

Liste des Abréviations :

ACA: Artère Cérébrale Antérieure

ACI: Artère Carotide Interne

ACM: Artère Cérébrale Moyenne

Angio-IRM: Angiographie- Imagerie par Résonance Magnétique

ARM: Angiographie par Résonance Magnétique

ATCD: antécédent

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

CCMH: Concentration Corpusculaire moyenne en Hémoglobine

CHU: Centre Hospitalier universitaire

CRLD: Centre de Recherche et de Lutte Contre La Drépanocytose

dl: decilitre

DS: Déviation Standard

DTC: Doppler Transcranien

FC: Fréquence Cardiaque

FR: Fréquence Respiratoire

G: gramme

GM-CSF: Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor

Hb: Hémoglobine

HLA: Human Leucocyte Antigen

Ht: Hématocrite

HPLC: Chromatographie Liquide Haute Performance

IL4: interleukine 4

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

L: Limite

MHZ: mega hertz

M: moyenne

ML: millilitre

MM: millimètre

N: Normal

Nbre de GB: Nombre de Globule Blanc

Nbre de Plaq: Nombre de Plaquette

NO: Nitroxyde d'Azote

Ph D: Doctor of Philosophy

Phhém: Phénotype hémoglobinique

PW: Polygone de Willis

Sβ° Thal: phénotype Sβ° thalassémie

Sβ+ Thal: phénotype Sβ+ thalassémie

SDM: Syndrome Drépanocytaire Majeur

SC: phénotype SC

SpO2: Saturation de la Pression en Oxygène

SS: phénotype SS

T°: Température

Thal: Thalassémie

TNF: tumor necrosis factor

Tx d' Hb: Taux d'Hémoglobine

Tx d'HbF: Taux d'Hémoglobine Fœtale

TxHt: Taux d'Hématocrite

USA: United State of American

USB: Universal Serial Bus

VGM: Volume Globulaire Moyen

%: pourcentage

µl: microlitre

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	RAPPELS.....	3
III.	OBJECTIFS.....	11
IV.	METHODOLOGIE.....	12
V.	RESULTATS.....	22
VI.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	34
VII.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	38-39
VIII.	RESUME.....	40
IX.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	41
X.	ANNEXE.....	

A notre maître et Président de jury,

Professeur Toumani Sidibé

Professeur titulaire de pédiatrie à la FMOS

Ancien Chef de département de pédiatrie du CHU Gabriel-Touré

Président de l'association malienne de pédiatrie

Ancien directeur du CHU Gabriel-Touré

Ancien directeur du CREDOS

Ancien directeur national de la santé

Directeur Mali-Médical

Chevalier de l'ordre national du Mali

Cher maître,

Honorable Maître, vous nous faites, ce jour, un honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

A notre maitre et juge,

Docteur Aldiouma GUINDO

Titulaire d'un PhD d'hématologie-Immunologie de l'université de LONDRES;

Directeur General Adjoint du C.R.L.D

Chef de laboratoire de biologie du C.R.L.D

Chef de l'unité de polymorphisme des globules rouges et paludisme ;

Secrétaire général de la SO.MA.HO (Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie)

Maitre assistant en Hématologie à la FAPH

Cher maître,

Permettez nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre simplicité, votre disponibilité constante et votre dynamisme font de vous un être admiré de tous.

Soyez rassuré cher maitre de notre dévouement et de notre grandiose admiration.

A notre maître et juge,

Dr Boubacari Ali TOURE

**Médecin praticien-Hospitalier au service d'hématologie-oncologie au CHU
du Point-G et**

Chef d'unité de consultation et d'hospitalisation du C.R.L.D

Assistant en hématologie à la faculté de médecine et d'odonto stomatologie

Cher maître,

Nous sommes flattés de vous avoir pour juger notre travail.

Votre générosité, votre disponibilité ainsi que vos qualités intellectuelles nous honorent.

Recevez ici très cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et gratitude

A notre maître et Co-directeur de thèse,

Dr Alain Dorie

Médecin généraliste

Spécialiste du Doppler Transcranien

Ancien expert technique internationale au C.R.L.D

Attaché de la coopération santé Vietnam

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail.

Les mots nous manquent pour exprimer tout le bien que nous pensons de vous.

Tout au long de ce travail nous avons admiré vos talents scientifiques et vos multiples qualités humaines.

Cher maître nous vous souhaitons du temps pour que nous puissions encore bénéficier de vos expériences.

Qu'ALLAH vous donne une longue vie. Amen !

A notre maître et Directeur de Thèse,

Professeur Dapa Aly DIALLO

Professeur d'Université-Praticien Hospitalier

Chef du service d'hématologie-oncologie du CHU du Point G

Directeur Général du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose.

Chef du laboratoire de biologie clinique à la FMOS et FAPH

Président de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie.

Président de la Société Africaine Francophone d'Hématologie.

Membre correspondant de l'Académie Française de médecine

Cher maître,

Nous vous remercions de nous avoir confié ce sujet et de diriger cette thèse malgré vos multiples occupations.

Homme ouvert et pragmatique, votre compétence, votre rigueur scientifique et votre humilité font de vous un maître émérite, respecté par tous. Nous avons suivi avec intérêt vos enseignements de qualité.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance pour tous les efforts consentis pour une formation de qualité en faveur de plusieurs générations de médecins et pharmaciens du Mali.

INTRODUCTION :

La drépanocytose, est une maladie génétique de transmission autosomique récessive caractérisée par une mutation ponctuelle en 6^e position sur le chromosome 11 de la chaîne β de la globine aboutissant à la substitution de l'acide glutamique par une valine [1]. Cette mutation est responsable de la synthèse d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S [2].

Près de Cent Vingt (120) millions de personnes dans le monde seraient porteuses d'une mutation drépanocytaire [3]. Elle est particulièrement fréquente dans les populations d'origine africaine sub-saharienne [4]. Au Mali, la prévalence de cette anomalie varie entre 4 à 15% dans la population générale [5] et constitue un problème de santé publique.

L'évolution de la drépanocytose associe trois grandes catégories de manifestations cliniques, notamment l'anémie hémolytique chronique, les phénomènes vaso-occlusifs, la grande susceptibilité à l'infection. Parmi ces complications, les AVC méritent une place à part tant ils sont redoutés pour leur mortalité ou pour leurs lourdes séquelles motrices, cognitives et psychiques [6]. La fréquence des AVC chez les enfants drépanocytaires est multipliée par 300 par rapport à une population d'enfants non drépanocytaires [7]. La vasculopathie cérébrale à l'origine d'AVC est dépistée par la pratique du DTC initié dans les années 1990 par Adams aux USA. C'est une technique d'exploration non invasive qui permet après visualisation des artères intracrâniennes, de vérifier leur perméabilité et d'évoquer une ou plusieurs sténoses constituées ou pré symptomatiques par enregistrement d'une accélération localisée anormale de la vitesse circulatoire [8].

Certains paramètres biologiques sont maintenant reconnus comme facteurs associés au risque de vasculopathie cérébrale: un taux d'Hb inférieur à 7g/dl, ou

d'Ht inférieur à 20%, une augmentation des leucocytes [9].

Après une étude descriptive relative à la période de 2008 à 2013 [10], nous nous sommes fixés comme objectif d'analyser quelques paramètres cliniques et hématologiques associés aux cas de DTC pathologiques chez les enfants drépanocytaire suivis au CRLD de 2011 à 2013.

Objectifs

1. Objectif principal :

Étudier la vasculopathie cérébrale par le DTC chez les enfants drépanocytaires inscrits au Centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose de Bamako.

2. Objectifs spécifiques

- Mesurer les vitesses circulatoires cérébrales par DTC chez les enfants drépanocytaires du CRLD,
- Déterminer le nombre de DTC normaux, limites et pathologiques chez les enfants drépanocytaires du CRLD,
- Déterminer les relations entre les résultats du DTC avec l'âge, le sexe et le phénotype hémoglobinique des enfants drépanocytaires du CRLD,
- Déterminer les relations entre les résultats du DTC et quelques paramètres cliniques et hématologiques chez les enfants drépanocytaires du CRLD.

