

## Université Victor Segalen Bordeaux 2

Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement

Année universitaire 2000 - 2001

ISPED - Documentation  
Université Victor Segalen Bordeaux 2  
Tel. 05 57 57 13 09

### **Rôle pronostique des manifestations cliniques et des données biologiques recueillies avant l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants drépanocytaires en Guadeloupe**

Mémoire pour le **Diplôme d'Etudes Approfondies**

Epidémiologie et Intervention en Santé Publique

Option : Recherche Clinique

Soutenu le 10 juillet 2001

**Didier Koumavi EKOUEVI**

Directeur de recherche : Dr Lydia Foucan (Département d'Information Médicale et de Santé Publique, CHU de Pointe à Pitre, Guadeloupe)

**Université Victor Segalen Bordeaux 2**

**Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement**

Année universitaire 2000 - 2001

**Rôle pronostique des manifestations cliniques et des données biologiques recueillies avant l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants drépanocytaires en Guadeloupe**

Mémoire pour le **Diplôme d'Etudes Approfondies**

**Epidémiologie et Intervention en Santé Publique**

Option : **Recherche Clinique**

Soutenu le 10 juillet 2001

**Didier Koumavi EKOUEVI**

**Directeur de recherche** : Dr Lydia Foucan (Département d'Information Médicale et de Santé Publique, CHU de Pointe à Pitre, Guadeloupe)

## RESUME

Depuis la mise en place du programme de dépistage néonatal de la drépanocytose en 1984 en Guadeloupe, des données cliniques et biologiques sont recueillies régulièrement pendant les consultations de routine depuis la naissance. Devant l'extrême variabilité de la drépanocytose et en absence de traitement spécifique avant l'âge de deux ans, des approches préventives ont été abordées parmi lesquelles l'identification des facteurs prédictifs de sévérité de la maladie drépanocytaire pour identifier très précocement des enfants à haut risque et ainsi améliorer la prise en charge thérapeutique de cette maladie.

L'objectif de ce travail était de déterminer le rôle pronostique des manifestations cliniques et des données biologiques recueillies avant l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants drépanocytaires en Guadeloupe.

La variable dépendante était la survenue d'un premier événement clinique grave (décès ou accident vasculaire cérébral ou syndrome thoracique aigu). Les variables explicatives suivantes étaient toutes recueillies avant l'âge de deux ans : variables démographiques et génétiques (sexe, déficit en G6PD, et présence d'une alpha-thalassémie), variables cliniques survenues avant l'âge d'un an (crise douloureuse vaso-occlusive, séquestration splénique aiguë, réalisation d'une transfusion sanguine), survenue avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie d'une dactylite et variables biologiques.

L'analyse statistique a nécessité l'utilisation de la méthode de Kaplan Meier pour déterminer la probabilité de survenue d'un premier événement clinique grave et l'utilisation d'un modèle à risques proportionnels de Cox pour l'analyse multivariable des facteurs associés à la survenue d'un événement clinique grave.

Au 31/12/1999, 247 enfants drépanocytaires étaient inclus dans la cohorte dont 147 enfants homozygotes SS et 100 enfants hétérozygotes composites SC. L'incidence du décès était de 0,9 pour 100 personnes-années (PA) chez les homozygotes SS et de 0,3 pour 100 PA chez les hétérozygotes composites SC. La probabilité de survenue du premier événement clinique grave chez les homozygotes SS était de 6,7% à 1 an, de 21,2% à 2 ans et de 35,1% à 3 ans. Le délai médian de survenue d'un événement clinique grave était de 69 mois. Une analyse multivariable stratifiée sur le taux d'hémoglobine (<7 g/dl vs ≥7 g/dl) a trouvé 2 facteurs associés à la survenue d'un événement clinique grave : survenue d'une séquestration splénique aiguë avant l'âge d'un an (RR=2,94 [1,36 - 6,37]) et la survenue d'une dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie (RR=2,33 [1,15 - 4,71]).

La détermination des facteurs pronostiques recueillis avant l'âge de deux ans pourrait permettre d'identifier les enfants à haut risque de présenter un événement clinique grave. Ces enfants pourraient alors bénéficier précocement de protocoles thérapeutiques spécifiques.

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements au Dr Lydia Foucan, qui m'a confié ce travail et qui m'a chaleureusement accueilli dans son service au Département d'Information Médicale et de Santé Publique du CHU de Pointe à Pitre en Guadeloupe où j'ai effectué deux semestres de stage (novembre 1999 – octobre 2000) dans le cadre de mon internat de Santé Publique.

A l'équipe du Département d'Information Médicale et de Santé publique du CHU de Pointe à Pitre pour son accueil. Je tiens ainsi à remercier le Dr Jacqueline Deloumeaux et toute l'équipe du DIM de PAP (Maryse, Monique, Rosnelle et Gratien).

Ma reconnaissance aux Drs Jean-Pierre Diarra et Maryse Etienne Julan et à toute l'équipe du Centre Intégré de la Drépanocytose du CHU de Pointe à Pitre et de l'unité INSERM 458 (équipe 3) pour leur participation à ce travail.

Une pensée à tous mes amis de la Guadeloupe, pour les bons moments passés ensemble.

A Sébastien et Valérie qui étaient venus de soutenir en Guadeloupe.

Une pensée toute particulière à mes parents, Guy, Zita et Christian qui ont suivi de près ce travail depuis Lomé ou depuis Cincinnati. Merci pour votre soutien moral et spirituel.

Mes remerciements également à Luc Letenneur et au Pr Rachid Salmi pour leurs conseils méthodologiques.

A Cathy, Emmanuelle et Anne pour la relecture de ce travail.

A Olivier, Alphonse et Sylvie pour leur soutien.

A tous mes amis.

*Ce travail a été financé par une bourse d'étude de la Fondation pour la Recherche Médicale.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AVC :</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>CVO :</b>	Crise douloureuse vaso-occlusive
<b>EIQ :</b>	Etendue inter-quartile
<b>G6PD :</b>	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
<b>IEF :</b>	Isoélectrofocalisation
<b>PA :</b>	Personne-Année
<b>STA :</b>	Syndrome thoracique aigu
<b>SSA :</b>	Séquestration splénique aiguë
<b>SS :</b>	Maladie drépanocytaire ou homozygote SS
<b>SC :</b>	Hétérozygote SC
<b>VGM :</b>	Volume globulaire moyen

