

Les syndromes drépanocytaires majeurs : profil épidémiologique, clinique et évolutif

Major sickle cell syndromes: epidemiological, clinical and outcome data

Maaloul. I , Charfi. H, Mena. H, Chabchoub. I, Aloulou. H, Ben Ameer. S,
Kamoun. T

Service de pédiatrie. CHU Hédi Chaker . Sfax . TUNISIE

RÉSUMÉ

Introduction : Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent les drépanocytoses homozygotes et les hétérozygotes composites SC et Sβ. L'objectif de notre travail était de déterminer le profil épidémiologique, clinique et hématologique de cette maladie dans le sud Tunisien.

Patients et méthodes : nous avons mené une étude descriptive rétrospective portant sur les dossiers d'enfants suivis pour un syndrome drépanocytaire majeur au service de pédiatrie de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax du 1^{er} janvier 1998 au 31 décembre 2020. Ont été inclus les enfants âgés entre 5 mois et 14 ans, atteints d'une drépanocytose SS et S bêtathalassémie (Sβ). Les paramètres étudiés étaient les données sociodémographiques, épidémiologiques, cliniques et hématologiques.

Résultat : nous avons colligé 18 patients dont 13 garçons et 5 filles et. Il s'agissait de 13 cas de drépanocytoses homozygotes SS et 5 cas de drépanocytoses composites Sβ. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 30 mois [6 mois, 108 mois], treize enfants avaient un âge inférieur à 5 ans. L'anémie aiguë a représenté la circonstance de découverte chez 8 patients, suivie des crises vaso-occlusives (CVO) chez 4 patients. L'âge moyen de la première CVO était de 41 mois [7 mois – 72 mois]. Les signes cliniques en phase inter critique étaient la pâleur (18 patients), un ictère (9 patients) et une splénomégalie (12 patients). A l'hémogramme, le nombre de globules blancs moyen était de 16146,1 leucocytes/mm³ [3620–24300]. Tous les malades présentaient une anémie avec une moyenne de 6,6 g/dl [3.6–10.2]. Le taux d'hémoglobine S variait entre 29.4% et 98.2%. Au cours de l'évolution, 9 patients ont présenté des CVO avec 1,3 CVO / an en moyenne. Deux patients ont présenté un accident vasculaire cérébral, 4 ont présenté un syndrome thoracique aigu dont un s'est compliqué de décès et 4 patients ont présenté des infections au cours de l'évolution.

Conclusion : Le diagnostic et la prise en charge restent tardifs liées à l'absence du dépistage néonatal systématique et aux mauvaises conditions socioéconomiques de la majorité des familles des patients. Le dépistage néonatal pourrait améliorer le diagnostic et favoriser une prise en charge précoce dans la région afin de diminuer la morbidité et la mortalité.

Mots clés : syndromes drépanocytaires majeurs ; prise en charge ; complications ; enfant.

Summary

Background: Major sickle cell syndromes is a group of inherited diseases that includes sickle cell anemia, Hb SC and Hb SBetathalassemia. The aim of our study was to determine the epidemiological, clinical, hematological profiles and outcome of children with major sickle disease syndromes attending the department of pediatrics in a Hospital in south of TUNISIA.

Patients and methods: This is a retrospective study of cases of major sickle cell syndromes; including child-

Auteur correspondant :

Dr Ines Maaloul

Adresse : route El Ain km 0,5 , 3094 Sfax . TUNISIE

Tél. : 0021642410707

Email : maaloul.ines@hotmail.fr

ren aged between 5 months and 14 years, who had SS sickle cell anemia ou S β thalassemia. This study was conducted in the department of pediatrics, Hedi Chaker Hospital Sfax TUNISIA during the period between 1 st January 1998 and 30 December 2020. The parameters studied were socio-demographic, epidemiological, clinical, haematological data and outcome.

Results : We collected 18 cases (13 boys and 5 girls). It was 13 with SS sickle anemia and 5 with S β thalassemia. The average age at diagnosis was 30 months (6 months-108 months). Thirteen child were aged less than 5 years. Pallor and vaso-occlusive crises were the main circumstances of discovery in eight and four patients respectively.

