'atmosphère morbide qui peut l'entourer.allant jusqu'au rejet.subit parfois une pression psychologique considérable qui retentit sur sa maladie.Le pronostic est alors très péjoratif. Le praticien doit continuellement améliorer le degré d'information des patients et de leur famille.

Un état de dépendance vis à vis de l'hôpital et en particulier des transfusions existe chez certains drépanocytaires qui font alors ,plus ou moins consciemment, en sorte de séjourner souvent à l'hôpital .(16)

Les familles des enfants atteints doivent faire face à un premier choc psychologique lorsqu' elles apprennent le diagnostic.Ensuite les complications aiguës et chroniques de la maladie bouleversent les relations du couple , de la famille.

La famille doit être aidée à accepter la maladie et à ne pas modifier son comportement vis à vis de l'enfant drépanocytaire (culpabilité- anxiété -surprotection-dramatisation).

Le centre de prise en charge doit rassurer les parents , les mettre en contact avec d'autres familles concernées et leur proposer de participer activement à des programmes socio-éducatifs .

Dans le contexte socio culturel africain ,une maladie génétique comme la drépanocytose est difficile à comprendre et est assimilée rapidement à la sorcellerie. Les répercussions psycho-sociales sont d'autant plus considérables que pour une grande partie de la population, il s'agit d'une malédiction ou d'un mauvais sort jeté à la famille . (141)

3.5.3. SUIVI SOCIAL

Le niveau socio-culturel bas, l'immigration clandestine , les problèmes de langage souvent rencontrés dans les familles drépanocytaires imposent une aide et un suivi social réels et constants. Rappelons qu'une aide au titre d'affection longue durée entraîne une prise en charge par la sécurité sociale à 100% de ces malades.

4. LES MALADIES DREPANOCYTAIRES EN GUADELOUPE

4.1. ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR LES HOSPITALISATIONS DE 223 ENFANTS DREPANOCYTAIRES AU CHRU DE POINTE-A-PITRE ENTRE 1976 ET 1986.

4.1.1. MATERIEL / METHODES

4.1.2. ASPECTS CLINIQUES

4.1.3. ASPECTS DE SANTE PUBLIQUE

4.2. CREATION DU CENTRE INTEGRE DE LA DREPANOCYTOSE

4.2.1. ETAPES

4.2.2. LE CENTRE INTEGRE DE LA DREPANOCYTOSE

4.2.2.1. STRUCTURE

4.2.2.2. OBJECTIFS

4.2.2.3. FONCTIONNEMENT

4.3. EVALUATIONS

4.3.1. ETUDE 1984-1990

4.3.2. PROJET D'ETUDE RETROSPECTIVE 1986-1991

4.3.2.1. PLAN

4.3.2.2. MATERIEL ET METHODES

4.1. ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR LES HOSPITALISATIONS DE 223 ENFANTS DREPANOCYTAIRES AU CHRU DE POINTE-A-PITRE ENTRE 1976 ET 1986.

Cette étude concerne des enfants drépanocytaires pour lesquels le diagnostic n'était pas connu à la naissance pour la plupart d'entre eux .

Elle a été présentée par JP Diarra en vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine générale .à Bordeaux le 3 juillet 1990 .

4.1. 1.MATERIEL ET METHODES

Un échantillon de 223 enfants drépanocytaires suivis de 1976 à 1986 dans les deux services de pédiatrie de Pointe-à-Pitre a été constitué à partir :

- des archives de ces services
- d'une liste nominale des sujets ayant une électrophorèse de l'hémoglobine anormale.fournie par le laboratoire de biologie .

Les critères d'exclusion ont été un typage électrophorétique non explicite et les enfants drépanocytaires migrants(plus de vingt noms ont été exclus).

De cet échantillon nominal,des données ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation (mais certains sont manquants ou inexploitable) , du carnet de santé et des fiches de consultations externes retrouvées.

Ces données ont été saisies sur un tableur le LOTUS 1-2-3 à des fins d'analyse.

Tableau représentant l'échantillon :

HEMOGL.	S S		S C		S D	TOTAL
	G	F	G	F	G	
SEXE						120G/103F
NOMBRE	90	85	29	18	1	223
MOYENNE	10.67	9.96	11.3	9.72	6	10.34
ECART-TYPE	6.6	5	5.3	4.8		6

* ÂGE EN 1986 EN ANNEES

Cet échantillon ne constitue pas la totalité des enfants drépanocytaires existant en Guadeloupe à cette période: en effet nous trouvons une moyenne de 10 SS et 2SC nouveaux par an, alors que le dépistage néonatal en 1985 et 1986 indique 12 SS et 5 SC par an .

4.1.2. ASPECTS CLINIQUES

4.1.2.1. l'anémie

Elle peut résulter de mécanismes différents: aplasie , hémolyse , séquestration.
 Les valeurs moyennes pour les enfants SS se situent entre 7 et 8 g/l. Il est noté que les filles ont des valeurs supérieures de 0,5 g/l par rapport aux garçons.
 Un déficit enzymatique en G6PD doit toujours être recherché, car il est fréquent dans la population Antillaise et peut être à l'origine d'une hémolyse ,bien que aucun cas n'ait été isolé dans l'étude.

Les séquestrations spléniques aiguës

- Chez les drépanocytaires SS :

- elles concernent 14,8 % des SS (26 enfants sur 175)

- l'âge de survenue est très précoce :

deux cas sont observés à 5 mois;

le maximum de fréquence se situe entre 12 et 18 mois;

50 % surviennent avant l'âge de 24 mois et 90 % avant 5 ans.

- la récurrence est fréquente ,une fois sur deux.,intervenant dans un intervalle assez bref, 1 à 2 mois le plus souvent.

- l'association avec la pathologie infectieuse ,surtout ORL et pulmonaire ,est retrouvée dans 48% des cas.

- les taux d'hémoglobine observés se situent entre 2 et 6 g/100ml

- le débord splénique est en moyenne de 7 cm.(rappelons que ce qui permet le diagnostic c'est le caractère brutal de l'augmentation de la rate)

- il n'y a pas de corrélation entre la valeur du débord splénique, et le taux d'hémoglobine. Ainsi un petit débord de rate peut correspondre à une anémie profonde.

- Chez les drépanocytaires SC :

- Un seul SC sur les 47 de la série

- à l'âge de 10 ans .

Autres syndromes anémiques

- Chez les drépanocytaires SS :

- ils représentent 14.6 % des causes d'hospitalisation (111 sur 756)
- 74 % surviennent entre 2 et 9ans
- les garçons sont plus souvent atteints(2/3) que les filles(1/2)
- les taux d'hémoglobine les plus bas correspondent au débords spléniques les plus importants*
- des taux d'hémoglobine inférieurs à 3.5 g/100 ml sont observés
- Les syndromes anémiques autres que les séquestrations sont la cause de 4décès sur 9 décès observés dans cette série.*

- Chez les drépanocytaires SC :

- ils représentent 2 hospitalisations sur 31
- sont survenus après 10 ans

4.1.2.2.les infections

- Chez les drépanocytaires SS:

- première cause d'hospitalisation
- dès 6 mois avec un pic de fréquence entre 3 et 4 ans

les ostéomyélites:

- atteignent 17 % des enfants SS (30 sur 175)
- le plus souvent entre 6 et 12 mois et avant 4 ans

les méningites

- atteignent 5 % des enfants SS (9 sur 175)
- 8 cas sur 9 surviennent avant 36 mois
- sont la cause de 2 des 9 décès de la série
- une porte d'entrée ORL est retrouvée dans 3 cas
- le Pneumocoque est le germe le plus souvent en cause (5 cas sur 9)

les septicémies

- atteignent 2.8 % des enfants SS (5 sur 175)
- avant 5 ans :2 cas à l'âge de 9 mois

les infections urinaires

- elles atteignent 5.7 % des enfants SS soit sont 2 à 3 fois plus fréquentes que dans une population normale.