# SOMMAIRE

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
1.1. Contexte.....	6
1.2. Objectif de l'étude.....	11
<b>2. PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>12</b>
2.1. Description de la Cohorte des enfants drépanocytaires en Guadeloupe.....	12
2.2. Critères d'inclusion de l'étude pronostique chez les patients homozygotes SS.....	13
2.3. Définition des manifestations cliniques.....	13
2.4. Analyse statistique.....	14
2.4.1. Etude descriptive.....	14
2.4.2. Rôle pronostique sur la survenue d'un événement clinique grave.....	15
2.4.3. Analyse univariable.....	17
2.4.4. Analyse multivariable.....	18
2.4.5. Adéquation du modèle.....	18
2.4.6. Logiciels statistiques utilisés.....	19
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>20</b>
3.1. Etude descriptive chez les enfants SS et hétérozygotes composites SC.....	20
3.1.1. Description de la population étudiée.....	20
3.1.2. Incidence des principales manifestations cliniques.....	20
3.1.3. Survenue du premier événement clinique grave.....	23
3.2. Rôle pronostique des manifestations cliniques et des données biologiques recueillies avant l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants drépanocytaires en Guadeloupe.....	25
3.2.1. Sélection de la population étudiée.....	25
3.2.2. Relation entre les variables démographiques et cliniques recueillies avant l'âge de deux ans et la survenue d'un événement clinique grave.....	26
3.2.3. Analyse univariable.....	28
3.2.4. Analyse multivariable.....	30
3.2.5. Adéquation du modèle.....	32
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>35</b>
<b>5. CONCLUSION.....</b>	<b>44</b>
<b>6. REFERENCES.....</b>	<b>46</b>

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Contexte

La drépanocytose ou anémie falciforme est une maladie héréditaire récessive caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (1). La cause de la maladie est une mutation dans le gène de la  $\beta$ -globine (codon 6) entraînant une substitution d'un acide aminé (valine) par un autre (acide glutamique).

Cette altération de la protéine provoque des conditions de désoxygénation, une polymérisation de celle-ci entraînant une déformation du globule rouge (« en faucille ») puis une obstruction de la microcirculation.

La drépanocytose fut décrite pour la première fois en 1910 par James Herrick (2). Il mettait en évidence des hématies déformées en faucille chez un étudiant d'origine caribéenne qui présentait des douleurs récurrentes et une anémie.

Cette maladie est fréquente chez le sujet de race noire. La prévalence du trait drépanocytaire (présence du gène S) varie entre 8 et 10% chez les Afro-américains et entre 25 et 30% en Afrique de l'Ouest (1).

La drépanocytose se présente sous plusieurs formes : la maladie drépanocytaire (homozygotie SS) est la plus fréquente et la plus grave. Différents états de double-hétérozygotie entraînant une drépanocytose plus ou moins sévère ont été décrits. Il s'agit des formes hétérozygotes composites : SC, SD-Punjab, SO-Arab, S $\beta$ -thalassémie...

L'expression de la maladie drépanocytaire est liée aux facteurs génétiques. Les études de polymorphisme génétique de restriction de l'ADN dans le gène de la  $\beta$ -globine ont montré une origine multiple de la mutation drépanocytaire. Ces travaux ont montré l'existence de quatre haplotypes d'origine africaine (béninois, sénégalais, camerounais et bantou) et une d'origine arabo-indienne (3, 4).

Sur le plan clinique, la maladie se manifeste essentiellement par une anémie hémolytique chronique, des crises douloureuses d'intensité variable et des épisodes infectieux (1). Certaines complications peuvent mettre en jeu le pronostic vital : il s'agit principalement des syndromes thoraciques aigus (5), des accidents vasculaires cérébraux (5-7), des infections graves et des anémies aiguës (5).

Une différence sur le plan clinique et sur l'évolution de la maladie selon le type d'haplotype a été décrite par Powars et coll. (8). Les sujets ayant un haplotype Bantou ont des taux d'hémoglobine fœtale bas et un risque élevé de survenue de complications sévères par rapport aux sujets drépanocytaires ayant des haplotypes sénégalais (8).

L'espérance de vie a été estimée dans une population américaine en 1994 à 42 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes chez les homozygotes SS et respectivement à 60 et 68 ans chez les doubles hétérozygotes composites SC (5). Le décès survient particulièrement durant les trois premières années de vie chez sujets homozygotes SS (9).

Actuellement le seul traitement curatif est l'allogreffe de moelle osseuse dont les indications sont limitées aux formes graves (10). Un traitement médicamenteux par hydroxyurée est utilisé chez les adultes avec pour conséquence une diminution de l'intensité et de la fréquence

des principales manifestations cliniques (11). Hoppe et coll. ont récemment montré que cette molécule pouvait être utilisée chez les enfants à partir de l'âge de deux ans (12). Mais compte tenu des effets secondaires de cette molécule, elle ne pourrait être proposée qu'à des enfants à haut risque de présenter une drépanocytose sévère.

Ainsi, face à la gravité de la maladie et en absence de traitement curatif accessible à tous les patients, l'identification des facteurs prédictifs de sévérité de la maladie drépanocytaire peut être une étape préalable pour identifier les enfants à haut risque qui pourront bénéficier si nécessaire des traitements spécifiques dès l'âge de deux ans (12-13).

Cependant, peu d'études ont été menées pour déterminer le rôle pronostique des manifestations cliniques et des données biologiques recueillies au cours des consultations régulières depuis la naissance jusqu'à l'âge de deux ans sur la sévérité de la maladie drépanocytaire. Les trois études qui ont recherché le rôle pronostique de ces facteurs cliniques ou biologiques notés pendant les deux premières années de vie sont résumées dans le tableau I.

Deux études cas-témoins nichées dans une cohorte (14-15) et une étude de cohorte de la « *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* » (13) ont montré une relation entre un facteur clinique (dactylite avant un an), des facteurs biologiques (un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl, une hyperleucocytose en dehors d'une infection et un taux d'hémoglobine fœtale bas) et la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants drépanocytaires (13).

Cependant, ces études n'ont porté que sur un nombre restreint de sujets ou ont été réalisées dans des pays anglo-saxons où les stratégies de prise en charge sont différentes.

Le rôle d'autres facteurs pronostiques comme les facteurs environnementaux, les facteurs socio-économiques, les politiques de santé et les stratégies de prise en charge thérapeutique ont été également évoqués comme des facteurs liés à une drépanocytose sévère (16).

A cause des différences génétiques liées à la mutation drépanocytaire et des stratégies de prise en charge différentes, les résultats observés dans ces études ne sont pas extrapolables à la population guadeloupéenne. Dans ce département, la fréquence du trait drépanocytaire est estimée à 12% dans la population générale (17). Devant cette fréquence élevée, un programme de dépistage néonatal de la maladie drépanocytaire a été mis en place en 1984 et un centre intégré de la drépanocytose chargé de la prise en charge de ces enfants a été créé en 1990. Dans ce département d'outre-mer de 420 000 habitants composé de 88% de sujets d'origine africaine et de 4% de sujets d'origine indienne, on estime qu'un nouveau-né sur 260 est homozygote SS ou hétérozygote composite SC parmi les 7000 naissances enregistrées chaque année (17). Les travaux de Kéclard et coll réalisés en Guadeloupe ont montré que 75% des sujets homozygotes SS ont des haplotypes béninois (BEN) dont 57% sont des homozygotes(BEN/BEN) (18).

Seize ans après la mise en place du programme de dépistage néonatal et la constitution d'une cohorte des enfants drépanocytaires, nous avons voulu déterminer les particularités épidémiologiques observées en Guadeloupe. L'étude du rôle pronostique des manifestations cliniques et des données biologiques recueillies avant l'âge de deux ans, sur la survenue d'un événement clinique grave dans cette population a plusieurs intérêts. Elle peut contribuer à actualiser les connaissances de l'histoire naturelle de la drépanocytose et aider à améliorer la prise en charge thérapeutique des enfants drépanocytaires en Guadeloupe.