RAPPELS

La circulation cérébrale :

Sur la face du cerveau, les artères forment un réseau complexe d'anastomose dit cercle ou polygone de Willis.

Le polygone de Willis est constitué de deux systèmes :

➤ **Le système carotide interne en avant composé de:**

l'artère communicante antérieure,

l'artère cérébrale antérieure qui naît de la bifurcation de la carotide interne (deux segments A1 et A2 post-communicante).

l'artère cérébrale moyenne qui naît de la carotide interne (M1, M2).

la terminaison de la carotide interne.

➤ **Le système vertébral basilaire en arrière constitué par :**

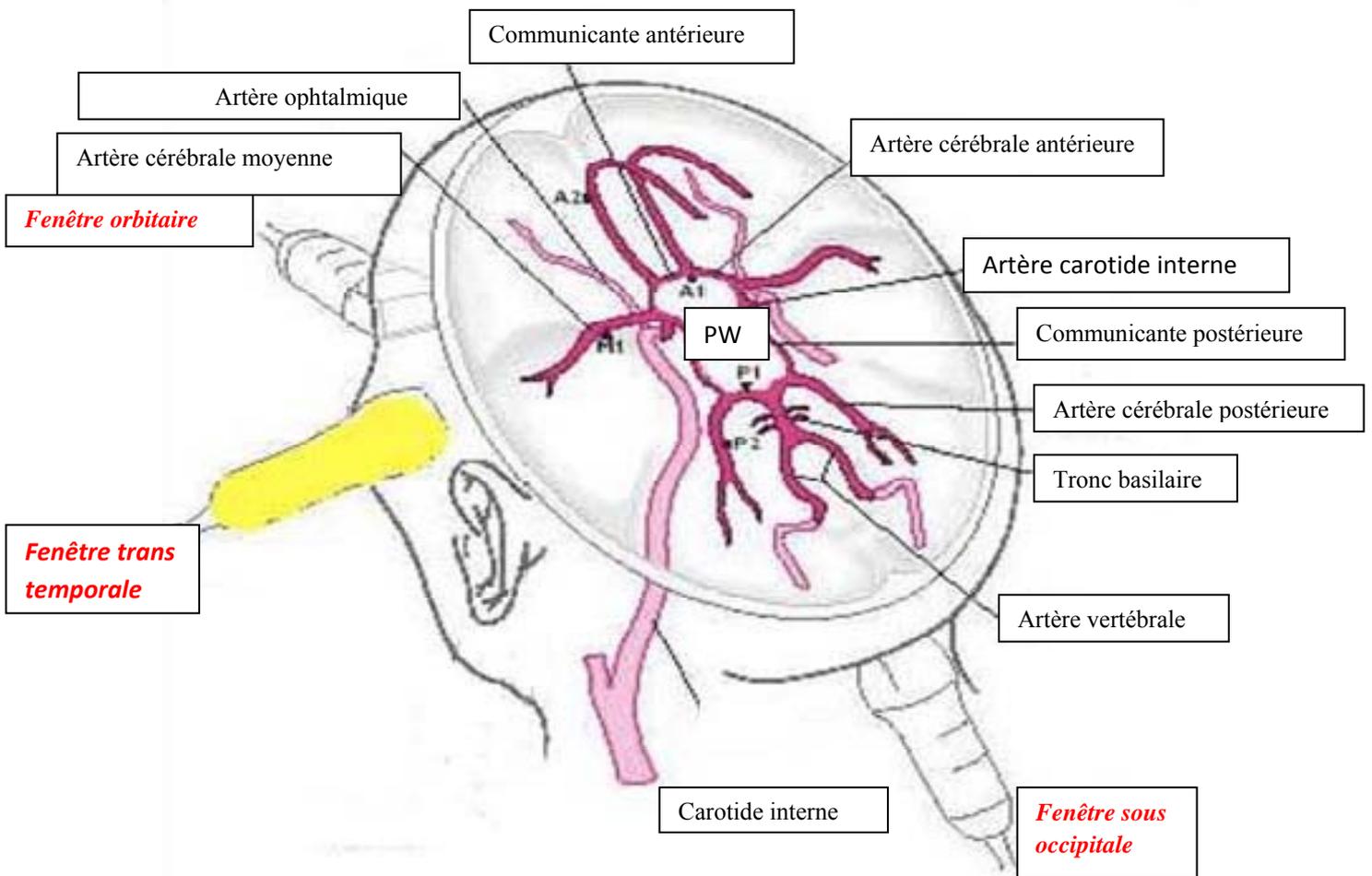
l'artère communicante postérieure

l'artère cérébrale postérieure qui naît de l'artère basilaire (segments pré et post communicantes P1 et P2)

la jonction bulbo-médullaire est bardée en avant par un liseré hyperéchogène. Les deux artères vertébrales circulent de part et d'autre de la jonction bulbo médullaire et se réunissent pour former le tronc basilaire [11].

Avant

Gauche



Coupe sagittale : face inférieure du cerveau

<http://pe.sfrnet.org/moduleconsultationposter/posterdetail.aspx?intlDposter=6164.1>

Le Doppler Transcranien (DTC) :

Le principe :

Le principe consiste à vérifier la perméabilité des artères intracrâniennes par l'enregistrement des vitesses circulatoires à travers les fenêtres acoustiques.

La vitesse d'écoulement (vélocimétrie) du sang est mesurée en utilisant l'équation Doppler : $v = \frac{C \times \Delta F}{2F_e \times \cos \theta}$, où C est la vitesse de propagation des ultrasons dans les tissus mous (env 1560 m.sec⁻¹ à 37.8°C), ΔF la différence de fréquence entre le signal acoustique émis et reçu, F_e la fréquence d'émission, et θ l'angle d'incidence entre le faisceau Doppler et la direction des hématies.

Pour des raisons pratiques, F_e et C sont considérés constants d'une mesure à l'autre. Ainsi, la variation de fréquence Doppler est proportionnelle à la vitesse sanguine quand l'angle de la sonde (θ) reste constant. Les globules blancs et les plaquettes pourraient théoriquement modifier la variation de fréquence Doppler, mais en raison de leur nombre réduit (comparativement à celui des globules rouges) leur contribution Doppler est faible, et donc ignorée. Un des facteurs les plus importants influençant la précision de la vitesse mesurée est l'angle entre l'insonation Doppler et le vaisseau sanguin. Comme le dénominateur de l'équation Doppler contient le cosinus de cet angle, la mesure de la vitesse sera la plus précise lorsque l'angle approche 0. Si l'angle varie entre 0 et 15 degrés, la vitesse mesurée sera le reflet de la vitesse réelle à 4% près : si l'angle dépasse 35°, l'erreur peut atteindre 18%. Parfois, des problèmes anatomiques peuvent rendre impossibles l'obtention d'un angle de moins de 60°, avec une erreur dépassant 60%. Il faut donc rester prudent dans l'interprétation des

résultats d'étude Doppler lorsque l'angle d'insonation est important ou s'il ne peut pas être mesuré.

La technique du Doppler Transcranien :

Le DTC est réalisé avec un échographe couleur équipé d'une sonde de 2 MHz.

Deux fenêtres acoustiques sont explorées :

➤ **Trans temporale :**

Le patient en décubitus dorsal, tête tournée vers la droite pour l'exploration des artères gauches par la fenêtre temporale et vice versa. Dans ce cas la sonde est placée sur la tempe au-dessus de l'arcade zygomatique et est déplacée sur une ligne allant du rebord orbitaire externe à l'oreille où on obtient une bonne visualisation des pédoncules cérébraux, structure hypoéchogène en forme de cœur située à une profondeur d'environ 50 mm. Après passage en mode couleur, on obtient une vue complète du polygone de Willis : au premier plan, on peut voir l'artère cérébrale moyenne (ACM) homolatérale, puis le prolongement de la cérébrale antérieure (ACA), l'artère cérébrale postérieure (ACP), homolatérale et controlatérale dans son segment P1 et P2.