- Chez les drépanocytaires SC :

- la pathologie infectieuse est relativement rare
- 1 cas de méningite(à haemophilus) à l'âge de 3 mois
- 2 cas d'ostéomyélites chez 2 garçons de 13 et 14 ans

4.1.2.3.Le syndrome pulmonaire aigü

- Chez les drépanocytaires SS :

- est la cause principale d'hospitalisation
- atteint 35 % des enfants SS (61 sur 175)
- la récurrence est fréquente (11 cas sur 61 ont 2 à 3 épisodes)
- surviennent surtout entre 3 et 4 ans ;mais 38% sont avant 3ans
- il existe une pathologie associée dans 43% des cas (3 fois sur 4 avec une crise vaso-occlusive). *TOUTE DOULEUR THORACIQUE OU ABDOMINALE DEVRAIT INDUIRE LA RECHERCHE D'UNE PATHOLOGIE PULMONAIRE ASSOCIEE*
- le diagnostic est souvent tardif (48 heures après l'hospitalisation)

- Chez les drépanocytaires SC :

- troisième cause d'hospitalisation
- atteint 10.5% des enfants SC (5 sur 47)
- en moyenne vers 11 ans
- 2 cas ont été associés (1 ostéomyélite et 1 crise vaso-occlusive abdominale)

4.1.2.4.les crises vaso-occlusives

- Chez les drépanocytaires SS :

- 292 épisodes
- rares avant 6 mois , elles surviennent à tous les âges
- la localisation varie avec l'âge:
 - .30 syndromes pieds-mains uniquement entre 6 et 35 mois
 - .161 autres localisations osseuses avec une prédominance nette après 12 ans:quasi exclusivement : extrémité inférieure du fémur , de l'humérus et tibia :2 localisations costales)
 - .131 crises abdominales surtout après 2 ans avec un maximum à 6 ans dont 5 priapismes à 5,6,10,12 et 14 ans

- Chez les drépanocytaires SC :

- de loin la première cause d'hospitalisation
- la localisation semble indépendante de l'âge
 - aucun syndrome pied-main
 - 47 localisations osseuses dont 1 costale à 14 ans
 - 23 localisations abdominales dont 1 priapisme à 8 ans.

4.1.3. ASPECTS DE SANTE PUBLIQUE

Coïncidant avec le recul des pathologies pédiatriques comme les déshydratations, les parasitoses ou la malnutrition la drépanocytose est apparue au premier plan au milieu des années 80.

En terme de santé publique il s'est avéré dès lors nécessaire de mesurer sa prévalance au sein de la population, son retentissement en morbidité et mortalité afin d'édifier des programmes de prise en charge adaptés au contexte de la Guadeloupe.

Aspect global de l'hospitalisation

Les 223 enfants de cette étude ont totalisé 10916 journées d'hospitalisation sur 10.5 ans, ce qui équivaut à un an d'occupation à 100 % de tous les lits de pédiatrie (30 lits x 365 jours = 10 950).

Ainsi pour la période concernée, la pathologie drépanocytaire a représenté 10 % de l'activité globale des services pédiatriques du Centre Hospitalier de Pointe-à-Pitre. Ce chiffre de 10 % est sous-estimé car n'ont pas été prises en compte les hospitalisations en dehors des services de pédiatrie (chirurgie, ophtalmologie etc...).

Les drépanocytaires SS représentent 90 % des journées d'hospitalisation.

Les drépanocytaires SC, bien que constituant 21% de l'effectif, représentent 10 % des hospitalisations.

Fréquence des hospitalisations avec l'âge et le type d'hémoglobine

hémoglobine	SS	SC	SD Pundjab	total
nb sujets	175	47	1	223
moyenne d'âge	10,3	10,5	6	10,3
nb hospitalisat.	756	91	17	864
nb journées	9 747	1 062	107	1 0916

• Pour les drépanocytaires SS:

- 50 % des hospitalisations ont lieu avant 6 ans
- le plus grand nombre d'hospitalisations se fait entre 3 et 4 ans (80 sur 756)
- la durée moyenne d'hospitalisation est de 13 jours mais elle varie avec l'âge : elle augmente régulièrement de 6 à 24 mois, atteint un maximum de 31 jours entre 2 et 3 ans ,puis décroît.

• Pour les drépanocytaires SC:

- les hospitalisations sont moins fréquentes jusqu'à 6 ans
- les hospitalisations avant 1 an ont été rares (7/91) mais sévères
- le plus grand nombre d'hospitalisations se fait entre 7 et 9 ans (36%)
- la durée par hospitalisation varie peu avec l'âge et est de 11,3 jours

• Pour le drépanocytaire SD Pundjab:

- hospitalisé 17 fois avant 6 ans, essentiellement pour des séquestrations spléniques aigües et des syndromes pulmonaires aigüs .

Motifs d'hospitalisation

hémoglobine	SS	SC	SD Pundjab
nombre d'enfants	175	47	1
nb d'hospitalisations	756	91	17
infections	323	16	6
crises vaso-occlus.	292	70	1
syndr. anémiques	162	3	11
autres	101	15	1
total	878	104	19

- Chez les drépanocytaires SS :

- l'infection est la première cause de morbidité (36,8 %)
- les crises vaso-occlusives la seconde (33,3 %)
- l'anémie ne représente que 18,5% des causes d'hospitalisation .

- Chez les drépanocytaires SC :

- les phénomènes vaso-occlusifs sont de loin la principale cause d'hospitalisation (68%)
- les infections sont peu fréquentes (15%)
- Les syndromes anémiques sont rarement la cause d'hospitalisation (2%)

- Le drépanocytaire SD Pundjab :

- Son expression clinique évoque celle d'un drépanocytaire SS gravissime .
- Il a essentiellement présenté des syndromes anémiques aigus (58% des causes d'hospitalisation) et des infections (31,5%) .

4.2. CREATION DU CENTRE INTEGRE DE LA DREPANOCYTOSE

4.2.1. LES ETAPES

De 1979 à 1984 : Le dépistage ne concerne que deux maternités de l'île et n'est pas systématique (il ne concerne pas toutes les naissances) .
Il n'est pas intégré dans un programme de prévention : les enfants dépistés ne bénéficieront pas d'un suivi médical planifié

En 1983 : Création par l'unité INSERM 97-1 d'un projet pilote de dépistage néonatal systématique des enfants drépanocytaires sur toute la Guadeloupe .
Présentation de ce projet : sensibilisation du corps médical et des autorités sanitaires à l'importance de la maladie en Guadeloupe .

En 1984 : Accord des autorités sanitaires et mise en place d'un programme global de prise en charge des enfants drépanocytaires comprenant le dépistage et le suivi médical .

Le dépistage concerne 80 à 85 % de toutes les naissances , mais tous les enfants dépistés ne pourront pas bénéficier du suivi médical précoce (dès 3 mois) . Il existe en effet un trop grand décalage entre la date de sortie de l'hôpital et la date de connaissance des résultats .

Les difficultés rencontrées pour contacter les familles concernées après leur sortie de maternité sont nombreuses : forte proportion de familles immigrées non déclarées(Haïti , Saint-Domingue) de niveau socio-économique précaire .

Une étude portant sur 223 enfants drépanocytaires révèle aux autorités sanitaires le poids véritable de la maladie .

En 1985 : Le dépistage néonatal de la drépanocytose est reconnu comme objectif prioritaire de santé publique et est financé par le Ministère de la Santé .
Organisation par l'INSERM 97-1 d'un séminaire intitulé "la drepanocytose en 1985".

En 1986 : Les résultats de l'étude rétrospective sont portés à la connaissance de l'ensemble de la profession médicale .