The average age of children at the first crisis was 41 months [7 months – 72 months]. Clinical signs in the intercritical phase were pallor (18 patients), jaundice (9 patients) and splenomegaly (12 patients). The hemogram shows a meanwhite blood cell count of 16146,1 leucocyte/mm³ (3620–24300). All patients had anemia with an average of 6.6 g/dL [3,6–10,2]. The hemoglobin S ranged between 29,4 and 98,2%.

During follow up, 9 patients developed vaso-occlusive crises with the average of 1,3 crises /year. Two patients developed brain stroke and four patients had acute chest syndrome.

Conclusion: The diagnosis and management of SS sickle-cell disease are relatively late because of the absence of neonatal screening and low socioeconomic level of families. Prognosis can be improved by systematic neonatal screening which allow rapid management of the disease and reduce the risk of complications and death.

Key words: major sickle cell syndromes; management; complications; child.

INTRODUCTION :

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) est une entité nosologique qui regroupe les drépanocytoses homozygotes SS et les hétérozygotes composites SC et SB. Ce sont des maladies héréditaires de transmission autosomique récessive. Elles sont très répandues en Afrique noire avec des prévalences entre 10 et 40% [1]. Elles associent trois grandes catégories de manifestations cliniques, liées à l'anémie hémolytique chronique, aux phénomènes vaso-occlusifs et à la susceptibilité des infections. Quel que soit la forme du SDM, les enfants sont exposés aux complications aiguës motivant le plus souvent une consultation aux urgences et souvent une hospitalisation et des complications chroniques qui doivent être dépistées par les experts. En Tunisie, les données épidémiologiques concernant ces hémoglobinopathies sont rares, une étude multicentrique qui remonte à 2006, a précisé que la fréquence des porteurs du trait drépanocyttaire était de 1,89% [2]. L'objectif de notre travail était de déterminer les profils épidémiologiques, cliniques et hématologiques des SDM en phase inter critique.

PATIENTS ET METHODES :

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective portant sur les dossiers des enfants suivis pour un SDM au service de pédiatrie de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax du 1 er janvier 1998 au 31 décembre 2020. Etaient inclus les enfants âgés entre 5 mois et 14 ans, diagnostiqués et suivis pour SDM (drépanocytose homozygote SS ou hétérozygotes composites SB ou SC).

RESULTATS :

Durant la période d'étude, nous avons colligé 18 dossiers de SDM dont 13 garçons et 5 filles et. Il s'agissait de 13 cas de drépanocytoses homozygotes SS et 5 cas de drépanocytoses composites S β . L'âge médian au moment du diagnostic était de 30 mois [6 mois-108 mois]. Treize patients avaient un âge inférieur à 5 ans au moment du diagnostic.

Les données sociodémographiques et épidémiologiques :

Les données sociodémographiques et épidémiologiques sont représentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Répartition du nombre de cartes tirés dans les 3 groupes

Tableau 1 : Les données socioéconomiques et démographiques		
	Effectifs	Pourcentage
Age		
< 5 ans	13	72%
>5 ans	5	28%
Sexe		
Féminin	5	28%
Masculin	13	72%
Origine géographique		
Sfax ville	2	11%
Délégation de Sfax	4	22%
Autres régions du Sud	12	67%
Niveau Socioéconomique		
Bas	16	89%
Moyen	-	-
élevé	-	-
Consanguinité		
Oui	8	44%
Non	10	56%
Cas similaires	8	44%

Les données cliniques :

L'anémie aiguë a représenté la circonstance de découverte la plus fréquente, notée chez 8 patients, suivie des crises vaso-occlusives (CVO) chez 4 patients. L'âge moyen de la première CVO était de 41 mois [7 mois – 72 mois]. Le tableau 2 représente les différentes circonstances de découverte.

Tableau 2 : Les circonstances de découverte

Les circonstances de découverte	Effectif	pourcentage (%)
Crises vaso-occlusives	4	(22%)
Syndrome main pied	1	(6%)
Anémie aigue	8	(44%)
Syndrome thoracique aigue	3	(17%)
Syndrome thoracique aigue	1	(6%)
Séquestration splénique	1	(6%)

Sur le plan clinique, tous les patients avaient une pâleur, un ictère a été noté chez 9 patients et une splénomégalie chez 12 patients. Nous avons constaté la présence d'un retard de croissance chez 5 patients au moment du diagnostic.