➤ **Sous occipitale**

Le patient en décubitus ventral, cou fléchi la jonction bulbo-médullaire apparaît cylindrique et est bordée en avant par un liseré hyperéchogène, les deux artères vertébrales et le tronc basilaire forment un Y.

Le résultat :

Le compte-rendu est rédigé sous forme d'un tableau donnant pour les neufs (9) artères, la vitesse moyenne la plus élevée. L'examen est classé dans une des quatre catégories : normal, limite, pathologique ou incomplet.

Examen normal : toutes les vitesses circulatoires sont inférieures à 170 centimètres par seconde.

Examen limite : les vitesses sont comprises entre 170 centimètres par seconde et 199 centimètres par seconde.

Examen pathologique : au moins une vitesse est supérieure ou égale à deux cent centimètres par seconde.

Examen incomplet : une ou les deux fenêtres temporales ne sont pas accessibles [12].

Tableau 1 : Interprétation des résultats

Examen	Vitesse moyenne	Risque
Normal	< 170 cm / s	Faible
Limite	170 – 199 cm / s (ACM)	Modéré
Pathologique	≥ 200 cm / s (ACM, CI)	Elevé
Incomplet	Non réalisable ou incomplet	

Pathogénie de la vasculopathie cérébrale :

La vasculopathie cérébrale du drépanocytaire comporte une vasculopathie distale de la microcirculation en rapport avec l'effet sludge lui-même induit par la falciformation des globules rouges drépanocytaires et une vasculopathie proximale des grosses artères, sténosante et progressive [13-14].

Dans 75 % des cas environ, la lésion principale de la drépanocytose est une sténose progressive des artères de la base du crâne, touchant surtout le système carotidien : artères carotides internes (ACI) au niveau du siphon et du segment terminal, cérébrales moyennes (ACM) et cérébrales antérieures (ACA) dans leur segment proximal, aboutissant à l'obstruction et s'accompagnant du développement d'un réseau de collatérales, notamment au niveau des vaisseaux lenticulostrisés, réalisant l'aspect de moyamoya décrit en artériographie, qui expose secondairement au risque d'hémorragie. La sténose est progressive, circonférentielle par hyperplasie de l'intima et du média, pouvant aboutir à l'occlusion. Le mécanisme est multifactoriel. On évoque une adhésivité anormale et une activité procoagulante des drépanocytes, des perturbations des cellules endothéliales et de la réactivité vasculaire, des anomalies de l'hémostase et les barotraumatismes chroniques liés aux vitesses élevées et aux turbulences qui existent au niveau des artères du polygone de Willis chez ces patients anémiques. Le mécanisme en cause à l'origine de ces sténoses n'est pas complètement élucidé. Il pourrait s'agir d'un processus de cicatrisation d'une lésion de l'endothélium vasculaire provoquée par les drépanocytes rigides et adhérents, favorisée par l'hypoxie, dans les segments artériels où les vitesses de circulation du sang sont très rapides et le flux turbulent du fait de la conformation anatomique des bifurcations et de l'augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral secondaire à l'anémie et à la

vasodilatation artériolaire cérébrale, qui existe chez le drépanocytaire et particulièrement chez le jeune enfant. Ces sténoses entraînent une réduction de l'apport sanguin et en oxygène aux territoires d'aval et la survenue d'accidents ischémiques de la substance blanche et grise préférentiellement dans les zones frontières entre deux territoires artériels. Ces lésions artérielles sont responsables d'infarctus dans le territoire parenchymateux irrigué par l'artère lésée, mais aussi dans les territoires jonctionnels corticaux et les territoires jonctionnels profonds des artères perforantes dans la substance blanche. Les sténoses et la polymérisation de l'hémoglobine S vont favoriser la survenue de thrombose à l'origine de l'accident vasculaire clinique. L'infarctus peut être lié à une interruption du flux sanguin, mais aussi à une chute importante du débit sanguin cérébral local responsable d'une hypoxie tissulaire, et parfois à la mobilisation d'embolies. Les lésions sont bilatérales dans la moitié des cas. Elles peuvent être précoces dès l'âge de 2 ans et progresser pendant des mois ou des années avant la survenue de l'accident clinique. Les sténoses avec ou sans occlusion sont responsables du développement d'un réseau de collatérales de type Moya—Moya, notamment au niveau des vaisseaux lenticulo-striés. Ce réseau collatéral est fragile et sa rupture est à l'origine des accidents vasculaires hémorragiques observés surtout après l'âge de vingt ans. Des anévrysmes en particulier au niveau du cercle de Willis sont également observés; ils se développent avec l'âge et sont susceptibles de se rompre. Le système vertébrobasilaire serait rarement touché.

Dans 25 % des cas environ, les AVC sont expliqués par une obstruction des petits vaisseaux corticaux et sous corticaux. Il est probable que l'hypoxie et l'effet sludge c'est-à-dire le ralentissement et l'agglomération des drépanocytes dans les petits vaisseaux jouent un rôle. Dans ces cas, il n'existe pas de lésion des gros troncs artériels et on invoque un mécanisme touchant les petits

vaisseaux avec troubles hémodynamiques. En effet, il existe chez le drépanocytaire des modifications hémodynamiques réactionnelles à l'anémie chronique comportant une augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral et une diminution des résistances vasculaires périphériques par vasodilatation. La fonction d'autorégulation du flux cérébral est perturbée et une aggravation brutale de l'anémie, une chute tensionnelle ou une hypoxie peuvent provoquer une hypoperfusion diffuse ou focale, aggravée par des phénomènes de ralentissement du flux et obstruction de la lumière des petits vaisseaux par effet sludge.

Pathogénie des accidents vasculaires cérébraux :

Les AVC sont ischémiques dans 75 % des cas et hémorragiques dans les autres cas. Ils sont liés dans 72 % des cas à l'atteinte des gros vaisseaux : 41 % des cas par occlusion des artères cérébrales antérieures (ACA), moyennes (ACM), des carotides internes (CI) et 31 % des cas correspondent à des accidents jonctionnels tandis que 28 % des cas sont liés à une atteinte des petits vaisseaux ou à une embolie [14]. Les gènes candidats incluent ceux impliqués dans l'adhésion à l'endothélium, l'inflammation et la thrombose. Certains groupes HLA [15] et certains polymorphismes du récepteur de l'IL4 et du TNF influent sur le risque de macrovasculopathie [16].

Méthodologie

1. Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée au CRLD à Bamako. Le laboratoire de biologie du CRLD a servi de lieu de traitement des échantillons de sang.

Le Centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose est un établissement public à caractère scientifique et technologique créé à Bamako en décembre 2008. Il est bâti sur une superficie de 2300m² et est situé en commune III du district de Bamako à environ 400 m du CHU du Point G. Il compte 69 agents et 3 étudiants en thèse. Il est dirigé par un professeur d'hématologie secondé par un maître assistant d'hématologie.

L'activité du laboratoire s'appuie sur un personnel constitué par un Maître-Assistant en hématologie détenteur d'un Ph D en biologie moléculaire, de deux pharmaciens biologistes dont l'un est détenteur d'un Master 2 en biologie moléculaire et quatre techniciens supérieurs de laboratoire. Cette équipe est appuyée par un épidémiologiste (niveau Master).

Les missions sont :

- Des missions de recherche sur la drépanocytose et diffuser les résultats obtenus selon la Loi N° 08-046 du 22 décembre 2008 portant création du CRLD et le décret N° 08-770 du 29 décembre 2008 fixant l'organisation et les modalités de fonctionnement du CRLD
- Permettre un accès aux soins et un suivi médical pour les personnes malades de drépanocytose.
- Favoriser le dépistage de la drépanocytose.
- Mettre en place un système d'information, d'éducation et de communication afin de favoriser le changement des comportements.