Un guide thérapeutique de la drépanocytose est édité .

Les autorités sanitaires affectent un médecin chargé d'organiser la prise en charge des enfants drépanocytaires .

En 1988 : Poursuite de l'activité éducative dans les écoles et auprès de la profession médicale et paramédicale ;organisation de séminaires .
L'acheminement des prélèvements des maternités vers le Centre Hospitalier est financé par les autorités sanitaires .

En 1989 Les autorités sanitaires :

- attribuent une infirmière chargée de coordonner les actions de prévention . Elle établit un contact direct entre les différentes parties impliquées : laboratoire , services hospitaliers, praticiens , dispensaires , familles : et permet de retrouver des enfants drépanocytaires non suivis .
- établissent la gratuité des vaccins contre l'hépatite B (GENEVAC)
le pneumocoque (PNEUMO 23)
- financent un programme d'éducation de la population dite à risque (drepanocytaires et porteurs asymptomatiques du trait drépanocytaire)
- débloquent des fonds pour un programme de contrôle "intégré" de la drepanocytose regroupant :
 - une activité préventive
 - une activité éducative
 - une activité de recherche

Les locaux permettant la réalisation du "Centre Intégré de la Drépanocytose "sont mis à disposition par le centre hospitalier .

En 1990 : Le centre est informatisé et est inauguré le 31 octobre .

4.2.2. LE CENTRE INTEGRE DE LA DREPANOCYTOSE

4.2.2.1.structure

Le Centre est constitué de deux secteurs d'activités ,géographiquement distincts mais tout de même situés dans l'enceinte du Centre Hospitalier Régional et Universitaire:

- Un secteur clinique qui comprend les services du CHRU impliqués dans la prise en charge et le suivi des drépanocytaires

- Services de pédiatrie A et B pour les enfants malades
- Service de médecine interne pour les drépanocytaires adultes
- Service de Gynécologie-Obstétrique
- Service de chirurgie infantile etc...

- Un secteur "ambulatoire "et de recherche situé dans les locaux de l'ancien hôpital , qui constitue réellement le Centre Intégré.Il comporte:
 - une salle d'accueil offrant une documentation à diffusion large destinée à être emportée, et du matériel audio-visuel diffusant des séquences filmées éducatives
 - un secrétariat-réception
 - le bureau de l'infirmière coordinatrice générale
 - un cabinet médical
 - un bureau d'assistance sociale
 - une salle de réunion
 - une salle de reprographie
 - une salle d'informatique
 - un bureau de direction
 - WC et douches personnel et publique

Les laboratoires se situent avec les locaux de l'INSERM..dans un bâtiment adjacent .

4.2.2.2.objectifs

Le Centre doit servir à unir et à intégrer dans un réseau l'ensemble des professionnels de la santé (hôpitaux, services de Protection Maternelle et Infantile, laboratoires, médecins de famille et de santé scolaire , assistantes sociales etc...)pour coordonner et promouvoir les améliorations nécessaires dans la prise en charge de la drépanocytose .

L'activité d'un tel centre sera principalement orientée vers la prévention étant donné que dans les conditions de connaissances actuelles , les traitements étiologiques de la drépanocytose (greffe de moëlle ,thérapie génique encore expérimentale) ne concernent qu'une minorité des patients.

4.2.2.2.1.prévention

- prévention primaire dont l'objectif est de réduire le nombre de naissances de sujets atteints par les actions suivantes:
 - une information générale de la population
 - une information s'adressant à des communautés ciblées (scolaires , adolescents, cabinets médicaux, professions médicales et para-médicales)
 - dépistage des couples à risques:information et éducation de ceux-ci
 - aide au dépistage des grossesses à risques
 - conseil génétique et évaluation de tous les autres risques génétiques du couple
 - diagnostic antenatal

- prévention secondaire dont l'objectif est de limiter la gravité de la maladie chez les sujets atteints par le développement des actions suivantes:

- le dépistage néonatal

- la prise en charge ultra précoce

- l'éducation du drépanocytaire et de son entourage

- prévention tertiaire dont l'objectif est de prévenir l'installation des lésions dégénératives et éviter ainsi le recours à des thérapeutiques lourdes (orthopédiques, ophtalmologiques, hémodialyse etc...) et de limiter l'impact des handicaps sur les différents aspects de la vie de la personne drépanocytaire (psychologiques, familiales, sociales, professionnelles) par:

- la prise en charge médicale continue à vie, spécialisée et multi-disciplinaire.

- le développement de services d'hospitalisation de jour, dans le souci de préserver au maximum la qualité de vie et le confort des patients

- une intégration des patients et de leurs familles dans des réseaux de solidarité et de conseil, favorisant leur insertion sociale.

4.2.2.2. autres actions

Le centre a également pour ambition de développer des activités de recherche et d'enseignement par la création d'un diplôme d'université sur la pathologie héréditaire du globule rouge.

4.2.2.3. fonctionnement

La liaison entre les services hospitaliers et le centre n'est pas encore bien établie.

Les médecins hospitaliers ont quelques réticences à confier les dossiers des patients drépanocytaires à des médecins du centre qui pourraient publier des articles dans la presse médicale à leur place.

La coopération des services de pédiatrie et de médecine interne a été acquise en offrant aux chefs des services respectifs des postes de direction dans le centre.

4.2.2.3.1. le système d'information médicale MADREPORE

Comme pour les autres maladies chroniques, du fait des progrès de la technique et de la communication, l'information de plus en plus abondante dépasse les capacités d'analyse et de synthèse des personnels médicaux.

La maîtrise de cette information est possible par l'informatique et les systèmes d'information médicale .Ils permettent la gestion des données médicales de plusieurs façons: recueil ,archivage,extraction,traitement,interprétation,évaluation...

Certains systèmes d'information ont été créés en France Métropolitaine avec succès:

le système DIAPHANE pour faciliter le traitement des insuffisants rénaux chroniques par dialyse , le système ARTEMIS pour la prise en charge des adultes hypertendus (hôpitaux Broussais et Saint-Joseph à Paris)

Fondé sur une semblable approche ,le système d'information MADREPORE a été créé en Guadeloupe en 1989 pour la drépanocytose par un pédiatre (François DE CAUNES), et un ingénieur informaticien (Paul SARLAT).

Sa finalité principale est l'aide à l'action médicale pour la prise en charge des patients drépanocytaires ,il facilite :

- la décision médicale par une meilleure visualisation du dossier des malades ; une option graphique permet de visualiser l'évolution dans le temps des données quantitatives(poids ,taille, taux d'hémoglobine etc...) ; des documents récapitulatifs permettent d'embrasser d'un coup d'oeil l'histoire évolutive souvent complexe d'un enfant .
- la gestion du suivi ambulatoire : convocations personnalisées et lettres de relance sont imprimées automatiquement
- la gestion de la communication entre les partenaires de la prise en charge (services hospitaliers, médecins traitants, dispensaires , organismes sociaux etc...) est rapide et complète par l'impression de comptes rendus de consultation et d'hospitalisation .

Ce logiciel devrait améliorer la recherche clinique sur la drépanocytose en permettant la rationalisation du recueil des données cliniques et biologiques et l'analyse par interfaçage avec des logiciels d'analyse biostatistique (DBASE-STAT ; SAS ; BMDP).

4.2.2.3.2.les consultations

Les consultations externes ont lieu à plusieurs endroits . Les drépanocytaires sont convoqués soit à l'hôpital dans les services qui les suivaient habituellement ,soit au centre de la drépanocytose lorsque les services hospitaliers sont débordés. La consultation au centre est assurée par deux jeunes médecins généralistes ,chargés respectivement des enfants et des adultes.