**Tableau I : Résumé des principales études prédictives réalisées chez les enfants drépanocytaires**

Références	Lieu et Année	Étude et population	Suivi (ans)	Évènement étudié	Facteurs associés (IC 95%) Analyse multivariable
Leikin SL (14) 1989	USA 1989	Cohorte multicentrique N = 2824 enfants (dont 1823 SS) Age < 20ans	NP	Décès	<p>* Cas - témoins nichée (enfant SS &lt; 3 ans) 31 cas et 62 témoins Hémoglobine : OR = 0,17 (0,04 - 0,84) Hémoglobine fœtale : OR = 0,51 (0,28 - 0,95)</p> <p>*Cas - témoins nichée (enfant SS ≥ 3 ans) 26 cas et 52 témoins Leucocytes : OR = 1,22 (1,01 - 1,47) Hémoglobine fœtale : OR = 0,24 (0,07 - 0,88)</p>
Thomas PW (15)	Jamaïque 1997	Cohorte monocentrique N=315 enfants SS Age < 13 ans	NP	Bénignité = absence décès, AVC, septicémie, méningite	<p>Cas - témoins nichée Cas (bénignité) = 43 et Témoins (≥ 5 évènements) = 237</p> <p>Alpha gène normal : OR=2,2 (1,0 - 4,9) Hémoglobine fœtale : OR =1,09 (1,02 - 1,17)</p>
Miller ST (13)	USA 2000	Cohorte multicentrique N= 392 enfants (380 enfants SS, 12 β <sub>0</sub> thal) Age < 20 ans	10,0 ± 4,8	Décès ou AVC ou STA ou CVO	<p>Dactilyte avant un an : RR = 2,55 (1,39 - 4,67) Hémoglobine (&lt; 7 g/dl) : RR = 2,47 (1,14 - 5,33) Leucocytose : RR = 1,80 (1,05 - 3,09)</p>

AVC : Accident vasculaire cérébral, STA : Syndrome thoracique aiguë, CVO : Crise douloureuses vaso-occlusive

NP : Non précisé

OR : Odds Ratio

RR : Risque Relatif

## **1.2. Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude était de déterminer le rôle pronostique des facteurs génétiques, cliniques et biologiques recueillies entre la naissance et l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave (décès ou accident vasculaire cérébral ou syndrome thoracique aigu) après l'âge de deux ans chez les enfants drépanocytaires en Guadeloupe.

## 2. PATIENTS ET METHODE

### 2.1. Description de la Cohorte des enfants drépanocytaires en Guadeloupe

Les données de cette étude ont été collectées à partir de la cohorte des enfants drépanocytaires pour laquelle un suivi standardisé a été mis en place. Tous les enfants nés en Guadeloupe font l'objet, depuis janvier 1984, d'un dépistage néonatal pendant la première semaine de vie. Les enfants drépanocytaires bénéficient d'un suivi, en phase inter-critique, au centre caribéen « Guy Méréault » situé au CHU de Pointe à Pitre.

Le suivi des enfants drépanocytaires en Guadeloupe repose sur un protocole standardisé comprenant trois consultations systématiques par an, une hospitalisation annuelle d'une journée pour un bilan clinique et paraclinique et des hospitalisations dans les services de Pédiatrie du CHU de Pointe à Pitre en cas de crises ou de complications.

Dans le cadre du dépistage néonatal, le diagnostic de la drépanocytose a été réalisé chez tous les enfants pendant la première semaine de vie par isoélectrofocalisation (IEF) (19-20). Le dosage des différentes formes d'hémoglobine a été effectué par une chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (21).

Les données biologiques ont été obtenues par comptage automatique.

## **2.2. Critères d'inclusion de l'étude pronostique chez les enfants SS**

L'étude du rôle pronostique des facteurs cliniques et des données biologiques recueillies avant la deuxième année de vie sur la survenue des premiers événements cliniques graves a été menée sur un sous-échantillon des enfants drépanocytaires homozygotes SS.

Les enfants qui ont été inclus dans cette étude :

- présentaient la maladie drépanocytaire (forme homozygote SS) ;
- étaient suivis dès la mise en place du programme de dépistage néonatal ;
- avaient des données biologiques et cliniques recueillies entre la naissance et l'âge de deux ans ;
- étaient nés avant le 31/12/1997 ;
- et avaient survécu au-delà de l'âge de deux ans sans avoir présenté entre la naissance et l'âge de deux ans un événement clinique grave.

## **2.3. Définition des manifestations cliniques**

Les manifestations cliniques étudiées étaient les suivantes :

- le décès (à l'exception des décès d'origine traumatique).
- le diagnostic d'accident vasculaire cérébral (AVC) reposait sur des données cliniques comprenant l'association de plusieurs signes neurologiques dont une hémiplégie, un coma, une aphasie, une convulsion, une atteinte des paires crâniennes ou parésie.
- le syndrome thoracique aigu (STA) ou « Chest syndrome » qui défini par la présence d'une pneumonie clinique, est caractérisé par une douleur thoracique avec dyspnée, accompagnée de toux ou sifflement respiratoire ou une tachypnée et par la présence d'une

anomalie radiologique (infiltrat radiologique dans un des segments respiratoires sans notion d'atélectasie).

- le diagnostic de séquestration splénique aiguë (SSA) reposait sur la présence d'un collapsus cardio-vasculaire parfois associé à des troubles de la conscience et à un accroissement rapide et douloureux de la rate et biologiquement par la présence d'une anémie (chute de plus de 2 g/dl par rapport au taux d'hémoglobine de l'état basal).
- le diagnostic de crise douloureuse vaso-occlusive (CVO) reposait sur l'association d'une douleur osseuse ou articulaire pouvant entraîner une impotence fonctionnelle temporaire, ou par la présence de douleurs abdominales.
- la dactylite était définie par la présence d'une douleur localisée aux extrémités des membres accompagnée de tuméfaction et de signes locaux d'inflammation.

## **2.4. Analyse statistique**

### **2.4.1. Etude descriptive**

- **Incidence des principales manifestations cliniques**

Nous avons pris en compte pour le calcul de l'incidence, le premier événement clinique survenu avant l'âge de 16 ans. L'incidence des manifestations cliniques a été définie comme le rapport de la somme du nombre de cas pour une manifestation donnée sur la somme du nombre de personnes-années (PA) pour cette manifestation.

- **Survenue d'un événement clinique grave**

La variable dépendante que nous voulions étudier était la survenue d'un premier événement clinique grave (décès ou AVC ou STA). La date d'origine était la date de naissance et la date de point était fixée au 31/12/1999. Le temps de participation correspondait au délai entre la date de naissance et la survenue de la première manifestation clinique grave pour les sujets

présentant l'événement ou entre la date de naissance et la date des dernières nouvelles ou la date de point pour les sujets qui ne présentaient pas l'événement.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour déterminer la probabilité de survenue d'un événement clinique grave (22).