- Assurer la formation et la mise en place d'un système d'échange entre les acteurs de la Santé.

Grâce à l'appui de partenaires techniques et financiers, le CRLD conduit des activités de recherche, de médecine préventive, de consultation, de dépistage et de prévention des complications de la drépanocytose, d'information et de communication sur la maladie. Pour favoriser une accessibilité aux soins, le centre prend en charge gratuitement 60% des prestations fournies aux malades dans le cadre de la médecine préventive.



Photo Dr Kene Juin 2015.

2. Type et période d'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospective (Janvier 2011 à Mai 2012) et prospective (Mai 2012 à Février 2013) portant sur les résultats du dépistage de la vasculopathie cérébrale par le DTC et les paramètres cliniques et hématologiques qui s'est déroulée au CRLD de Janvier 2011 à Février 2013.

3. Population d'étude :

Cette étude a concerné 408 enfants drépanocytaires majeurs, âgés de 1 à 17 ans des deux sexes reçus au CRLD pendant la période d'étude.

4. Les variables indépendantes de l'étude:

Les variables indépendantes de l'étude sont : l'âge, le taux d'hémoglobine, le taux des fractions hémoglobiniques.

5. Prélèvement :

Une quantité de 5 ml de sang a été prélevée pour la réalisation de l'hémoграмme et le typage de l'hémoglobine.

Le dépistage de la drépanocytose a été réalisé par la technique de HPLC.

6. Critères d'inclusion:

Tout sujet âgé de 1 à 17 ans et drépanocytaires majeurs suivis au CRLD.

7. Critères de non-inclusion:

Tout sujet âgé, de moins de 1 an et de plus de 17 ans.

8. Paramètres étudiés :

8.1. Paramètres sociaux démographiques:

Ces paramètres sont: l'âge et le sexe.

8.2. Paramètres cliniques:

Ces paramètres sont: le résultat du DTC, la température, la pression de la saturation en oxygène, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire.

8.3. Les paramètres biologiques:

Ces paramètres sont : les constantes érythrocytaires, le taux d'hémoglobine, le taux d'hématocrite, le nombre de globules blancs, le nombre de plaquettes et le volume globulaire moyen (Annexe 1).

8.4. Méthode de détermination des paramètres étudiés

8.4.1. Les paramètres biologiques :

L'hémogramme a été réalisé à l'aide d'un compteur automatique de marque ABX micros 60.

8.4.2. Les fractions hémoglobiniques par HPLC:

Les fractions hémoglobiniques ont été déterminées à l'aide de Bio-rad D10.

8.4.3. Les vitesses circulatoires cérébrales par le DTC:

Appareil Doppler



Fatoumata Yaya Coulibaly. février 2015.

L'échographe M-Turbo est un appareil portable à pilotage logiciel qui utilise une architecture entièrement numérique. Il intègre plusieurs configurations et fonctionnalités. Le logiciel nécessite une activation par clé de licence. Occasionnellement, une mise à niveau du logiciel peut s'avérer nécessaire. Sonosite fournit un dispositif USB contenant cette mise à niveau. Il peut être utilisé pour mettre à niveau plusieurs échographes.

Utilisation:

- Branchez une sonde
- Mettre l'échographe sous tension
- Appuyez sur la touche patient et compléter le formulaire d'information du patient.
- Appuyez sur la touche d'un mode d'imagerie : 2D, ModeM, Couleur ou Doppler.

Technique du DTC :

Elle est réalisée avec un Echographe Doppler couleur équipé d'une sonde de 2 MHz. Conformément aux bonnes pratiques du dépistage de la vasculopathie par DTC[19], chaque artère du polygone de Willis est explorée une à une, sans correction d'angle, avec mesure de la vitesse moyenne par le tracé manuel de l'enveloppe d'un spectre. L'opérateur se place à la droite du patient comme pour une échographie abdominale. Le patient est en décubitus dorsal, la tête tournée à droite pour explorer les artères gauches par fenêtre temporale et vice versa. Pour explorer le tronc basilaire, le patient est assis, cou légèrement fléchi, menton bien médian, tournant le dos à l'examineur, jambes pendantes hors du lit d'examen. Deux fenêtres acoustiques sont utilisées : temporale, sous occipitale.

La fenêtre temporale :

La sonde est placée sur la tempe au-dessus du zygoma et est déplacée sur une ligne allant du rebord orbitaire externe à l'oreille jusqu'à ce que l'on obtienne en imagerie noir et blanc une bonne visualisation des pédoncules cérébraux. L'absence de cette fenêtre acoustique est rare chez

l'enfant (moins 1%); ces fenêtres peuvent être unilatérales et variables d'un examen à l'autre.

- ✓ Après passage en mode couleur, on obtient une vue complète du polygone de Willis.
- ✓ ACM codée en rouge est le code du flux se rapprochant de la sonde.
- ✓ De même que l'artère cérébrale postérieure (ACP) dans son segment P1 pré communicant et P2.
- ✓ ACA dans le segment A1 pré communicant est codée en bleu le flux s'éloigne de la sonde, et s'inscrit sous la ligne de base.
- ✓ ACI terminale : la sonde est orientée légèrement vers le bas
- ✓ Le tracé manuel de l'enveloppe spectrale permet le calcul de la vitesse moyenne.

Fenêtre sous occipitale :

Elle permet de visualiser en coupe transversale. La convergence des deux artères vertébrales et le tronc basilaire forme un Y (le flux s'éloigne de la sonde).

Paramètres étudiés :

La moyenne des vitesses maximales au cours d'un cycle se fait par un tracé manuel de l'enveloppe spectrale. Elle peut se faire par tracé automatique mais n'est fiable que si le spectre obtenu est de très bonne qualité sans bruit de fond et sans parasitage par une artère ce qui n'est toujours pas le cas. Aussi nous préférons le tracé manuel.

Le DTC est défini comme :

- Incomplet lorsqu'une des artères n'a pu être visualisée, ou en l'absence de fenêtre temporale, ou en cas d'agitation importante de l'enfant.

-
- normal lorsque les vitesses mesurées des 9 artères cérébrales sont inférieures à 170 cm/s,
 - limite lorsqu'au moins une des vitesses est accélérée et se trouve entre 170 cm/s et 199 cm/s
 - pathologique lorsqu'au moins une des vitesses est accélérée, supérieure ou égale à 200 cm/s.

Pour les enfants dont les vitesses circulatoires cérébrales mesurées au DTC sont normales, un contrôle annuel est prévu, alors que le délai pour un nouvel examen est de trois mois pour ceux dont les vitesses sont limitées.

Si le DTC est pathologique, un programme transfusionnel mensuel est institué dans les meilleurs délais visant à maintenir un taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 9g/dl et un taux d'hémoglobine S inférieur à 30% [12].

Sténose artérielle :

Ce que l'on cherche par le DTC, c'est une augmentation de vitesse traduisant un rétrécissement de la lumière artérielle. En effet, à débit constant, toute réduction de la lumière artérielle s'accompagne d'une augmentation de la vitesse de la colonne sanguine en proportion du carré de la réduction luminale. Mais une vitesse élevée peut aussi être en rapport avec une augmentation du débit sanguin.

Selon une étude faite par Adams [17], une accélération de vitesse au niveau des ACM, ACA, ACI supérieure ou égale à 200cm/s évoquait fortement une sténose focale. Pour confirmer le diagnostic, il faut faire une angiographie qui objectivera une occlusion lorsque l'artère n'est pas vue en imagerie couleur

alors que le parenchyme, en particulier les pédoncules cérébraux sont bien visibles.

Les résultats du DTC après la une transfusion permettent ainsi de définir deux sous-groupes au sein des DTC initiaux pathologiques :

- persistance des vitesses pathologiques très évocatrice d'une sténose constituée (15%) ;
- amélioration des vitesses en dessous du seuil pathologique en faveur d'une sténose en voie de constitution (85%).