Les patients drépanocytaires sont convoqués tous les trois mois .Le calendrier des consultations est géré grâce au système automatisé d'information médicale .

Les données cliniques et biologiques sont notées sur des fiches standardisées et sont ensuite entrées dans le dossier informatique par une secrétaire .

4.2.2.3.3.le laboratoire

Le laboratoire du centre est en fait le laboratoire de l'INSERM .

L'étude de l'hémoglobine pourrait y être réalisée mais elle est toujours le monopole du laboratoire de l'hôpital bien que des résultats parfois erronés et souvent tardifs en soient issus.
Des délais allant jusqu'à 45 jours entre le prélèvement au cordon et la connaissance du résultat ont été observés en 1990.

Le diagnostic anténatal est exclusivement (et heureusement) réalisé dans les locaux de l'INSERM.

4.2.2.3.4.le dépistage néonatal

Le prélèvement est réalisé au cordon dès la naissance sur tous les nouveaux-nés. Les techniques utilisées sont l'isoélectrofocalisation couplée à l'électrophorèse en citrate agar.*Les prélèvements montrant une hémoglobine anormale sont testés une deuxième fois.*

Les noms de ces enfants sont alors réunis sur une liste qui est transmise à la secrétaire du Centre. Sur la liste sont notés le nom et prénom de l'enfant ,le sexe , la date et le lieu de naissance ,l'adresse des parents.

Les résultats des tests sont envoyés par la secrétaire dans les maternités. Lorsque une hémoglobine anormale est confirmée, l'infirmière du Centre appelle la maternité afin de compléter l'identité de l'enfant et celle des parents .L'infirmière est responsable de la transmission du résultat au médecin traitant,au service social et au centre de protection maternelle et infantile ,qui est chargé de convoquer les parents afin de commencer l'information de la famille et le traitement médical.

Un rendez-vous pour une consultation avec l'équipe hospitalière est fixé dès l'âge de un mois afin d'établir un climat de confiance et d'enseigner aux parents les signes et les gestes qui leur permettront de reconnaître précocement les complications de la maladie.L'importance du traitement médical continu (pénicilline) est confirmée .

4.2.2.3.5.le bilan annuel du drépanocytaire

Au cours d'une hospitalisation annuelle systématique .les examens complémentaires suivants sont réalisés :

- drépanocytaire âgé de 1 à 2 ans :

- une électrophorèse de l'hémoglobine avec dosage Hb F, A2, S ou C...(est réalisée 2 fois pour un même enfant)
- un groupe phénotypé ABO , Rh Kell,Duffy, Lewis (réalisé 2 fois)
- dosage en G6PD (réalisé une fois et à distance de toute transfusion)
- NFS, plaquettes.réticulocytes.érythroblastes.corps de jolly
- Fer sérique,Ferritine
- Transaminases.Phosphatases alcalines.Bilirubine
- haptoglobine
- VS,CRP,Fibrine
- électrophorèse des protides
- dosage pondéral IgG,A,M,E
- Urée.Créatinine.acide urique et ionogramme sanguins.
- protéinurie, ECBU
- radio thoracique de face

- Etude de la polymérisation de l'hémoglobine S
- Courbe de densité cellulaire
- Haplotype

réalisés par le laboratoire INSERM

En cas de transfusion durant l'année écoulée:

- Recherche d'agglutinines irrégulières
- marqueurs hépatite B
- Sérologies Lav,CMV,Toxo,EBV

- drépanocytaire âgé de 3 à 8 ans inclus:

- examens sus-cités
- C3 et C4
- ASLO,Streptozyme,Streptodomase
- HLM et Créatinurie
- densité et osmolarité urinaires
- Echographie foie.rate ,voies biliaires.reins
- consultations en cardiologie.orthopédie.ophtalmologie(fonds d'oeil)

•drépanocytaire âgé de plus de 8 ans:

- examens sus-cités
 - Echocardiographie
 - Examen ophtalmologique complet (FO.acuité visuelle.lampe à 3 miroirs. angiographie rétinienne)
 - Radiographie des hanches.âge osseux
 - Exploration fonctionnelle respiratoire
 - Gaz du sang
- | âge supérieur à 12 ans

4.3. EVALUATION DES ACTIVITES DU CENTRE

Une évaluation indirecte et globale de l'action engagée par le Centre peut être faite par l'étude de la mortalité et de la morbidité de la population drépanocytaire depuis le développement des actions préventives (éducation ,de dépistage.de suivi médical continu etc...) et comparaison des résultats avec l'étude résumée plus haut (1976-1986).

4.3.1. ETUDE 1984-1989

Cette étude a été communiquée par le centre de la drépanocytose de Guadeloupe les 5 et 6 avril 1990 à Londres au 4ème congrès du groupe sur les hémoglobinopathies. (W.H.O.European-Mediterranean Working Group on Hemoglobinopathies)

4.3.1.1.échantillon

De janvier 1984 à décembre 1989 plus de 30 000 nouveaux-nés ont eu un test de dépistage néonatal de la drépanocytose.Une hémoglobine anormale a été révélée pour 11% d'entre eux dont 128 cas de drépanocytose .

PERIODE	NOMBRE TESTS	AA	AS	AC	SS	SC	Sß	SPHHF	S-LEP	ORECC	AUTRE
1984_1989	33074	29353	2726	799	64	42	12	2	1	7	69
%		88,75	8,24	2,42	0,19	0,13	0,04				

La comparaison du nombre de naissances avec le nombre de tests effectués nous montre que seulement 86% des nouveaux-nés ont été dépistés.Ce résultat ,très insuffisant . s'explique par les difficultés rencontrées dans certaines maternités privées pour faire prélever et acheminer les échantillons : en particulier dans l'île de Saint-Martin .

4.3.1.2.mortalité

Le pourcentage total de décès enregistrés a été de 5.6% ,soit :
3.7% de décès dans la population d'enfants suivis et
8.9% dans la population d'enfants non suivis.

Les causes des 3 décès ,parmi les enfants suivis ,sont :

-une séquestration splénique aigüe à 8 mois .Le taux d'hémoglobine à l'arrivée aux urgences était de 1.2g/dl. Il apparaît que l'enseignement préalablement dispensé à la mère était insuffisant.

-une infection nosocomiale sévère (entérobacter cloacae)survenant après une admission pour fièvre persistante . L'évolution fatale a été précipitée par une séquestration splénique aigüe.

-un enfant admis pour un syndrome pied-main dont l'état s'est rapidement aggravé avec un tableau de pneumopathie bilatérale extensive et hémorragie digestive.

Ces cas illustrent la difficulté de la prise en charge de ces enfants fragiles présentant des pathologies graves , intriquées et rapidement évolutives.

Le taux de mortalité observé dans l'étude précédente (1976-1986) était de 17p.1000.

D'après ces résultats nous pouvons conclure que la politique de prévention commencée en 1984 a fait chuter le taux de mortalité dans la population d'enfants drépanocytaires de 1/3.

4.3.1.3.morbidité

Les complications spécifiques de la drépanocytose (séquestrations spléniques, autres anémies aigües,crises douloureuses , septicémies,méningites,ostéomyélites, syndromes pulmonaires aigüs) ne sont plus la principale cause d'hospitalisation . En 1986 elles représentent 86% des admissions ; en 1989 seulement 47%. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la vigilance des parents a été accrue par une meilleure sensibilisation ,et qu'ils amènent leur enfant dès la moindre fièvre .

La répartition des complications spécifiques se modifie :
une diminution du nombre d'infections sévères est facilement expliquée par la prescription dès 3 mois de pénicilline et la vaccination anti-haemophilus dès 2 ans.au détriment d'une augmentation des syndromes anémiques .