#### **2.4.2. Rôle pronostique sur la survenue d'un événement clinique grave**

- **Variable dépendante**

Le critère de jugement était la première manifestation clinique grave définie par la survenue d'un décès, d'un AVC ou d'un syndrome thoracique aigu ayant nécessité une hospitalisation. Seul le premier événement clinique grave après l'âge de deux ans a été pris en compte.

- **Variables explicatives**

Pour le choix des variables explicatives, eu égard au nombre total de sujets (N=147 enfants homozygotes SS), nous avons testé un nombre limité de variables. L'objectif de cette étude était essentiellement pragmatique et non explicatif.

Toutes les variables explicatives étudiées ont été recueillies avant l'âge de deux ans. Le choix des variables pris en compte dans l'étude a reposé essentiellement sur les données publiées de la littérature.

- **Affections génétiques associées**

Nous avons pris en compte dans cette étude la présence de deux autres maladies génétiques souvent associée à la drépanocytose. Il s'agissait de la présence d'une alpha-thalassémie et d'un déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD).

- **Affections liées à la drépanocytose**

Les variables indépendantes dont nous cherchions à tester la relation avec la survenue du premier événement clinique grave étaient les différentes manifestations cliniques suivantes survenues dans la première année de vie : SSA, et CVO ou dans les six premiers mois de vie pour la dactylite. Seul le premier épisode de ces manifestations cliniques a été pris en compte.

- **Autres facteurs étudiés**

- Les variables biologiques recueillies à l'état basal (en dehors d'une manifestation clinique grave ou d'une CVO) ont été étudiées. Seuls les bilans réalisés entre le 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois de vie en hospitalisation de jour ou en consultation de routine ont été pris en compte dans cette étude. Les variables biologiques suivantes ont été étudiées : les taux d'hémoglobine, de leucocytes, de plaquettes, de réticulocytes et le volume globulaire moyen.

Si plusieurs mesures avaient été réalisées, nous n'avons pris en compte que la dernière mesure biologique proche de l'âge de deux ans dans l'analyse.

La variable « pourcentage du taux d'hémoglobine fœtale » a été également étudiée bien que cette variable n'était pas dosée systématiquement au cours des bilans annuels.

- Le sexe et la réalisation d'une transfusion sanguine avant l'âge d'un an ont été également pris en compte.

### 2.4.3. Analyse univariable

Pour l'étude pronostique, nous avons considéré comme date d'origine l'âge de deux ans. La période de 0 à 2 ans a été considérée comme la période de « *baseline* » ou de référence pendant laquelle les facteurs cliniques et biologiques ont été recueillis. La date de point était le 31/12/1999.

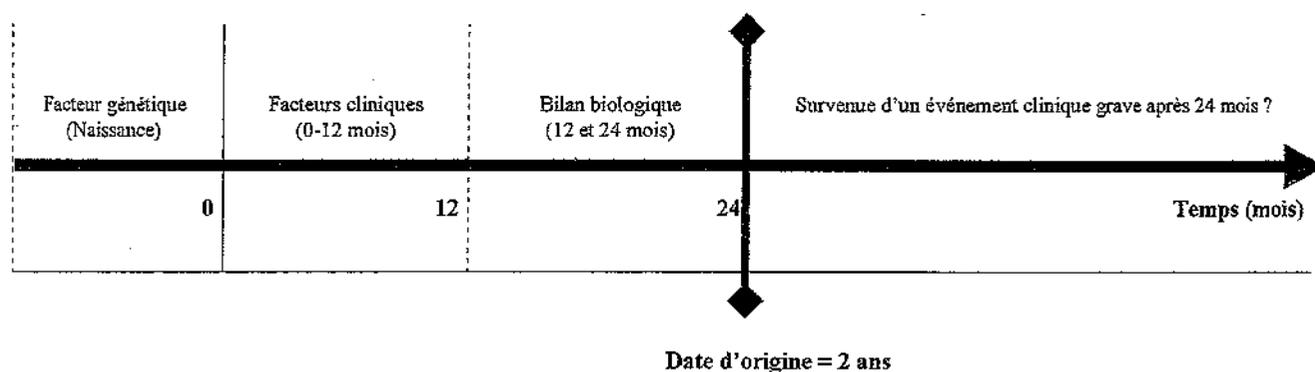


Figure 1 : Représentation des variables étudiées en fonction du temps

Nous avons recherché une association entre les variables explicatives mesurées à la naissance ou entre la naissance et l'âge de deux ans et la survenue d'un premier événement clinique grave après l'âge de deux ans.

Pour les variables qualitatives, nous avons comparé le groupe des patients présentant un événement clinique grave au groupe des patients n'ayant jamais présenté un tel événement par un test de  $\chi^2$  ou d'un test de Fisher dans le cas de petit effectif.

Pour les variables quantitatives, nous avons procédé en deux étapes : nous avons considéré ces variables comme une variable continue et comparé les moyennes dans chacun des deux groupes par un test de Student. La deuxième étape a consisté à tester ces variables après les

avoir transformées en variables binaires. Les seuils retenus pour la transformation de ces variables quantitatives sont ceux utilisés dans les autres études analytiques réalisées chez les enfants drépanocytaires (13).

Le test du Logrank a été utilisé pour comparer les distributions de survenue d'un événement clinique grave en fonction des différents sous-groupes de chaque variable explicative (23).

#### **2.4.4. Analyse multivariable**

Le modèle à risques proportionnels de Cox (24) a été utilisé. Le modèle établit une relation entre le risque instantané de survenue d'un événement clinique grave et des variables explicatives. Nous avons inclus dans le modèle initial toutes les variables liées statistiquement à un événement clinique grave au seuil de 25% dans l'analyse univariée et les facteurs de risque de sévérité de la drépanocytose reconnus dans la littérature sauf la variable «pourcentage d'hémoglobine fœtale » à cause du nombre important de données manquantes. Pour l'ajustement du modèle, la procédure pas à pas descendante a été utilisée. Une analyse stratifiée a été réalisée sur les variables dont les hypothèses à risques proportionnels n'étaient pas vérifiées.

#### **2.4.5. Adéquation du modèle**

L'adéquation du modèle a été étudiée en vérifiant si l'hypothèse des risques proportionnels n'était pas violée pour chaque variable conservée dans le modèle final par la méthode graphique dans un premier temps en établissant la courbe de  $\text{Ln}[-\text{Ln}(S_0(t))]$  en fonction du temps chez les exposés et les non exposés (25). Comme la méthode graphique est peu

puissante, dans un deuxième temps nous avons introduit dans la fonction de risque un terme dépendant du temps et testé son coefficient à 0 (24).

L'écriture du modèle était la suivante :  $h(t, z) = h_0(t) \exp(b_1 z_1 + b_2 z_1 * t)$ .

L'hypothèse nulle testée était  $H_0 : b_2 = 0$  contre l'hypothèse alternative  $H_1 : b_2 \neq 0$ .

La méthode des résidus de Cox et Snell a été utilisée pour une vérification graphique de l'adéquation du modèle final retenu en recherchant si la fonction de répartition observée des  $n$  résidus ne s'écartait pas trop de celle d'une variable de loi exponentielle réduite.