Devant la problématique transfusionnelle liée à notre contexte, dont les risques à court et long termes ont été rapportés par plusieurs études [17-18], une réflexion visant une prise en charge spécifique de ce dernier groupe permettant d'alléger le programme transfusionnel doit être conduite. Ainsi l'approche thérapeutique consistant à améliorer les conditions hémodynamiques grâce à l'élévation du taux d'hémoglobine et à l'amélioration des propriétés rhéologiques des globules rouges pourrait être retenue et la prescription d'hydroxycarbamide pourrait être indiquée dès la normalisation du DTC en post transfusionnel [19]. L'hydroxycarbamide a des effets pleiotropes dont plusieurs pourraient dans ce contexte être favorables, notamment l'augmentation du taux de l'hémoglobine et la diminution de celui des globules blancs [20-21].

8.4.4. Les autres paramètres:

La température a été déterminée par le thermomètre électronique.

La fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la tension artérielle, la saturation de la pression en oxygène ont été déterminées par un scope multi paramètre.

9. Recueil et analyse des données:

Les données ont été recueillies sur la fiche technique du premier DTC en phase inter critique (annexe 2).

Les données relatives aux 408 patients ont été enregistrées et analysées sur le logiciel Epi Info 7.1.2.0 du 04 juillet 2013.

Les statistiques utilisées ont été le test t de student, l'analyse de variance (ANOVA) avec correction de bonferonie pour la comparaison de deux ou de plusieurs moyennes et les tests de régression logistique uni et multi variés pour la recherche d'association. Les valeurs de $P \leq 0,5$ ont été considérées significatives.

RESULTATS GLOBAUX :

Parmi les 408 DTC effectués chez 408 enfants drépanocytaires, 47 soit 11,52% étaient limites, 15 soit 3,68% pathologiques, 320 soit 78,43% normaux et 26 soit 6,37% incomplets.

Tableau II : répartition de la population d'étude selon le sexe :

Genre	Effectifs	Pourcentage
Masculin	227	55,64
Féminin	181	44,36
TOTAL	408	100

Sur les 408 patients inclus dans l'étude, on notait 227 garçons et 181 filles soit un sex ratio de 1,25.

Tableau III : répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge en année	Effectifs	Pourcentage
1 à 5ans	122	29,90
6 à 10ans	161	39,47
11 à 15ans	121	29,65
16 à 17 ans	4	0,98
Total	408	100

La tranche d'âge de 6 à 10 ans était la plus représentée avec 39,47% de la population d'étude.

Résultats Analytiques

Tableau IV : répartition de la population d'étude selon l'âge et le sexe

Tranche d'âge en année	Masculin	Féminin	Total	P
1 à 5ans	71(58,20%)	51(41,80%)	122 (100%)	0,49
6 à 10ans	93(57,76%)	68(42,24%)	161 (100%)	0,48
11 à 15ans	62(51,24%)	59(48,76%)	121(100%)	0,24
16 à 17 ans	1(25,00%)	3(75,00%)	4 (100%)	0,46
Total	227	181	408	

La distribution des enfants par classe d'âge et par sexe ne montrait pas de différence statistiquement significative ($p > 0,05$).

Tableau V : répartition de la population d'étude selon le phénotype hémoglobinique

Phénotypes	Effectifs	Pourcentage
SS	279	68,38
SC	99	24,26
S β^+	18	4,41
S β^0	12	2,95
Total	408	100

Le phénotype SS était majoritaire avec 68,38%.

Tableau VI: répartition de la population d'étude selon le sexe et le phénotype hémoglobinique

Phénotypes	SS	SC	S β°	SB+	TOTAL
Genre					
Masculin	149 (53,41%)	57 (57,58%)	8 (66,67%)	12 (66,67%)	226(55,39%)
Féminin	130 (46,59%)	42 (42,42%)	4 (33,33%)	6(33,33%)	182(44,61%)
TOTAL	279 (100%)	99 (100%)	12 (100%)	18 (100%)	408 (100%)
P	0,10	0,03	0,01	0,04	0,01

Le sexe masculin était majoritaire quelque soit le phénotype. Cette différence était statistiquement significative dans le groupe des drépanocytaires SC, S β° et S β^+ avec les p respectives (P \leq 0,03 ; 0,01 ; 0,04)

Tableau VII : répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge et le phénotype drépanocyttaire :

Tranche d'âge	Phénotype drépanocyttaire				
	SS	SC	S β°	SB+	Total
1-5ans	96 (78,69%)	20(17,04%)	5 (4,16%)	1 (0,82%)	122(100%)
6-10ans	103 (63,98%)	45(27,95%)	5 (3,11%)	8(4,96%)	161(100%)
11-15ans	78 (64,46%)	33(27,27%)	1 (0,83%)	9(7,44%)	121(100%)
16-17ans	2 (50%)	1 (25%)	1(25%)	0	4(100%)
Total	279	99	12	18	408

Le phénotype SS était le plus représenté dans toutes les classes d'âge.

Tableau VIII: résultat du DTC selon le sexe

Genre	DTC				Total
	Normal	Limite	Pathologique	Incomplet	
Masculin	172 (76,11%)	30 (13,27%)	6 (2,66%)	18 (7,96%)	226(100%)
Féminin	148 (81,30%)	17 (9,30%)	9 (4,90%)	8 (4,40%)	182(100%)
Total	320	47	15	26	408

Il a été observé plus de DTC pathologiques chez les filles que chez les garçons, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p= 0,27$).

Tableau IX : répartition de la population d'étude selon le résultat du DTC et la tranche d'âge

DTC					
Tranche d'âge	Normal	Limite	Pathologique	Incomplet	Total
1-5ans	84(68,85%)	24(19,67%)	2(1,64%)	12(9,84%)	122(100%)
6-10ans	126(78,26%)	18(11,18%)	13(8,07%)	4(2,49%)	161(100%)
11-15ans	106(87,60%)	5(4,13%)	0(0%)	10(8,27%)	121(100%)
16-17ans	4(100%)	0	0	0	4 (100%)
Total	320	47	15	26	408

Ce tableau permet de faire trois (3) observations :

- sans que la différence soit statistiquement significative, les DTC limites étaient plus fréquemment observés, chez les enfants âgés de 1 à 5 ans ($p \leq 0,05$)
- les DTC pathologiques étaient observés entre 1 et 10 ans avec une plus grande fréquence dans la classe d'âge de 6 à 10 ans ($p \leq 0,05$).
- il n'a pas été observé de DTC pathologiques au-delà de 10 ans ou ni même limite au-delà de 15ans.

Tableau X : répartition de la moyenne d'âge des enfants selon le résultat du DTC et le phénotype hémoglobinique

Ph hém	DTC				Total Ph hém
	Incomplet M ± DS	Normal M ± DS	Limite M ± DS	Pathologique M ± DS	
SS	6,7 ± 4,5	7,9 ± 3,9	6,2 ± 3	6,9 ± 2,2	279
SC	9 ± 5,38	8,4 ± 3,2	7	-	99
Sβ°	2,5 ± 0,70	8,8 ± 4,9	4,6 ± 4,6	-	12
Sβ+	12	10,11 ± 3,1	-	-	18
Total	26	320	47	15	408

L'âge moyen était significativement plus élevé chez les patients SS qui avaient les résultats de DTC normaux que ceux qui avaient des résultats limites ($P < 0,002$).

Tableau XI : le taux moyen d'hémoglobine fœtale selon le résultat du DTC et le phénotype hémoglobinique du malade

Résultat DTC	Taux Moyen d'hémoglobine fœtale			
	SS	SC	S/β ^o	S/β ⁺
DTC Normal	2,1±6,6	3,1 ± 3,09	9,93±4,1	4,48±4,01
DTC LIMITE	2,07 ± 6,9	-	10,73± 5,25	-
DTC PATHOLOGIQUE	12,7 ± 8,2	-	-	-

La moyenne du taux d'hémoglobine fœtale était significativement plus élevée chez les sujets SS qui avaient un DTC pathologique que ceux qui avaient un DTC normal ($P < 0,01$).