ÂGE	PIED-MAIN	ANEMIES AIGUES	INFECTIONS SEVERES	CRISES DOULOURE.	AUTRES	TOTAL
0----1	55.6	11.1	33.3			100 (9)
1----2	17.6	41.2	20.6	14.7	5.9	100 (34)
2----3		42.9	35.7	21.4		100 (14)
3----4		7.5	18.5	74		100 (27)
4----5		7.1	14.3	64.3	14.3	100 (14)
5----6				57.1	42.9	100 (7)

4.3.1.4. Autres résultats

Le pourcentage d'enfants bénéficiant d'un suivi médical régulier depuis la mise en place du dépistage néonatal s'est rapidement élevé entre 1984 et 1989 : de 25% en 1984 à 100% en 1989.

Parallèlement le diagnostic de la maladie est rarement fait à l'occasion d'une complication .

4.3.2. ETUDE RETROSPECTIVE DE DOSSIERS D'ENFANTS DREPANOCYTAIRES NES ENTRE JANV.1986 ET MARS.1991

Cette étude devait constituer à elle seule le sujet de ma thèse, en accord avec M.Méroult responsable de la formation recherche à l'INSERM , et organisateur du Centre de la drépanocytose .Elle n'a pas pu aboutir .

4.3.2.1. plan de l'étude

Description de l'échantillon

Evaluation du dépistage néonatal

Couverture du dépistage par années

Délais d'obtention des résultats

Evaluation du suivi systématique

Age lors de la première consultation

Compliance au protocole de suivi
 compliance au traitement
 compliance au calendrier des consultations

Evaluation de la prise en charge globale par l'étude des hospitalisations

Aspect global
 nombre d'hospitalisations par type d'hémoglobine
 nombre de jours d'hospitalisations par type d'hémoglobine

Hospitalisations en fonction de l'âge , par type d'hémoglobine

Age et motif de la première hospitalisation , par type d'hémoglobine (autrement dit mode d'entrée dans la maladie)

Motifs d'hospitalisations
 répartis en infections, crises vasoocclusives et syndromes anémiques, par type d'hémoglobine
 types d'infections , par type d'hémoglobine

Les décès

Nombre et causes , par type d'hémoglobine

Recherche des porteurs asymptomatiques

4.3.2.2. matériel et méthodes

L'objectif de cette étude est d'évaluer les actions engagées par le Centre selon une analyse plus fine et rigoureuse que l'étude précédente (1984-1991) grâce au matériel informatique. J'ai mené cette étude avec l'aide de JP.Diarra ,auteur de l'étude 1976-86.

L'action préventive en 1984 n'était encore qu' au début de son application. De ce fait, le choix de l'année 1986 comme départ d'analyse est plus approprié car elle est plus représentative de la prise en charge *globale* (dépistage et suivi).

Nous avons rassemblé une série de 95 dossiers d'enfants drépanocytaires nés entre janvier 1986 et mars 1991, à partir des archives des deux services de pédiatrie .

Pendant trois mois (d'octobre à décembre1990) les données recueillies ont été rentrées dans un ordinateur PS II (IBM) sur le logiciel Madrepore.

L'analyse statistique de ces données avec le logiciel Dbase Stat n'a pas été possible. Nous avons fait appel en février à un formateur parisien du centre de calcul de l'INSERM, Monsieur C. Massaut, qui nous a initiés pendant trois jours au logiciel statistique SAS.

Malgré la puissance du logiciel SAS, la bienveillance de notre professeur et notre application acharnée (mars et avril 1990), l'analyse des données rentrées sur Madrepore n'a pas pu être faite.

En mai 1990 j'ai quitté les Antilles avec l'assurance du responsable de me faire parvenir les résultats qui devaient être exposés au congrès international sur les maladies génétiques de l'hémoglobine, les 6-7-8 novembre 1991.

Je les attends toujours...

5. CONCLUSION

La prise en charge des maladies drépanocytaires s'est organisée tardivement en Guadeloupe .malgré une forte prévalance et des répercussions économiques et sociales importantes

Les maladies drépanocytaires sont devenues un sujet d'actualité médicale car elles sont graves .devenues fréquentes en France et car elles constituent un modèle de maladie à transmission génique .

Entre 3 mois et 5 à 7 ans, le pronostic vital est dépendant de notre capacité à prévenir et à traiter de façon adaptée les épisodes d'anémies et d'infections graves.

Le développement .il y a une dizaine d'années . des centres de prise en charge aux USA . en Angleterre . en Jamaïque a permis de diminuer considérablement la mortalité de la maladie et a permis d'améliorer la qualité de vie des sujets atteints . Un centre a été créé en France à l'hôpital Henri Mondor à Créteil . mais la coopération des pouvoirs publiques est nécessaire pour une politique à l'échelon national.

Il faut développer les activités d'enseignement et de recherche, et instaurer dans certaines régions une prévention efficace par la réalisation systématique des dépistages anténatal et néonatal et la proposition d'un conseil génétique adapté.

Il est grand temps de prendre en France pour les hémoglobinopathies,et sans à priori, les mesures sanitaires que cette situation imposerait pour tout autre maladie de même poids en santé publique.(F.Galactéros)

Par la réalisation de ce travail j'ai pu développer mes connaissances sur une maladie dont l'enseignement ne comportait à peine plus d'un paragraphe au cours de mes études...

Mon approche de la maladie a été pratique avant d'être théorique . L'exercice médical dans différents services m'a permis de découvrir la maladie sous de multiples aspects:

Le service des urgences au Lamentin en Martinique
(novembre 1989 à mai 1990)

Le service de gynécologie-obstétrique à Pointe-à-Pitre en Guadeloupe
(mai 1990 à novembre 1990)

Le Service d'Aide Médicale Urgente à Pointe-à-Pitre en Guadeloupe
(novembre 1990 à mai 1991)

Enfin mon travail avec le Centre de la drépanocytose m'a permis d'assister aux consultations d'enfants drépanocytaires et d'accéder à une documentation spécifique.(novembre 1990 à avril 1991)

J'ai été sensibilisée aux réalités économiques et sociales rencontrées par la réalisation d'un projet de santé publique.et aux problèmes d'éthique engendrés par les progrès constants de la génétique moléculaire .

Ce travail, commencé en octobre 1990 aura donc mis plus de deux ans avant de voir le jour.Les obstacles rencontrés ont été nombreux et divers, évitables ou inévitables, relevant tantôt d'un manque de discipline individuelle tantôt d'évènements extérieurs incontournables.

J'ai entrepris d'effectuer ma dernière année de stages de médecine générale en Outre-mer, avec le choix de participer à un projet de recherche clinique pouvant faire l'objet d'une thèse.

Malgré les mises en garde de certains étudiants dont les projets de thèse n'avaient pas pu être réalisés , j'ai contacté le responsable de la formation recherche à l'INSERM de la Guadeloupe .

Le sujet qui m'était proposé était clair,bien défini et semblait réalisable en 4 mois: il s'agissait d'une étude statistique sur 95 dossiers .

Les données saisies avec un logiciel conçu en Guadeloupe pour la drépanocytose se sont révélées inexploitable et mon temps aux Antilles s'est épuisé. J'ai reçu l'assurance d'être informée de la suite des recherches, et malgré mon insistance j'ai échoué ...

Grâce aux encouragements de Monsieur le professeur Vallat , j'ai rédigé ce travail en exploitant la documentation et l'expérience que j' avais acquises au Centre de la Drépanocytose en Guadeloupe.

J'ai effectué un long travail solitaire, à Montpellier, inévitablement interrompu par des remplacements de médecine générale et des impératifs personnels.