#### **2.4.6. Logiciels statistiques utilisés**

Les logiciels STATA<sup>tm</sup> software, version 6.0 (STATA, Corporation College Station, Texas-USA) et SPSS , version 9.0 (SPSS Inc. Chicago - USA) ont été utilisés pour l'analyse des données.

## **3. RESULTATS**

### **3.1. ETUDE DESCRIPTIVE CHEZ LES ENFANTS HOMOZYGOTES SS ET HETEROZYGOTES COMPOSITES SC**

#### **3.1.1. Description de la population étudiée**

De janvier 1984 à décembre 1999, 247 enfants ont été inclus dans la cohorte (147 homozygotes SS et 100 hétérozygotes composites SC). La population totale était composée de 135 garçons (54,7%) et de 112 filles (45,3%). Chez les homozygotes SS, on notait 85 garçons (57,8%) et 62 filles (42,2%) et chez les hétérozygotes SC de 50 garçons et 50 filles.

La durée médiane de suivi dans la population totale était de 7,9 ans (Etendue Interquartile (EIQ) : [3,5 – 11,6]).

#### **3.1.2. Incidence des principales manifestations cliniques**

Les tableaux II et III présentent l'incidence des principales manifestations cliniques et l'âge moyen lors de la survenue de ces manifestations chez les enfants homozygotes SS et les hétérozygotes composites SC.

La fréquence de toutes les manifestations cliniques était plus élevée chez les homozygotes SS. Les manifestations les plus fréquentes étaient la CVO et le STA aussi bien chez les enfants SS que SC.

L'incidence des décès était respectivement de 0,9 pour 100 PA chez les enfants SS et de 0,3 pour 100 PA chez les enfants SC. L'incidence des CVO était de 24,4 pour 100 PA chez les enfants SS et de 11,9 pour 100 chez les enfants SC.

**Tableau II. Incidence des principales manifestations cliniques chez les homozygotes SS. Cohorte des enfants drépanocytaires en Guadeloupe (1984 - 1999).**

	Homozygotes SS (n=147)			
	n	Incidence *	Age (ans)	
			Moyenne $\pm$ ET†	Médiane [EIQ] ‡
Décès	10	0,8	2,8 $\pm$ 2,9	1,5 [0,7 - 3,3]
Accident vasculaire cérébral	6	0,5	7,6 $\pm$ 4,6	9,0 [2,1 - 11,4]
Syndrome thoracique aigu	69	9,8	3,7 $\pm$ 2,6	2,9 [1,9 - 5,1]
Crise douloureuse vaso-occlusive	116	24,4	3,4 $\pm$ 2,6	2,6 [1,6 - 4,0]
Dactylite	57	7,2	1,1 $\pm$ 0,9	0,8 [0,6 - 1,3]
Séquestration splénique aiguë	41	4,8	1,8 $\pm$ 2,3	1,0 [0,7 - 1,7]

n = nombre d'événement

\* Incidence pour 100 personnes-années, † ET (Ecart-type), ‡EIQ (Etendue interquartile)

**Tableau III. Incidence des principales manifestations cliniques chez les hétérozygotes composites SC. Cohorte des enfants drépanocytaires en Guadeloupe (1984 - 1999).**

	Hétérozygotes SC (n=100)			
	n	Incidence *	Age (ans)	
			Moyenne $\pm$ ET) †	Médiane [EIQ] ‡
Décès	2	0,3	5,3 et 8,2¶	NA**
Accident vasculaire cérébral	0	0,0	NA**	NA**
Syndrome thoracique aigu	23	3,5	3,9 $\pm$ 2,3	3,5 [1,9 - 5,5]
Crise douloureuse vaso-occlusive	56	11,9	4,1 $\pm$ 2,0	3,7 [2,6 - 5,1]
Dactylite	6	0,8	1,2 $\pm$ 0,7	0,9 [0,7 - 1,8]
Séquestration splénique aiguë	4	0,5	4,6 $\pm$ 1,9	4,6 [3,1 - 6,1]

n = nombre d'événement

\* Incidence pour 100 personnes-années, † ET (Ecart-type), ‡EIQ (Etendue interquartile)

¶2 décès à l'âge de 5,3 ans et de 8,2 ans, \*\* NA (Non applicable)

La figure 2 montre la répartition de l'âge de survenue de la principale manifestation clinique : la crise douloureuse vaso-occlusive. On note que plus de 35% des enfants homozygotes SS présentaient les CVO avant l'âge de deux ans contre 9% pour les hétérozygotes composites SC.

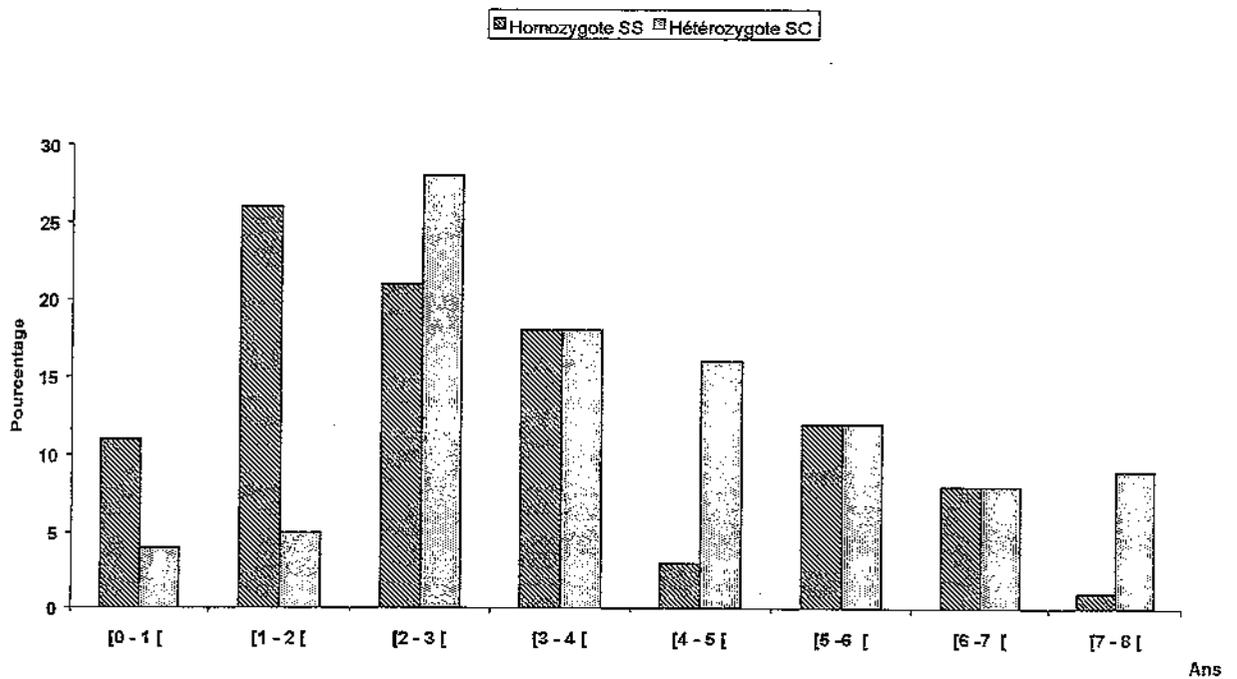


Figure 2. Age de survenue des premières crises douloureuses vaso-occlusives selon le génotype des enfants. Cohorte des enfants drépanocytaires en Guadeloupe (1984 - 1999)

### 3.1.3. Survenue du premier événement clinique grave

La figure 3 montre la courbe de survenue du premier événement clinique grave chez les enfants homozygotes SS et les hétérozygotes SC.