Tableau XII : description des paramètres de l'hémogramme, du taux d'HbF et des réticulocytes selon le phénotype hémoglobinique.

Paramètres biologiques	Phénotype hémoglobinique			
	SS M ±DS	SC M ±DS	S/β° M ±DS	S/β ⁺ M ±DS
Taux Hb (g/dl)	8,05±1,11	10,27±1,13	7,78±0,82	10,58±1
Taux HbF (%)	2,14±6,7	0,57±2,7	1,8±4,68	0,04±0,03
Taux Ht (%)	28,11±5,54	27,94±5,7	28,03±5,6	28,16±5,4
VGM (μm ³)	86,78±6,6	79±5,5	68,73±6,2	70,55±4,8
CCMH(g/dl)	31,5±1,4	30,6±1,2	29,5±1,6	30,2±0,9
Nbr de Plaqs (/mm ³)	494,8±167,7	359,8±125,7	467,4±114,1	350,7±89,2
Nbr de GB (/mm ³)	14,7±5,4	8,8±2,6	13,07±5,1	8,4±2,8
Réticulocytes %	16,47 ± 8,6	7,06 ± 9,02	11,25 ± 10,96	1,96 ± 2,4

Le taux d'hémoglobine était significativement plus élevé dans les groupes SC et S/β⁺ thalassémiques comparés aux groupes SS et Sβ° (p<0,01).

Les taux de réticulocyte, d'HbF ou de GB élevés étaient observés chez les sujets SS et S/β° thalassémiques.

Les sujets SC avaient un taux d'Ht plus bas que les autres. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,98).

Tableau XIII : description des paramètres hématologiques, du taux d'HbF et des réticulocytes selon les résultats du DTC chez les homozygotes SS

Paramètres	DTC		
	DTC NORMAL (N=201)	DTC LIMITE (N=43)	DTC PATHOLOGIQUE (N=15)
Taux Hb (g/dl)	8,2±1,11	7,5±0,8	7,4±1,1
Taux HbF (%)	2,1±6,6	2,07±6,9	12,7±8,02
Taux Ht (%)	29,5±6,2	28,4±4,99	27,9±5,5
VGM (μm^3)	86,4±6,9	87,5±5,7	90,3±3,8
CCMH (g/dl)	31,55±1,4	31,6±1,2	31,5±1,5
Nbreplaq ($10^3/\text{mm}^3$)	489±171	501±162	536±142
Nbre GB ($10^3/\text{mm}^3$)	14,1±5,6	16,5±5,02	16,2±4,1
Réticulocytes%	15,15 ± 6,19	28,80 ± 30,54	17,6 ± 6,75

Le Taux d'HbF, le VGM, le nombre de GB étaient significativement plus élevés chez les sujets qui avaient un DTC Pathologique que ceux qui avaient un DTC normal ($P < 0,01$). Les taux d'Hbet d'Ht étaient significativement plus élevés chez les sujets SS qui avaient un DTC normal que ceux qui avaient un DTC Pathologique ($P < 0,01$).

Tableau XIV :description des paramètres hématologiques, du taux d'HbF et des réticulocytes selon les résultats du DTC chez les patients SC

Paramètres	DTC NORMAL	DTC LIMITE	DTC PATHOLOGIQUE
Biologiques	(N=91)	(N=1)	(N=0)
Taux Hb(g /dl)	10,2±1,09	10,6	-
Taux HbF (%)	0,58±2,91	0,01	-
TauxHt (%)	28,2±5,07	20,4	-
VGM (μm^3)	78,9±5,5	-	-
CCMH (g/dl)	30,6±1,2	-	-
Nbreplaq ($10^3/\text{mm}^3$)	363±128	-	-
Nbre GB ($10^3/\text{mm}^3$)	8,7±2,6	-	-
Réticulocytes %	7,2 ± 9,6	-	-

Le taux HbF, le taux Ht étaient plus élevés chez les sujets SC qui avaient un DTC normal que celui qui avait un DTC limite.

Tableau XV : description des paramètres hématologiques, du taux d'HbF et des réticulocytes selon les résultats du DTC chez les patients $S\beta^0$ thalassémiques

Paramètres	DTC		
	DTC NORMAL (N=9)	DTC LIMITE (N=3)	DTC PATHOLOGIQUE (N=0)
Taux Hb (g /dl)	7,9 ± 0,5	6,8 ± 0,9	-
Taux HbF (%)	1,12 ± 3,2	5,3 ± 9,07	-
Taux Ht (%)	29,1 ± 4,8	28,3 ± 6,3	-
VGM (μm^3)	69,3 ± 7,1	65,6 ± 5,1	-
CCMH (g /dl)	29,6 ± 1,2	27,5 ± 0,7	-
Nbreplaq ($10^3/\text{mm}^3$)	471 ± 115	443 ± 154	-
Nbre GB ($10^3/\text{mm}^3$)	12,6 ± 5,8	13,6 ± 3,8	-
Réticulocytes %	3,5		

Les taux d'Hb et d'Ht, le VGM, la CCMH et le chiffre des plaquettes étaient significativement plus élevés chez les sujets $S\beta^0$ qui avaient un DTC normal que ceux qui avaient un DTC limite ($P < 0,01$).

Le nombre de GB était significativement plus élevé chez les sujets $S\beta^0$ qui avaient un DTC limite que ceux qui avaient un DTC normal ($P < 0,0037$).

Aucun cas de DTC limite ou pathologique n'a été observé chez les sujets $S\beta^+$ Thalassémiques.

Tableau XVI: description des paramètres cliniques selon les résultats du DTC et les phénotypes hémoglobiniques.

Paramètres	DTC											
	Normal				Limite				Pathologique			
	SS	SC	S/βThal	S/β° Thal	SS	SC	S/β° Thal	S/β+Thal	SS	SC	S/β°Thal	S/β+Thal
T° (°C)	36,9±3,4	36,7±0,4	36,8±0,5	36,6±0,4	36,9±0,5	-	36,8±0,5	-	37,02±4	-	-	-
FC (bat/mn)	95±20,1	85±14,9	83±11,4	88±12,05	101±15,05	-	98±17,4	-	99±14,04	-	-	-
FR (cycle/mn)	24±7,8	23±8,2	22±2,1	23±1,6	23,3±3,6	-	25,3±1,15	-	23,3±2,6	-	-	-
SPO2 (%)	96±3,8	98±1,6	98±2,6	97±2,8	96,2±3,2	-	97,3±1,15	-	95.6 ± 6,7	-	-	-

Les sujets SS qui avaient un DTC limite avaient une fréquence cardiaque statistiquement plus élevée que ceux qui avaient un DTC normal ($P \leq 0,03$). Nous observons aussi chez les sujets S/β°Thalassémiques qui avaient un DTC limite, une fréquence respiratoire significativement plus élevée que celle des enfants qui avaient un DTC normal ($P < 0,04$).

Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative en ce qui concerne la température ($P \leq 0,05$)

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. QUESTIONS LIEES A LA METHODOLOGIE

Conformément aux bonnes pratiques du dépistage de la vasculopathie par DTC, [8] les artères du polygone de Willis ont été explorées une par une sans correction d'angle, avec mesure de la vitesse moyenne par tracé manuel de l'enveloppe d'un spectre. Le DTC a été défini comme incomplet lorsqu'au moins une des artères n'avait pas été visualisée, soit par absence de fenêtre temporelle, soit du fait de l'agitation de l'enfant ; normal lorsque les vitesses mesurées au niveau des neuf artères cérébrales étaient inférieures à 170 cm/sec ; limite, lorsque les vitesses étaient comprises entre 170 et 199 cm/sec au niveau des neuf (9) artères cérébrales et pathologique lorsque les vitesses étaient supérieures ou égales à 200 cm/sec [8].