J'aimerais ici regretter la rigidité administrative des facultés de médecine qui ne permettent pas aux étudiants de passer leur thèse dans la ville de leur choix.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahonkhai VI, Landesman SH, Fikrig SM et al. Failure of pneumococcal vaccine in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1979;301:26-7.
2. Ahronheim GA, Auger F, Joncas JH, Ghibu F, Rivard GE, Raab-Traub N. Primary infection by Epstein-Barr virus presenting as aplastic anemia. *N Engl J Med* 1983;309:313-4.
3. Akinyanju O. Acute illness in Nigerian children with sickle cell anemia. *Annals of Tropical Paediatrics* 1987;7:181-6.
4. Al Adnani MS, Al Kasab FM, Al Alusi FA. Hepatitis B surface antigenaemia in sickle cell disease. *Lancet* 1982;1286.
5. Anderson MJ et al. Occurrence of infection with a parvovirus-like agent in children with sickle cell anemia during a two years period. *J Clin Pathol* 1982;35:744-9.
6. Andrews J et al. Mild splenic sequestration crisis in sickle hemoglobin C disease. *Clinic Pediatr* 1984;23:354-5.
7. Andrews LB. Overview of legal issues. *Pediatrics* 1989;83:886-90.
8. Anglin DL, Siegel JD, Pacini DL et al. Effect of penicillin prophylaxis on nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1984;104:18-22.
9. Bachir D, Beauvais P. Prise en charge des patients drépanocytaires. *Rev Prat* 1992;42:1900-7.
10. Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F. L'adulte drépanocytaire. *Sem Hôp Paris* 1991;67:111-7.
11. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1985;106:881-85.
12. Ballas SK. The xerocytosis of hemoglobin SC disease. *Blood* 1987;1:124-30.
13. Ballas SK. Erythrocytes in hemoglobin SC disease are microcytic and hyperchromic. *Am J Hematol* 1988;28:37-9.

14. Baranski B, Armstrong G, Truman J, Quinnan GV, Straus SE, Young NS. Epstein -Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1988;109:695-704.
15. Baron M, Leiter C. The management of priapism in sickle cell anemia. *J Urol* 1978;119:610-11.
16. Beauvais P. La drépanocytose. Expansion scientifique française 1981
17. Beauvais P. Drépanocytose . Séquestration splénique chronique et splénectomie. *Nouvelle presse médicale* 1981;10:18-44.
18. Bégué P. La maladie drépanocytaire. Editions Sandoz 1984.
19. Bégué P, Fauré C, Rousseau MC, Bonnet-Gadjos M, Lasfargues G. Les accidents vasculaires cérébraux au cours de la drépanocytose homozygote de l'enfant. *Ann Med Interne* 1981;132:190-4.
20. Bernaudin F, Lemerle S, Kohout G et al. L'enfant et l'adolescent drépanocytaires. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28:201-2.
21. Beuzard Y. Génétique des syndromes drépanocytaires majeurs. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28:214-5.
22. Beuzard Y, Charache S, Galactéros F. Approaches to the therapy of sickle cell anaemia. *Colloque INSERM* 1986 vol 141.
23. Billet HH, Kim K, Fabry ME, Nagel RE . The percentage of dense red cells does not predict incidence of sickle cell painful crisis. *Blood* 1986;68:301-3.
24. Boivin P. Le globule rouge drépanocytaire : aspects membranaires. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28:193-4.
25. Brittenham GM. Hemoglobin S polymerization; primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. *Blood* 1985;65:183-9.
26. Broom CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med* 1980;303:549.
27. Brozovic M. Sickle cell disease. A short guide to management. WHO Mediterreanean Working Group on Haemoglobinopathies . London: 1989.
28. Brozovic M, Davies SC, Brownell AI. Acute admission of patients with sickle cell disease who live in Britain. *Brit Med J* 1987;294:1206-8.

29. Buchanan GR, Siegel JD, Smith SJ, De Passe BM. Oral penicillin prophylaxis in children with impaired splenic function :a study of compliance. *Pediatrics* 1982;70:926-30.
30. Buchanan GR, Bertil EG. Leukocyte counts in children with Sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1978;132:396-8.
31. Buchanan GR, Bowman WP, Smith SJ. Recurrent cerebral ischemia during hypertransfusion therapy in sickle cell anemia. *J Pediatr* 1983;103:921-2.
32. Buchanan GR, Smith SJ. Pneumococcal septicemia despite pneumococcal vaccine and prescription of penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. *AJDC* 1986;140:428-32.
33. Catonné Y. Traitement des nécroses épiphysaires drépanocytaires. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28:209.
34. Charache S, Lubin B, Reid CD. Management and therapy of sickle cell disease. NIH Publications No 84-2117 September 1984.
35. Chilcote RR, Dampier C. Overwhelming pneumococcal septicemia in a patient with Hb SC disease and splenic dysfunction. *J Pediatr* 1984;104:734-6.
36. Chiron JP, Laureus A, Denis F et al. Méningites purulentes et drépanocytose. *Médecine d'Afrique noire* 1980;27:37-42.
37. Cole TB, Smith SJ, Buchanan GR. Hematologic alterations during acute infection in children with sickle cell disease. *The Pediatr Infect Dis J* 1987;6:454-7.
38. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA* 1987;9:1205-9.
39. Davies SC, Brozovic M. The presentation management and prophylaxis of sickle cell disease. *Blood Reviews* 1989;6:29-44.
40. Davies SC, Luce PJ, Win AA, Riordan JF, Brozovic M. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Lancet* 1984;1:36-8.
41. De Ceulaer K, McMullen KW, Maude GH, Keatinge R, Serjeant GR. Pneumonia in young children with homozygous sickle cell disease: risk and clinical features. *Eur J Pediatr* 1985;144:255-8.

42. Diamond WJ, Brown FL, Bitterman P, Klein HG, Davey RJ, Winslow RM. Delayed transfusion reaction presenting as sickle cell crisis. *Ann Intern Med* 1980;93:231-3.
43. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983 ;148:131-7.
44. Embury S, Dozy A, Miller J et al. Concurrent sickle cell anemia and a thalassemia. Effect on severity of anemia. *N Engl J Med* 1982;306:270-4.
45. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985;107:201-6.
46. Fabry ME, Benjamin L, Lawrence C, Nagel RL. An objective sign in painful crisis in sickle cell anemia: the concomitant reduction of high density red cells. *Blood* 1984;64:559-63.
47. Frank AL, Labotka RJ, Rao S et al. Haemophilus influenzae type B immunization in children with sickle cell diseases. *Pediatrics* 1988;82:571-5
48. Friedman G, Frieman R, Brookchin R, Boyar R, Murthy G, Hellman L. Testicular function in sickle cell disease. *Fertility and sterility* 1974;25:1018-21.
49. Galactéros F. Diagnostic néonatal des hémoglobinopathies. *Rev Prat* 1992;42:1893-5.
50. Galactéros F. Evaluation de l'état basal chez les drépanocytaires: état intercritique. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28:204-5.
51. Galactéros F, Bachir D. A case of sickle cell anemia with severe infection, transfusion inefficiency and transient sideroblastic anemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988;30:255-9.
52. Galactéros F. Prise en charge et traitement des syndromes drépanocytaires. Dans Beuzard Y, Rosa J, Galacteros F, eds *Progrès en hématologie* 6. Paris: Doin, 1984:141-64.
53. Garrick MD. Alternative methods for screening. *Pediatrics* 1989;83:855-7.
54. Garrick MD, Dembure P, Guthrie R. Sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. Procedures and strategy for screening employing spots of blood on filter paper or specimens. *N Engl J Med* 1973;288:1265.