Parmi les 147 homozygotes SS, 78 (53,1%) ont présenté un événement clinique grave. La répartition du premier événement clinique grave observée chez les enfants homozygotes était la suivante : 6 décès (7,8%), 5 AVC (6,4%) et 67 STA (85,9%).

Les probabilités de survenue de ces événements à 12, 24 et 36 mois chez les homozygotes SS étaient respectivement de 6,7%, 21,2%, 35,1%. Le délai médian de survenue d'un événement clinique grave était de 69 mois.

Parmi les 100 hétérozygotes, 23 enfants qui avaient présenté un événement clinique grave avaient tous comme premier événement un STA. La probabilité de survenue de ces événements à 12, 24 et 36 mois chez les hétérozygotes SS était respectivement de 2,2%, 7,9%, 11,5%.

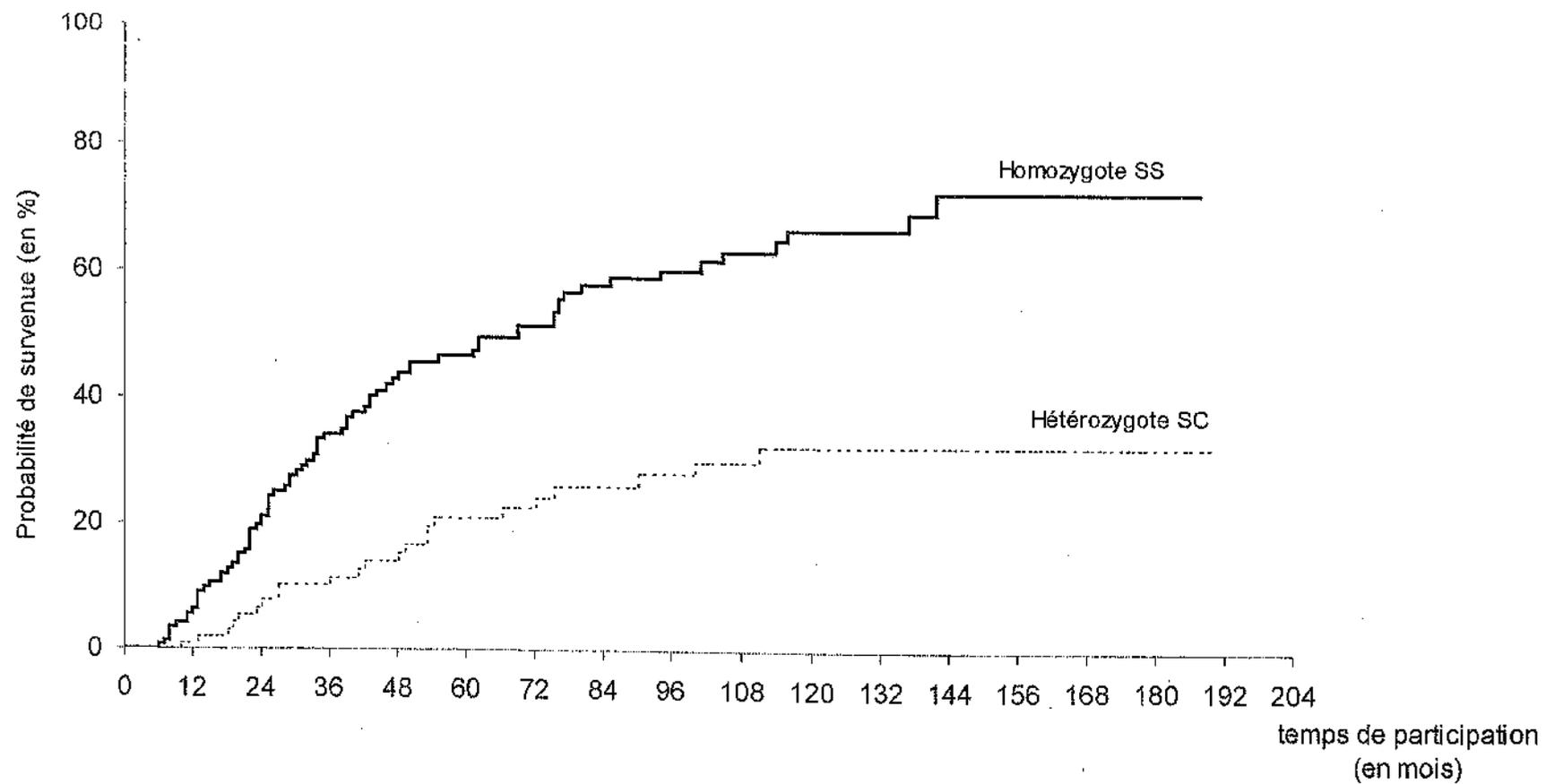


Figure 3. Courbe de survie du premier événement clinique grave selon la méthode de Kaplan-Meier en fonction du génotype. Cohorte des enfants drépanocytaires SS en Guadeloupe (1984 - 1999)

### 3.2. Rôle pronostique des manifestations cliniques et des données biologiques recueillies avant l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants drépanocytaires en Guadeloupe

#### 3.2.1. Sélection de la population étudiée

Au 31 décembre 1999, 147 enfants drépanocytaires homozygotes SS ont été inclus dans la cohorte.

Dix-huit enfants qui avaient un recul inférieur à deux ans (nés après le 31/12/1997) ont été exclus de l'étude. Parmi ces enfants, un avait présenté un STA à l'âge de 22 mois.

Quatorze enfants n'avaient pas de données biologiques recueillies entre la naissance et l'âge de deux ans et, parmi ces sujets, quatre avaient présenté un événement clinique grave dont un décès.

Sept enfants étaient décédés avant l'âge de deux ans.

Dix-neuf enfants avaient présenté un premier événement clinique grave ( STA ou AVC) avant l'âge de deux ans.

Au total 89 enfants n'ayant présenté aucun événement clinique grave avant l'âge de deux ans constituaient notre population pour l'étude pronostique.

**Tableau IV. Comparaison des patients inclus et des patients exclus de l'étude pronostique**

	Inclusion (n=89)		Exclusion (n=58)		p
	n	(%)	n	(%)	
Sexe (garçon)	57	(64,0)	28	(48,3)	0,06
Décès	2	(2,3)	8	(13,7)	0,01
Accident vasculaire cérébral	4	(4,5)	2	(3,5)	0,75
Syndrome thoracique aigu	44	(49,4)	25	(43,1)	0,67
Séquestration splénique aiguë	24	(27,0)	17	(29,3)	0,85
Crise douloureuse vaso-occlusive	79	(88,8)	37	(63,8)	<0,01
Dactylite	39	(43,8)	18	(31,0)	0,17
Transfusion sanguine	48	(53,9)	32	(55,2)	0,83

Le tableau IV présente la comparaison des principales manifestations cliniques entre les patients inclus et exclus de l'étude pronostique.