2. Les vitesses circulatoires :

Depuis des années 1990 la vasculopathie cérébrale à l'origine des AVC de la drépanocytose peut être dépistée chez les enfants sans ATCD neurologique par la pratique du DTC [17]. La fréquence de DTC pathologique chez les drépanocytaires SS et S β^0 est comprise entre 10 et 15% et de DTC limites, entre 9 et 17% selon les études [22]. Concernant le continent africain, une étude réalisée au Kenya a fait état pour une population de cent cinq (105) enfants atteints de SDM, de 17% de vitesse circulatoire cérébrale supérieure à 150 cm/sec [23]. Adams RJ et al ont été les premiers à évaluer la fiabilité du DTC dans le diagnostic des lésions artérielles intracrâniennes [24] et ont démontré la capacité du DTC à prédire la survenue d'AVC chez les enfants drépanocytaires asymptomatiques [17]. Cent quatre-vingt-dix (190) enfants ont été suivis pendant

vingt neuf (29) mois en moyenne, parmi lesquels vingt-trois (23) avaient une vitesse moyenne supérieure à 170 cm/sec.

Ce résultat a été confirmé par une étude ultérieure qui a retrouvé un risque d'AVC de 40% dans les trois ans qui suivent la découverte d'une vitesse moyenne dans la CI ou l'ACM supérieure ou égale à 200 cm/sec contre 2% si le DTC était normal [25].

Dans notre expérience nous avons constaté chez les enfants drépanocytaires explorés par DTC dès la 1^{ème} année de vie que l'âge d'apparition d'une vitesse anormale était de 4,6 à 6,9 ans respectivement dans les phénotypes S β ⁰ et SS. La fréquence de survenue d'une vitesse limite est de 19,67% dans la classe d'âge 1-5 ans, celle d'une vitesse pathologique est de 8,07% dans la classe d'âge 6-10 ans. Ces données sont semblables à celles rapportées à propos de séries non africaines [26-27].

Devant l'impossibilité d'avoir recours à l'imagerie objectivant la sténose, nous avons pratiqué des examens de DTC 48h après une transfusion sanguine et nous avons obtenu un pourcentage important de vitesse post-transfusionnelle au-dessous du seuil des vitesses pathologiques. Il est vraisemblable que l'amélioration des conditions hémodynamiques entraîne une diminution significative des vitesses, et que ces vitesses accélérées correspondaient chez ces malades à des perturbations hémorhéologiques témoignant de sténoses en voie de constitution dont l'évolution a été stoppée par les transfusions [8].

3. Les Paramètres hématologiques et cliniques associés

Les enfants ayant une vitesse circulatoire accélérée avaient un taux d'Hb ou d'Ht plus bas que ceux qui avaient une vitesse circulatoire normale ($P \leq 0,01$). Cette relation a été rapportée par d'autres auteurs [3,28,23].

Contrairement à Makani et al [23], nous n'avons pas trouvé d'association entre la pression de saturation (spo2) et les résultats du DTC.

Nos valeurs du VGM sont dans l'intervalle des valeurs du VGM rapportés au Congo chez 42 drépanocytaires regroupant tous les syndromes drépanocytaires majeurs [29].

Le VGM était significativement plus élevé chez les sujets ayant un DTC pathologique que ceux qui avaient un DTC limite ou normal ($P \leq 0,01$).

Ces résultats diffèrent selon le phénotype hémoglobinique des drépanocytaires et le résultat du DTC

Le nombre des globules blancs est augmenté chez les drépanocytaires SS ou $S\beta^0$; par contre nous avons observé un nombre normal de GB chez les SC et $S\beta^+Thal$. La leucocytose est couramment observée chez les sujets drépanocytaires SS et $S\beta^0$ en l'absence d'infection bactérienne [30]. Le mécanisme à la base de cette augmentation du nombre des leucocytes est encore peu connu. Elle serait liée à l'inflammation chronique qui caractérise la drépanocytose et qui est favorisée par des interactions adhésives entre divers cellules et la production de cytokines. Parmi les facteurs qui stimulent la production des leucocytes, on a observé une bonne corrélation entre le taux plasmatique du GM-CSF et le nombre des leucocytes [30]. L'association significative de l'augmentation du nombre des leucocytes aux cas de DTC pathologiques ou limites fait discuter le rôle de cette anomalie dans la pathogénie de la vasculopathie cérébrale.

La moyenne du taux d'HbF était significativement plus élevée chez les sujets qui avaient un DTC pathologique que ceux qui avaient un DTC limite ou normal ($P \leq 0,01$) en dehors de tout facteur thérapeutique pouvant stimuler la synthèse

de l'HbF. T Shilolo [31] a rapporté chez le drépanocytaire SS, un taux d'HbF supérieur à celui rapporté dans notre étude; cela a été observé dans une étude réalisée en Tanzanie et au Kenya dans un groupe SS.

La fréquence cardiaque mesurée était significativement plus élevée chez les sujets SS qui avaient un DTC limite que ceux qui avaient un DTC normal ($P \leq 0,01$).

La moyenne de la fréquence respiratoire était significativement plus élevée chez les $S\beta^0$ qui avaient un DTC limite que ceux qui avaient un DTC normal ($P \leq 0,04$). Il faut rappeler que les taux d'Hb étaient significativement plus bas chez les enfants qui avaient un DTC limite dans ces deux groupes phénotypiques SS et $S\beta^0$ ($p \leq 0,01$).

Conclusion :

Le doppler transcranien est un atout dans la prise en charge de l'urgence neurologique, mais surtout dans la prévention des accidents associés à la vasculopathie cérébrale chez les enfants drépanocytaires.

Cette étude a permis d'observer la vasculopathie cérébrale chez les enfants drépanocytaires suivis au CRLD de Bamako. La vasculopathie est plus fréquente entre 6 et 10 ans et est significativement associée à certains paramètres clinico- hématologiques. Ces résultats soulignent la nécessité d'un dépistage systématique de la vasculopathie cérébrale drépanocytaire au Mali.

Recommandations

Au regard des résultats obtenus, nous préconisons :

- **Au ministère de la santé** et de l'hygiène publique:
 - D'appuyer et financer :
 - ✓ Des Etudes sur l'évolution de la vasculopathie cérébrale chez les enfants drépanocytaires
 - ✓ Des Etudes sur les paramètres cliniques et hématologiques chez les enfants drépanocytaires
 - Doter les hôpitaux des moyens d'investigation des AVC (TDM, IRM, angiographie cérébrale, doppler transcrânien)
 - **Au Centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose**
 - Faire un dépistage systématique de la vasculopathie cérébrale chez les enfants drépanocytaires et surtout entre 6 à 10 ans chez les SS et les S β ⁰Thal
 - **Aux parents :**

Assurer un suivi correct et régulier des enfants drépanocytaires afin d'appliquer les mesures préventives contre la survenue des complications.
 - **Aux patients drépanocytaires**

Respecter les rendez-vous de suivi et les recommandations du personnel soignant.

RESUME

La vasculopathie cérébrale constitue l'une des complications aiguës de la drépanocytose de survenue fréquente chez les enfants et qui peut être précocement diagnostiquée par le doppler transcranien (DTC). Notre travail avait pour objectif d'étudier la vasculopathie cérébrale par DTC chez les drépanocytaires âgés de un à dix-sept ans, suivis au CRLD de janvier 2011 à février 2013.

Les DTC pathologiques étaient observés entre 1 et 10 ans avec une grande fréquence dans la tranche d'âge de 6 à 10 ans.

L'âge moyen de survenue de la vasculopathie cérébrale était de 6,9 ans.

Le phénotype le plus touché par la pathologie était le phénotype SS (6,9%).

La vasculopathie cérébrale était associée à des taux d'Hb et d'Ht bas et à des valeurs moyennes en globules blancs, HbF et VGM plus élevées.