55. Gaston MH, Verter JJ, Woods G et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia . A randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314:1593-9.
56. Gerald B, Sebes JJ, Langston JW. Cerebral infarction secondary to sickle cell disease. *A J R* 1980;134:1209-12.
57. Gessain A, Gazzolo L, Yoyo M, Fortier L, Robert-Guroff, De Thé G. Sickle cell anaemia patients from Martinique have an increased prevalence of HTLV1 antibodies. *Lancet* 1984;1155-6.
58. Gigliotti F, Feldman S, Wang WC, Day SW, Brunson G. Immunization of young infants with sickle cell disease with a haemophilus influenzae type B saccharide-diphtheria CRM 197 protein conjugate vaccine . *J Pediatr* 1989;114:1006-10.
59. Ginsburg CM, Mac cracken GH, Zweighaft TC. Serum penicillin concentrations after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children. *Pediatrics* 1982;69:452-4.
60. Girot R. Hématologie des syndromes drépanocytaires. Dans: Bégue P. La maladie drépanocytaire Eds Sandoz 1984:64-75.
61. Girot R, Beauvais P, Bégue P, Bonnet M, Galactéros F, Reinert P. The sickle cell disease during the last ten years in Paris (1975-1985). Dans: Beuzard Y, Charache S, Galacteros F. Approaches to the therapy of sickle cell anaemia . Colloque INSERM, eds INSERM 1986;141:509-13.
62. Goldcher A. Conseil génétique et drépanocytose. *Rev Prat* 1992;42:1896-9.
63. Goldstein AR et al. Parvovirus associated aplastic crisis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1987;62:585-8.
64. Gowda N et al . Human parvovirus infection in patient with sickle cell disease with and without hypoplastic crises. *J Pediatr* 1987;110:81-4.
65. Grossman LK, Holtzman NA, Charney E, Schwartz AD. Neonatal screening and genetic counseling for sickle cell trait. *AJDC* 1985;139:241-4.
66. Grover R, Shashidi S, Fisher B et al. Current sickle cell screening program for newborns in New York City 1979-1980. *Am J Public Health* 1983;73:249-52.
67. Grover R, Newman S, Wethers D, Anyane-Yeboa K, Pass K. Newborn screening for hemoglobinopathies: the benefit beyond the target. *Am J Public Health* 1986;76:1236-7.

68. Hayes RJ, Beckford M, Grandison Y, Mason K, Serjeant BE, Serjeant GR. The haematology of steady state homozygous sickle cell disease: frequency distributions, variation with age and sex. longitudinal observations. *British Journal of Haematology* 1985;59:369-82.
69. Hazoumé FA. Traitement préventif général et surveillance de la drépanocytose en zone tropicale. Dans: Begue P. La maladie drépanocytaire Sandoz 1984:258-74.
70. Hernigou P, Galactéros F, Bachir D, Goutalier D. Deformities of the hip in adults who have sickle cell disease and had avascular necrosis in childhood. *J Bone Joint Surg* 1991; 73:81-91.
71. Heyman MB, Vichinsky E, Katz R et al. Growth retardation in sickle cell disease treated by nutritional support. *Lancet* 1985:903-6.
72. Holtzman NA: Genetic screening: criteria and evaluation-a message for the future. Dans: Carter TP, Willey AM, Genetic disease screening and management. New York: Alan R. Liss, 1986:3-18.
73. Horn M, Dick MC, Frost B et al. Neonatal screening for sickle cell diseases in Camberwell: results and recommendations of a two year pilot study. *Brit Med J* 1986;292:737-40.
74. Huttenlocher PR, Moohr JW, Johns L, Brown FD. Cerebral blood flow in sickle cell cerebrovascular disease. *Pediatrics* 1984;73:615-20.
75. Jayabose S, Sheikh F, Mitra N. Exchange transfusion in the management of CNS Crisis in sickle cell disease. *Clin Pediatr* 1983;22:776-7.
76. Jeffries BF, Lipper MH, Kishore PRS. Major intra cerebral arterial involvement in sickle cell disease. *Surg Neurol* 1980;14:291-5.
77. John AB, Ramlal A, Jackson H, Maude GH, Sharma AW, Serjeant GR. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *Brit Med J* 1984;288:1567-70.
78. Kaplan J, Frost H, Sarnaik S, Schiffmann G. Type specific antibodies in children with sickle cell anemia given polyvalent pneumococcal vaccine. *J Pediatr* 1982;100:404-6.
79. Kark JA, Posey DM, Schumacher HR, Ruehle CJ. Sickle cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. *N Engl J Med* 1987;317:781-7.

80. Kaul DK, Fabry ME, Nagel RL. Vaso-occlusion by sickle cells: evidence for selective trapping of dense red cells. *Blood* 1986;68:1162-6.
81. Keidan AJ, Sowter MC, Johnson CS et al. Effect of polymerization tendency on haematological, rheological and clinical parameters in sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology* 1989;71:551-7.
82. Kinney RT, Sawtschenko M, Whorton M et al. Techniques 'comparison and report of the North Carolina experience. *Pediatrics* 1989;83:843-8.
83. Kleman KM, Vichinsky E, Lubin BH. Experience with newborn screening using isoelectric focusing. *Pediatrics* 1989;83:852-6.
84. Kolata G. Panel urges newborn sickle cell screening. *Science* 1987;236:259-60.
85. Koren A, Garty I, Katzuni E. Bone infarction in children with sickle cell disease: early diagnosis and differentiation from osteomyelitis. *Eur Pediatr* 1984;142:93-7.
86. Kwaku Ohene -Frempong. Selected testing of newborns for sickle cell disease. *Pediatrics* 1989;83:879-80.
87. Labie D. Histoire génétique de la drépanocytose. *Rev Prat* 1992;42:1879-84.
88. Labie D, Galactéros F, Girot R, Rosa J. Hémoglobinopathies in France. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28:253-5.
89. Lee W, Werch J, Rokey R, Pivarnik J, Miller J. Physiologic observations of pregnant women undergoing prophylactic erythrocytapheresis for sickle cell disease. *Transfusion* 1991;31:59-62.
90. Lefrère JJ. Attitude thérapeutique dans l'anémie due au parvovirus. *Gazette médicale* 1985;92:81-3.
91. Lena-Roussio D, North ML, Girot R. Epidémiologie des maladies génétiques de l'hémoglobine en France métropolitaine. *Rev Prat* 1992;42:1867-72.
92. Lobel JS, Bove KE. Clinicopathologic characteristics of septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1982;136:543-7.
93. Lubin B. Evaluation of clinical severity and pronostic factors in patients with sickle cell disease. Dans : Beuzard Y, Charache S, Galactéros F. Approaches to the therapy of sickle cell anaemia. Colloque INSERM 1986;141:521-32.

94. Luban NL, Leikin SL, August GA. Growth and development in sickle cell anemia. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1982;4:61-5.
95. Mac Intosh S, Rooks Y, Ritchey AK, Pearson HA. Fever in young children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1980;96:199-204.
96. Mallouh AA, Asha M. Intérêt des transfusions sanguines au cours des syndromes thoraciques de la drépanocytose chez l'enfant. *Am J Dis Child* 1988;7:142-6.
97. Marchou B, Houangni R, Bégué P. Les infections chez l'enfant drépanocytaire. *Médecine et maladies infectieuses* 1987;4bis:212-8.
98. Maude GH, Hayes RJ, Serjeant GR. The haematology of steady state homozygous sickle cell disease: interrelationships between haematological indices. *British Journal of Haematology* 1987;66:549-58.
99. Miller ST, Rieder RF, Rao SP, Brown AK. Cerebrovascular accidents in children with sickle cell disease and alpha-thalassemia .
100. Moatti JP, Le Gales C. Evaluation économique du dépistage et de la prévention des hémoglobinopathies. Colloque Montpellier Euromédecine novembre 1992
101. Monplaisir N, Merault G, Poyart C et al. Hemoglobin S Antilles: a variant with lower solubility than hemoglobin S and producing sickle cell disease in heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:9363-7.
102. Murray N, Serjeant BE, Serjeant GR. Sickle cell hereditary persistence of fetal haemoglobin and its differentiation from other sickle cell syndromes. *Brit J Haematol* 1988;69:89-92.
103. Nottidge VA. Pneumococcal meningitis in sickle cell disease in childhood . *Am J Dis Child* 1983;137:29-31.
104. Odenheimer JD, Whitten CF, Rucknagel DA, Sarnaik SA, Sing CF. Stability over time of hematological variables in 197 children with sickle cell anemia. *American Journal of Medical Genetics* 1984;18:461-70.
105. Pagnier J. Polymorphisme de génôme $\gamma\delta\beta$ et drépanocytose. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28:217-8.
106. Pass KA, Gauvreau AC, Schedlbauer L, Carter TP. Newborn screening for sickle cell disease in New-York state : the first decade. Dans: Carter TP.