Les données biologiques :

Les données biologiques sont représentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Les données biologiques

Données biologiques	Moyen	Extrêmes
Leucocytes(/mm3)	16146,16	[3620-24300]
Hémoglobine(g/dL)	6,6	[3.6- 10.2]
VGM	76,61	[63-97]
TCMH	26,5	[22-36,3]
Réticulocytes (/mm3)	612150,9	22300-424000
Plaquettes	576089	137000-474000
Hémoglobines S	76,85	29.4-98.2%
Hémoglobine A2	2.6	0-6%
Hémoglobine F	14,36	0-35.4%
Hémoglobine A	10.14	0-57%

Une hyperleucocytose (GB supérieure à 10000 leucocytes /mm³) a été notée chez 13 patients. Tous les patients avaient une anémie qui était normocytaire dans 11 cas et microcytaire dans 7 cas. L'anémie était normochrome dans 44% dans 8 cas et hypochrome dans 10 cas. Elle était régénérative chez 11 patients et arégénérative chez 7 patients.

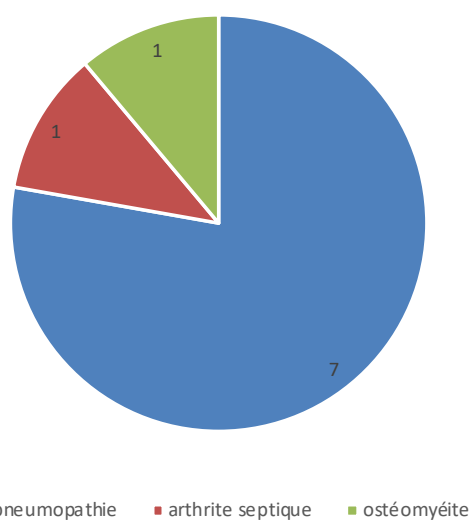
Prise en charge et évolution :

Seize patients (soit 89%) ont nécessité des transfusions ; l'indication était une anémie aigue chez 13 patients, CVO chez 2 patients et une STA chez 2 patients avec en moyenne de 2,5 transfusions avec des extrêmes allant de 1 à 9 transfusions. Trois patients ont été mis sous Hydréa (r° et deux patients ont nécessité des échanges transfusionnels suite à des AVC. Le recul moyen était de 6,7 ans [2 ans – 15 ans]. Au cours de l'évolution, 9 patients ont présenté des CVO avec 1,3 CVO / an en moyenne avec des extrêmes allant de 1 CVO/an à 5 CVO/an. Deux patients ont présenté un accident vasculaire cérébral, 4 patients ont présenté un syndrome thoracique aigue dont un s'est compliqué de décès et 4 patients ont présenté des infections dont un a été hospitalisé à 5 reprises pour des pneumopathies et

une ostéomyélite. (Tableau 4 – figure 1).

Tableau 4 : Les complications aiguës

	Effectifs	Pourcentage
Accident vasculaire cérébral	2	11%
Syndrome thoracique aigue	4	22%
Infectieux	4	22%
Hémolyse aigue	4	22%
Séquestration splénique	1	6%
Infection par parvovirus B19	1	61%
Décès	1	6%

**Figure 1 :** localisation des infections

Les complications chroniques de la maladie, observées chez nos patients, sont représentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Les complications chroniques

	Effectifs	Pourcentage
Retard de croissance	4	22%
Retard pubertaire	1	6%
Hépatomégalie	1	6%
Lithiase vésiculaire	1	6%
Surcharge martiale	2	11%

DISCUSSION :

L'association de l'hémoglobine C ou Béta-thalassémie avec l'hémoglobine S réalisent les hétérozygoties composites SC et S bêta-thalassémie qui constituent, avec l'homozygotie SS, les principaux syndromes drépanocytaires majeurs (1). La drépanocytose est l'une des cinq maladies qui sont testées via un dépistage néonatal systématique dans les pays développés. En Tunisie, la fréquence du trait drépanocytaire a été estimée à 1,89%, mais elle