Aucune différence de fréquence des manifestations cliniques n'était retrouvée entre les sujets inclus et exclus sauf pour le décès, plus fréquent chez les sujets exclus (14% vs 2% ;  $p=0,01$ ) et la survenue des crises douloureuses vaso-occlusives, plus fréquemment retrouvées chez les sujets inclus (89% vs 64% ;  $p<0,01$ ).

Le délai moyen de suivi n'était pas significativement différent dans les deux groupes : 8,1 ans ( $\pm 3,8$ ) chez les patients inclus et de 7,0 ans ( $\pm 5,6$ ) chez les patients exclus ( $p=0,13$ ).

### **3.2.2. Relation entre les variables démographiques et cliniques recueillies avant l'âge de deux ans et la survenue d'un événement clinique grave.**

Le tableau V présente la répartition des variables explicatives selon la survenue ou non d'un événement clinique grave après l'âge de deux ans.

Le tableau VI présente la comparaison des moyennes des différents paramètres biologiques mesurés entre le 12<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> mois de vie à l'état basal chez les homozygotes SS ayant eu un événement clinique grave par rapport à ceux n'ayant pas eu d'événement grave.

On note que le taux d'hémoglobine étaient significativement plus bas chez les sujets ayant eu l'événement ( $p=0,01$ ). Nous n'avons observé aucune différence significative pour les autres variables biologiques dans les deux groupes.

**Tableau V. Description des facteurs démographiques, génétiques et les affections cliniques chez les homozygotes SS, selon la survenue d'un événement clinique grave (N=89)**

	Événement clinique grave (non) N=43		Événement clinique grave (oui) N=46		p
	n	(%)	n	(%)	
<b>Sexe</b>					
Garçons	24	(55,8)	33	(71,7)	0,13
Filles	19	(44,2)	13	(28,3)	
<b>Dactylite avant 6 mois de vie</b>					
Oui	2	(4,6)	11	(23,9)	0,01
Non	41	(95,4)	35	(76,1)	
<b>CVO avant un an</b>					
Oui	4	(9,3)	5	(10,9)	0,81
Non	39	(90,7)	41	(89,1)	
<b>SSA avant un an</b>					
Oui	4	(9,3)	11	(23,9)	0,06
Non	39	(90,7)	35	(76,1)	
<b>Transfusion sanguine avant un an</b>					
Oui	4	(9,3)	10	(21,7)	0,11
Non	39	(90,7)	36	(78,3)	
<b>Déficit en G6PD (N=77)</b>					
Oui	5	(14,7)	11	(25,6)	0,24
Non	29	(85,3)	32	(74,4)	
<b>Alpha thalassémie (N=83)</b>					
Oui	24	(58,5)	18	(42,9)	0,15
Non	17	(41,5)	24	(57,1)	

**Tableau VI. Description des valeurs biologiques (moyenne et écart-type) de l'état basal chez homozygotes SS, selon la survenue d'un événement clinique grave.**

	Événement clinique grave (oui)		Événement clinique grave (non)		p
	n	moyenne (ET)	n	moyenne (ET)	
Hémoglobine (g/ dL)	46	8,1 (1,3)	43	8,8 (1,4)	0,01
VGM (fl)	45	82,0 (8,0)	37	79,0 (7,9)	0,06
Leucocytes ( $\times 10^3$ ) / dL	46	15,3 (6,6)	43	15,0 (4,9)	0,85
Plaquettes ( $\times 10^3$ ) / dL	46	354,0 (105,1)	43	368,3 (145,2)	0,46
% hémoglobine fœtale	8	19,4 (13,0)	11	24,5 (11,7)	0,38
Réticulocytes ( $\times 10^3$ ) / dL	29	268,3 (143,9)	30	293,7 (159,0)	0,52

### 3.2.3. Analyse univariante

Le tableau VII présente les résultats de l'analyse univariante des données de survenue d'un événement clinique grave après l'âge de deux ans. Les médianes et les temps correspondant aux probabilités de survenue de ces événements sont exprimés en mois de vie.

L'analyse univariante des facteurs de risque a montré que les variables associées au premier événement clinique grave étaient la survenue d'une dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie ( $p < 0,01$ ), d'une SSA avant un an ( $p < 0,01$ ) et d'une transfusion sanguine avant un an ( $p=0,05$ ).

Concernant, les variables biologiques, un volume globulaire moyen  $\geq 85$  fl était associé à la survenue du premier événement clinique grave après l'âge de deux ans ( $p = 0,05$ ).

Les variables suivantes n'étaient pas significativement associées à la survenue d'un événement clinique grave : le sexe, la survenue d'une CVO avant l'âge d'un an, le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes, le taux de leucocytes, les réticulocytes, l'existence d'un déficit en G6PD et la présence d'une alphathalassémie.

Tableau VII. Analyse univariable des données de survie en fonction des données démographiques, génétiques, cliniques et biologiques recueillies avant l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave dans la cohorte des enfants drépanocytaires en Guadeloupe (1984 - 1999).

Variables	N	O	Médiane (mois)	Probabilité de survenue (%)			p*
				36 mois	48 mois	60 mois	
<b>Démographique</b>							
Sexe							
Garçons	57	33	76	21,5	39,3	43,7	0,23
Filles	32	13	137	21,1	36,9	43,4	
<b>Clinique</b>							
CVO avant un an							
Oui	9	5	77	36,5	36,5	36,5	0,87
Non	80	41	76	43,7	57,0	64,1	
Dactylite avant 6 <sup>ème</sup> mois							
Oui	13	11	44	30,7	64,4	64,4	<0,0
Non	76	35	80	21,2	30,6	37,2	
SSA avant un an							
Oui	15	11	43	32,3	56,9	74,1	<0,0
Non	74	35	85	18,9	31,5	36,5	
Transfusion avant un an							
Oui	41	10	47	36,1	53,8	63,1	0,05
Non	48	36	85	20,1	32,6	37,4	
<b>Biologie</b>							
Hémoglobine							
< 7 g/dL	7	5	80	28,5	28,5	46,4	0,36
≥ 7 g/dL	82	41	76	22,1	36,3	42,5	
Leucocytes							
< 16 000/mm <sup>3</sup>	55	31	75	23,3	35,4	43,8	0,64
≥ 16 000/mm <sup>3</sup>	34	15	114	21,6	36,5	35,5	
Plaquettes							
< 400 000/mm <sup>3</sup>	59	31	76	23,3	35,2	39,7	0,71
≥ 400 000/mm <sup>3</sup>	30	15	78	17,5	36,9	44,8	
VGM							
<85 fl	55	28	85	16,5	29,9	35,8	0,05
≥ 85 fl	34	18	55	30,5	47,7	52,9	
Réticulocytes							
< 400 000/mm <sup>3</sup>	48	26	76	22,2	35,2	43,1	0,97
≥ 400 000/mm <sup>3</sup>	41	20	76	22,5	48,3	48,3	
<b>Génétiques</b>							
α Gène (n=83)							
Anormal	42	18	80	17,9	32,4	35,8	0,14
Normal	41	24	76	34,1	39,9	48,9	
Déficit en G6PD (n=77)							
Oui	16	11	44	25,0	56,3	62,5	0,54
Non	61	32	80	25,3	30,6	36,4	

\* test de logrank

N= effectifs des sujets

O = nombre d'événements par groupes

#### 3.2.4. Analyse multivariable

Pour l'analyse multivariable, la variable « volume globulaire moyen » était trop corrélée à la variable taux d'hémoglobine. Nous avons donc décidé de ne pas introduire cette variable dans le modèle initial. La variable « pourcentage du taux d'hémoglobine fœtale n'a pas été introduit dans le modèle initial à cause du nombre important de données manquantes.