- Willey AM. Genetic disease screening and management. New York : Alan R. Liss, 1986:3-18.
107. Pearson HA. A neonatal program for sickle cell anaemia. *Adv Pediatr* 1986;33:381-400 .
 108. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *New Engl J Med* 1984;311:7-12.
 109. Powars D. Diagnosis at birth improves survival of children with sickle cell anemia. *Pediatrics* 1989;83:830-3.
 110. Powars D. Natural history of sickle cell disease. The first ten years. *Seminars in hematology* 1975;12:267-80.
 111. Powars D. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med* 1978;65:461.
 112. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course and mortality. *Ann Intern Med* 1991;115:614-20.
 113. Powars D, Overturf G, Weiss J, et al. Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia - changing trend of survival. *JAMA* 1981;245:1839-42.
 114. Reinert P, Bernaudin F, Lassale C, Lemerle S. Infections graves à pneumocoque et déficits immunitaires chez l'enfant. *Bull Europ Physiopath Resp* 1983;19:205-8.
 115. Rieder RF, Safaya S, Gillette P et al. Effect of β -globin gene cluster haplotype on the hematological and clinical features of sickle cell anemia. *American Journal of Hematology* 1991;36:184-9.
 116. Rogers DW, Clarke JM, Cupidore L, Ramlal AM, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in jamaican children with sickle cell disease. *Brit Med J* 1978;1:1515-6.
 117. Rowley PT. Parental receptivity to neonatal sickle trait identification. *Pediatrics* 1989;83:891-3.
 118. Rowley PT, Loader S, Walden M. Response of pregnant women to hemoglobinopathy carrier identification. *Genetic disease screening and management. New York: Alan R. Liss, 1986:151-72.*

119. Schaw MW. Conditional prospective rights of the fetus. *J Legal Med* 1984;5:63-113.
120. Schedlbauer LM, Pass KA. Cellulose acetate / Citrate agar electrophoresis of filter paper hemolysates from heel stick. *Pediatrics* 1989;83:839-42.
121. Schneider. Laboratory identification of hemoglobin variants in the newborn. Genetic disease :screening and management. New York:Alan R. Liss 1986:137-50.
122. Scott RB. Survey of comprehensive centers for sickle cell disease. *Pediatrics* 1989;83:908-9.
123. Sears DA et al . Splenic infarction ,splenic sequestration and functional hyposplenism in hemoglobin SC disease. *Am J Hematol* 1985;18:261-8.
124. Serjeant GR. Sickle cell disease. Oxford medical publications;1985.
125. Serjeant GR, Grandison Y, Lowrie Y et al. The development of haematological changes in homozygous sickle cell disease. A cohort study from birth to six years. *British Journal of Haematology* 1981;48:533-43.
126. Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* 1981;585-7.
127. Steinberg MH. Review:the sickle hemoglobinopathies- genetic analyses of common phenocopies and new molecular approaches to treatment. *Am J Med Sci* 1984;288:169-75.
128. Steinberg MH. Sickle cell anemia in a septuagenarian. *British Journal of Haematology* 1989;71:297-8.
129. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle cell disease in Jamaica. *Brit Med J* 1982;285:633-5.
130. Van Meurs JC. Relationship between peripheral vascular closure and proliferative retinopathy in sickle cell disease. *Graefes S Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:543-8.
131. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990;23:1617-21.
132. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988;81:749-55.

133. Vidaud M. Methodes actuelles de diagnostic prenatal des hémoglobinopathies. Premières assises de génétique humaine. Montpellier Euromédecine 1992.
134. Wajcman H. Labie D. Aspects actuels de la biologie de la drépanocytose. Ann Med Interne 1981;132:568-94.
135. Ware HE, Brooks AP, Toye R, Berney SY. Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. J Bone J T Surg Ser B 1991;73:947-9.
136. Wethers DL. Problems and complications in the adolescent with sickle cell disease. The American Journal of Pediatric Hematology/ Oncology 1982;4:47-53.
137. Wethers DL, Grover R. Screening the newborn for sickle cell disease: is it worth the effort ? Dans: Carter TP, Willey AM. Genetic disease screening and management. New York: Alan R. Liss. 1986:123-36.
138. Whitten CF. Perspective from the national association for sickle cell disease. Pediatrics 1989;83:906-7.
139. Wood DH. Cerebrovascular complications of sickle cell anemia. Stroke 1978;9:73-5.
140. Zarkowsky H, Gallagher D, Gill FM et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. J Pediatr 1986;109:579-85.
141. Zohoun IS, Mérault G, Reinette P, Rosa J. Politiques de santé et drépanocytose. Rev Prat 1992;42:1873-7.

**LES MALADIES DREPANOCYTAIRES
HISTOIRE NATURELLE ET PRISE EN CHARGE
EN GUADELOUPE:**

1.	INTRODUCTION.....	3
2.	SYNTHESE SUR LES MALADIES DREPANOCYTAIRES.....	5
2.1.	DEFINITION.....	6
2.2.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
2.3.	GENETIQUE.....	9
2.4.	REPARTITION.....	10
2.5.	SEMILOGIE / DONNEES BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES.....	12
2.6.	HISTOIRE NATURELLE.....	29
3.	LA PRISE EN CHARGE DE LA DREPANOCYTOSE.....	30
3.1.	GENERALITES.....	31
3.2.	INFORMATION / EDUCATION / ENSEIGNEMENT.....	32
3.3.	DEPISTAGE NEO-NATAL.....	35
3.4.	DEPISTAGE ANTE-NATAL CONSEIL GENETIQUE	43
3.5.	SUIVI MEDICAL / SOCIAL / PSYCHOLOGIQUE.....	47
4.	LES MALADIES DREPANOCYTAIRES EN GUADELOUPE.....	51
4.1.	ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR LES HOSPITALISATIONS DE 223 ENFANTS DREPANOCYTAIRES AU CHRU DE POINTE-A-PITRE ENTRE 1976 ET 1986.....	52
4.2.	CREATION DU CENTRE INTEGRE DE LA DREPANOCYTOSE.....	60
4.3.	EVALUATION.....	66
5.	CONCLUSION.....	71
	BIBLIOGRAPHIE.....	73

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes.

Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 10

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Après avoir rappelé les principales données sur les maladies drépanocytaires, nous décrivons les différents moyens de prévention existants : le dépistage antenatal et le conseil génétique, le dépistage néonatal et le suivi médical précoce .

Nous exposons les circonstances de la création d'un centre de prise en charge des maladies drépanocytaires en Guadeloupe, et son fonctionnement .Les résultats d'une étude rétrospective portant sur les hospitalisations de 223 enfants drépanocytaires sont présentés.

Cette étude a pour objectif de sensibiliser le personnel médical aux problèmes médicaux, psychologiques et sociaux rencontrés par la population drépanocytaire de plus en plus nombreuse en France .

MOTS CLES :

DREPANOCYTOSE
MALADIE HEREDITAIRE
DEPISTAGE NEONATAL
DEPISTAGE ANTENATAL