Il n'a pas été retrouvé d'association entre la Spo2 et les cas pathologiques; mais les fréquences respiratoires et cardiaques étaient significativement plus élevées en cas de DTC pathologique. Ces résultats confirment les données rapportées ailleurs et suggèrent la systématisation de la pratique du DTC chez l'enfant drépanocytaire au Mali.

Mots clés : drépanocytose, DTC, vasculopathie cérébrale, hémogramme.

Abstract

Cerebral vasculopathy is one of the major complications of sickle cell disease. The use of Transcranial Doppler (TCD) to identify those at risk of stroke may contribute to limit the burden of SCD particularly during childhood. Between 2011 and 2013, we performed a systematic cerebral screening by TCD in sickle cell anemia children with an age comprised between 1 and 17 years old at the sickle cell disease research and control center of Bamako, Mali. 408 children underwent this routine TCD. Abnormal TCD was observed in age of 1 to 10 years with a mean age of 6,9 years.

The highest frequency of abnormal TCD was observed in homozygous SCD patients. Low hemoglobin concentration, Low fetal hemoglobin rate, high rate of leukocytes, elevated fetal Hb and MCV rate were associated with risk of sickle stroke.

In our study, oxygen saturation was not associated to abnormal TCD, but cardiac and respiratory frequency were significantly found higher in those with abnormal TCD.

These data are comparable to those observed in many other studies and raise the need of systematic screening of children affected with sickle cell disease in Mali using TCD.

Keywords

Sickle cell disease Transcranial Doppler Cerebrovascular disease hemogram.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Pauling L, Itanoh A, Singer S.S, Weels I.C .

Sickle cell anemia, a molecular disease, Science, 1949; 110: 543-46.

2- Ingram V.M.

Gene mutations in human hemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. Nature, 1957; 180: 326-29.

3- Bardokdjian J, Wajcman H.

Epidemiologie de la drépanocytose Rév Prat 2004, 54: 1531-3.

4- Allison A.C.

Polymorphism and natural selection in human population. Cold spring harbor symposium. Quant Biol. 1964; 24: 137-149.

5- Diallo D :

La drépanocytose au Mali en 2002. Mali Medical 2002 ; 17(02) : 37-43.

6- Ohene –Fremponk K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM and CSSCD.

Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood 1998; 91: 288-94.

7- Early MD, Kittner SJ, Feeser BR, Wityk R, Stern BJ, Price TR, Macko RF, Johnson C, Epstein A, Wozniak MA, Gardner J, Sloan MA, Buchholz D.

Stroke in children and sickle cell disease: Baltimore – Washington cooperative young stroke study. *Neurology* 1988; 51: 169-76.

8- Verlhac S, Bernaudin F, Brugières P.

Doppler transcrânien Couleur chez les enfants drépanocytaires.

J Radiol 2003; 84 : 131-8.

9- Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP.

Nocturnal hypoxemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet* 2001; 357: 1656-9.

10- A. Dorie, Guindo, Y.S. Saro, B.A. Touré, B. Fané, A.K. Dembelé, D. A. Diallo.

Dépistage de la vasculopathie cérébrale drépanocytaire par doppler transcranien au Mali. *Archives de pédiatrie* 2015; 22:260-266

11- Bull. Acad.Vet. France – 2004 – Tom 157 – N°3

[www.academie](http://www.academie-veterinaire-france.fr) – veterinaire – France.fr.

12- Suzane V, Françoise B.

Place du doppler transcranien et de l'imagerie par résonance magnétique dans la drépanocytose. *Médecine thérapeutique pédiatrie* Janvier-Février 2008; 11 (01): 55-66.

13- Switzer J.A., Hess D.C., Nichols F.T., Adams R.J.

Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: present and future. *Lancet Neurol*, 2006, 5, 501-12.

14- Adams R.J., Nichols T., Mckie K., Milner P., Gammal T.E.

Cerebral infarction in sickle cell anemia: mechanism based on CT and MRI. *Neurology*, 1988, 3, 1012-7.

15- Driscoll M.C., Hurlet A, Stykes L, Mckie V, Files B, Olivieri N, Pegelow C, Berman B, Drachtman R, Patel K, Brambilla D.

Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood*. 2003, 101, 2401-4.

16- Hoppe C, Klitz W., Cheng S, Apple R, Steiner L, Robles L, Girard T, Vichinsky E, Style L, the CSSCD Investigators.

Gene interactions and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Blood*, 2004, 103, 2391-96.

17- Adams RJ, Mckie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, Mckie, Figueroa R, Litaker M, Thompson W, Hess D.

The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 605-10.

18- Ware RS, Schutz WH, Yovetich N.

Stroke with transfusions changing to hydroxyl urea (SWITCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer* 2001; 57: 1011 – 7.

19- Bloch EM, Vermeulen M, Murphy E.

Blood transfusions safety in Africa: a literature review of infectious disease and organizational challenges. *Transfus Med Rev* 2012; 26:164-80.

20- Gulbis B, Haberm D, Du four D, Christophe C, Vermylen C, KagambegaFaustin, Corazza F, Devalck C, Dresse M-F, Hunninck K, Klein Axel, Le P Q, Loop M, Maes P, Philippet P, Sariban E, Geet C V, and Ferster A .

Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events. The Belgian experience. *Blood* 2004; 105: 2685 – 90.

21- KmietoWicz Z.

Screening for sickle cell disease and thalassaemia saving lives. *BMJ* 2004; 329: 69.

22- Bernaudin F, Verlhac S, Coic L, Lesprit E, Brugières P, Reinert P.

Long term follow-up of pediatric sickle cell disease patients with abnormal high velocities on transcranial Doppler. *PediatrRadiol* 2005; 35: 242-8.

23- Makani J, Kirkham F J, Komba A, Ajala-agbo T, Otieno G, Fegan G, Williams T N, Marsh K and Newton C R.

Risk factors for high cerebral blood flow velocity and death in Kenyan children with sickle cell anemia: role of hemoglobin oxygen saturation and febrile illness. *Br J Haematol* 2009; 145: 529-32.

24- Adam RJ, Nichols III FT, Aaslid R, Mckie V, Mckie K , Sharon S, Elisabeth C, Williams T, Paul M, Ramon F.

Cerebral vessel stenosis in sickle cell disease: criteria for detection by transcranial Doppler. *Am J PediatrHematolOncol* 1990; 12: 277-82.

25- Adam RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols F T, Perry R, Brock K, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Weiner S, Brambilla D.

Long-Term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neural* 1997; 42:699-709.

26- Balkaran B N, Char G, Morris J S, Thomas P W, Serjeant B E, Serjeant GR. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992; 120: 360.

27- Adam RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Miguel R, Abboud CH, Pegelow GW, Elisabeth MR, Fenwick TN, Anne J, Judith PL, Bowman L, Hagner S, Knashawn H, Morales E, Steve R and for the stop study investigative team.

Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the stop study. *Blood* 2004; 103: 3689-94.

28- Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, Coic L, Leveillé E, Lemarchand E, Lesprit E, Abadie I, Medejel N, Madhi F, Lemerle S, Biscardi S, Bardakdjian J, Galactéros F, Torres M, Kuentz M, Ferry C, Socié G, Reinert P, Delacourt C.

Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011; 117: 1130-40.

29- M.S. Figueiredo, Kerbauy J, M.S. Gonçalves, V.R. Arrudo, S.T.O. Saad, M.F. sonati, T. Stroming, F.F. Costa.

Effet of alpha-thalassemia and beta-globin gene cluster haplotypes on the hematological and clinical features of sickle anemia in Brazil. *American journal of hematology* October 1996; 53: 72-6.

30- Couran N, Naad ST, Costa FF. Ikuta T.

Leucocyte numbers correlate with plasma levels of granulocyte macrophage colony - stimulating factor in sickle cell disease. *Ann Hematol* 2007; 86: 255-61.

31- Tshilolo L, Wembonyama S, Summa V, Avvisati G.

Hemogram finding in Congolese children with sickle cell disease in remission.

Med Trop (Mars).2010 Dec; 70(5-6):459-63.