n'est pas distribuée uniformément aux différentes régions du pays. La fréquence peut arriver jusqu'à 7,7% dans certaines régions liée à la forte consanguinité (2). Le dépistage néonatal a été établi en Tunisie depuis 15 ans chez les familles à risque. Aucun de nos patients n'a été diagnostiqué dans le cadre d'un diagnostic anténatal ou de dépistage néonatal. L'âge moyen de nos patients était de 30 mois. Le patient le plus jeune avait 6 mois et le plus âgé avait 9 ans. Plus que la moitié des patients étaient diagnostiqués avant l'âge de 24 mois sans un screening néonatal. La découverte précoce de la drépanocytose dans notre contexte est liée à la précocité d'installation des signes d'appel. L'âge de révélation dans notre série est plus précoce que celui rapporté dans les séries africaines (3-5). Le sexe masculin représente plus que deux tiers des cas, conformément aux données de la littérature, ou une prédominance masculine a été constatée dans plusieurs séries de la littérature (4,5). En revanche, certains auteurs ont rapporté une prédominance féminine (3,6). Ces différences seraient en rapport avec les données démographiques de chaque pays car la transmission de la maladie n'est pas liée au sexe. Près de 90 % de nos patients appartenaient à un niveau socioéconomique bas ce qui entravait la prise en charge des patients. Plus que deux tiers des patients de notre série ont présenté un syndrome anémique comme signe révélateur de la maladie et tous les patients avaient une pâleur à l'examen témoignant de l'anémie chronique. Dans les séries africaines, les signes révélateurs sont dominés par les CVO et le syndrome main pied (5,6). Consécutivement à l'anémie, apparaît l'ictère après l'âge de 6 mois, qui a été observé dans environ la moitié des cas. Shongo et al dans une série comportant 205 homozygotes SS, ont retrouvé un ictère dans 63,4 % des cas (6), Thiam et al ont noté un ictère dans 36,9% des cas dans une série colligeant 46 patients ayant une drépanocytose homozygote SS (5). L'ictère est dû à l'hémolyse importante que l'on rencontre dans la drépanocytose. Après l'âge de six mois, l'hémoglobine foetale commence à être remplacée par l'hémoglobine S qui devient alors prédominante. La splénomégalie est présente dans 67% consécutive à l'hémolyse aigue. Cette splénomégalie régresse progressivement après l'âge de cinq ans. La persistance d'une splénomégalie est rapportée dans certaines séries de la littérature africaine en rapport avec une possible interaction avec le paludisme, une splénomégalie a été trouvée dans 42,1% des cas de la série de Douamba (3,5) et 10 % des cas dans la série de Thiam (5). Dans notre étude, l'anémie était retrouvée chez tous les enfants. Le taux d'hémoglobine variait entre 5,7 à 11,8 g/dL, rejoignant les valeurs trouvées dans des séries africaines (5,6). L'anémie était normochrome normocytaire dans plus de la moitié des cas (69,6 %) et régénérative dans 71,7 % des cas. Elle s'explique par une hémolyse chronique chez l'enfant drépanocytaire. Plus de la moitié de nos drépanocytaires

(n = 24) avaient une hyperleucocytose supérieure à 10 000 leucocytes/mm³ avec une moyenne de 12 465 éléments/mm³. En effet l'hyperleucocytose est physiologique dans la drépanocytose et s'expliquerait par l'hyperactivité de la moelle et les phénomènes inflammatoires (7). Durant le suivi, plus que la moitié des patients ont nécessité une transfusion (82%), ce qui se rapprochent des besoins transfusionnels dans les séries de la littérature (5,6). Les besoins transfusionnels étaient faibles (30 % d'homozygotes transfusés) dans la série de Diagne et al(1). Les indications de transfusion sanguine chez l'enfant drépanocytaire ont été établies dans une mise au point récente (8). En effet, le recours aux transfusions est justifié en cas d'anémie aigue, qui est retenue lorsque le taux d'Hb est inférieur de 2 g/dL par rapport aux valeurs habituelles de l'enfant, ou dès lors que le taux d'Hb est < 6 g/dL. Une transfusion simple (10 ml/kg) est nécessaire en cas de syndrome thoracique aigue avec atteinte multilobaire compliquée d'une dyspnée avec hypoxie et oxygénodépendance et/ou un taux d'hémoglobine < 7 g/dL. Pour la crise vaso-occlusive (CVO), plusieurs experts recommandent une transfusion si la crise s'avère rebelle aux morphiniques ou en cas de CVO dite sévère (d'emblée multifocale ou progressive, souvent très fébrile) ou dite à risque (localisation à risque d'hypoventilation : CVO vertébrale, thoracique, ou abdominale avec iléus/météorisme). La transfusion simple augmente la viscosité sanguine (2 g/dL pour un apport de 10 mL/kg) et ne peut être réalisée que si le taux d'Hb est < 8-9 g/dL, sous peine d'aggravation de la crise. Le débit de la perfusion doit être diminué le temps de la transfusion (8). Au cours du suivi, deux patients ont fait un AVC. Il était infra-clinique chez une patiente. Dans la série de shongo (6) et Thsio(9), cette complication ne dépasse pas les 3 %. La drépanocytose multiplie par 220 le risque d'AVC chez l'enfant avec un risque cumulatif de 17 % à 20 ans (10). La séquestration splénique a été notée chez un patient. Il s'agit d'une complication grave et qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle représente la deuxième cause de décès dans les SDM après les causes infectieuses. Dans une série tunisienne publiée par le centre de greffe de moelle osseuse de Tunis en 2019, cette complication a été retrouvée dans 35,4% des cas (150 patients /423) avec une récurrence de 78 % (117 patients)(11). Dans notre série elle est peu fréquente vu que l'échantillon est de petite taille. Dans notre série, quatre patients ont présenté des complications infectieuses ; dans l'étude de Douamba et al, la fréquence des infections était de 21,8%, avec des bronchopneumopathies dans 31,6%, une ostéomyélite dans 12,8% et des septicémies dans 10,5% (3).

CONCLUSION :

En Tunisie, les SDM constituent la deuxième hémoglobinopathie après la bêta-thalassémie en terme de fréquence ; ceci est dû à la forte consanguinité.

Le diagnostic et la prise en charge restent tardifs ; ceci est lié à l'absence du dépistage néonatal systématique et aux mauvaises conditions socioéconomiques des patients. Le dépistage néonatal pourrait améliorer le pronostic et favoriser une prise en charge précoce afin de diminuer la morbidité et la mortalité.

Conflit d'intérêts :

Aucun

REFERENCES

- [1] Diagne I, Ndiaye O, Moreira C, Signate-Sy H, Camara B, Diouf S, et al. Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar (Sénégal). *Arch Pediatr* 2000 ; 7(1):16-24.
- [2] Fattoum S. Hemoglobinopathies in Tunisia. An updated review of the epidemiologic and molecular data. *Tunis Med.* nov 2006;84(11):687-96.
- [3] Douamba S, Nagalo K, Tamini L, Traoré I, Kam M, Kouéta F, et al. Syndromes drépanocytaires majeurs et infections associées chez l'enfant au Burkina Faso. *Pan Afr Med J* 2017 ; 26: 7.
- [4] Ouédraogo-Yugbaré SO, Tiendrebeogo J, Koueta F, Sawadogo H, Dao L, Ouédraogo P, et al. Syndromes drépanocytaires majeurs chez les enfants de 0 à 15 ans à Ouagadougou: marqueurs génétiques et caractéristiques cliniques. *Pan Afr Med J* 2014 ;19 (215).
- [5] Thiam L, Dramé A, Coly IZ, Diouf FN, Seck N, Boiro D, et al. Profils épidémiologiques, cliniques et hématologiques de la drépanocytose homozygote SS en phase inter critique chez l'enfant à Ziguinchor, Sénégal. *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique* (2017) 5, 130-135
- [6] Shongo MYP, Mukuku O, Lubala TK, Mutombo AM, Kanteng GW, Umumbu WS, et al. Drépanocytose chez l'enfant lushois de 6 à 59 mois en phase stationnaire: épidémiologie et clinique. *Pan Afr Med J* ; 19: 71
- [7] Chies JA, Nardi NB. Sick cell disease: a chronic inflammatory condition. *Med Hypotheses* 2001;57(1):46-50.
- [8] Pondarré C, Guitton C, Hau I, Ngo J d, Thuret I. Prise en charge pratique des complications aiguës de la drépanocytose chez l'enfant. *perfectionnement en pédiatrie* 2018;1: 237-248
- [9] Tshilolo L, Mukendi R, Girot R. Sick cell anemia in the south of Zaire. Study of two series of 251 and 340 patients followed-up 1988-1992. *Arch Pediatr* 1996;3(2):104-11.
- [10] Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91(1):288-94.
- [11] Ben Khaled M, Ouederni M, Mankai Y, Rekaya S, Ben Fraj I, Dhouib N, et al. Prevalence and predictive factors of splenic sequestration crisis among 423 pediatric patients with sickle cell disease in Tunisia. *Blood Cells Mol Dis.* 2020;80:102374.