Le modèle complet était donc le modèle de survie incluant les variables suivantes : taux d'hémoglobine (<7 g/dl vs  $\geq 7$ g/dl), de leucocytes, de plaquettes, de réticulocytes, dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie, CVO avant l'âge d'un an, SSA avant l'âge d'un an, transfusion avant l'âge d'un an.

Trois facteurs ont été retenus dans le modèle final. La variable «taux d'hémoglobine» a été retenue dans le modèle quel que soit son seuil de signification. Deux facteurs étaient associés à la survenue d'un événement clinique grave survenue après l'âge de deux ans (tableau VIII) : la survenue d'une SSA avant l'âge d'un an ( $RR_a = 2,48$ ;  $p=0,012$ ) et d'un dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois ( $RR_a = 2,27$  ;  $p=0,021$ ).

Tableau VIII : Analyse multivariée chez les enfants homozygotes SS (N=89 patients). Cohorte des enfants drépanocytaires en Guadeloupe (1984- 1999).

	Analyse univariée		Analyse multivariée		
	RR	p	RR <sub>a</sub>	[IC à 95%]	p
<b>Sexe</b>					
Garçons	1,00	0,24	-		
Filles	0,69				
<b>Dactylite avant le 6ème mois de vie</b>					
Oui	2,46	0,01	2,27	[1,13 – 4,56]	0,02
Non	1,00				
<b>CVO avant l'âge d'un an</b>					
Oui	1,08	0,88	-		
Non	1,00				
<b>SSA avant l'âge d'un an</b>					
Oui	2,68	<0,01	2,48	[1,22 – 5,08]	0,01
Non	1,00				
<b>Transfusion avant l'âge d'un an</b>					
Oui	1,97	0,06	-		
Non	1,00				
<b>Taux d'hémoglobine</b>					
< 7 g/dL	1,54	0,37	1,20	[0,46 – 3,10]	0,69
≥ 7 g/dL	1,00				
<b>Leucocytes</b>					
< 16000 / mm <sup>3</sup>	1,00	0,65	-		
≥ 16000 / mm <sup>3</sup>	0,86				
<b>Plaquettes</b>					
< 400000/ mm <sup>3</sup>	1,00	0,71	-		
≥ 400000/ mm <sup>3</sup>	0,88				
<b>Réticulocytes</b>					
< 400000/ mm <sup>3</sup>	1,00	0,92	-		
≥ 400000/ mm <sup>3</sup>	0,94				
<b>Alpha gène</b>					
Normal	1,00	0,15	-		
Anormal	0,63				
<b>Déficit en G6PD</b>					
Oui	1,23	0,61	-		
Non	1,00				

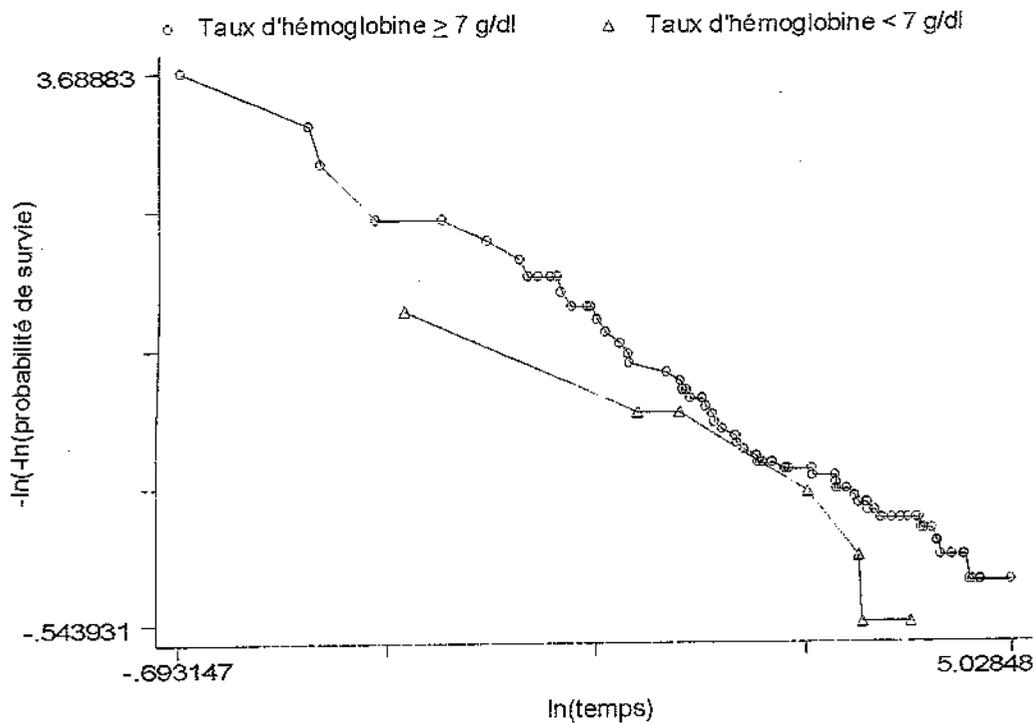
RR = Risque Relatif

RR<sub>a</sub> = Risque Relatif ajusté

### 3.2.5 Adéquation du modèle

L'adéquation du modèle a été vérifiée pour les 3 variables retenues dans le modèle final par la méthode graphique.

L'hypothèse du risque proportionnel n'était pas vérifiée pour la variable taux d'hémoglobine transformée en variable dichotomique (figure 4).



**Figure 4. Méthode graphique pour la vérification de l'hypothèse du risque proportionnel pour la variable taux d'hémoglobine**

Pour les variables « SSA avant l'âge d'un an » et « dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie » les hypothèses des risques proportionnels étaient vérifiées par la méthode graphique.

Nous avons donc stratifié notre analyse sur la variable taux d'hémoglobine et le modèle final retenu est présenté dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Analyse multivariée chez les enfants homozygotes SS stratifié sur le taux d'hémoglobine (N=89 patients).

	Analyse univariée		Analyse multivariée		
	RR	p	RR <sub>a</sub>	IC à 95%	p
<b>Dactylite avant le 6ème mois de vie</b>					
Oui	2,46	0,01	2,33	[1,15 - 4,71]	0,02
Non	1,00				
<b>SSA avant l'âge d'un an</b>					
Oui	2,68	<0,01	2,94	[1,36 - 6,37]	<0,01
Non	1,00				

Nous avons ensuite vérifié l'adéquation du modèle final par la méthode des résidus de Cox et Snell.

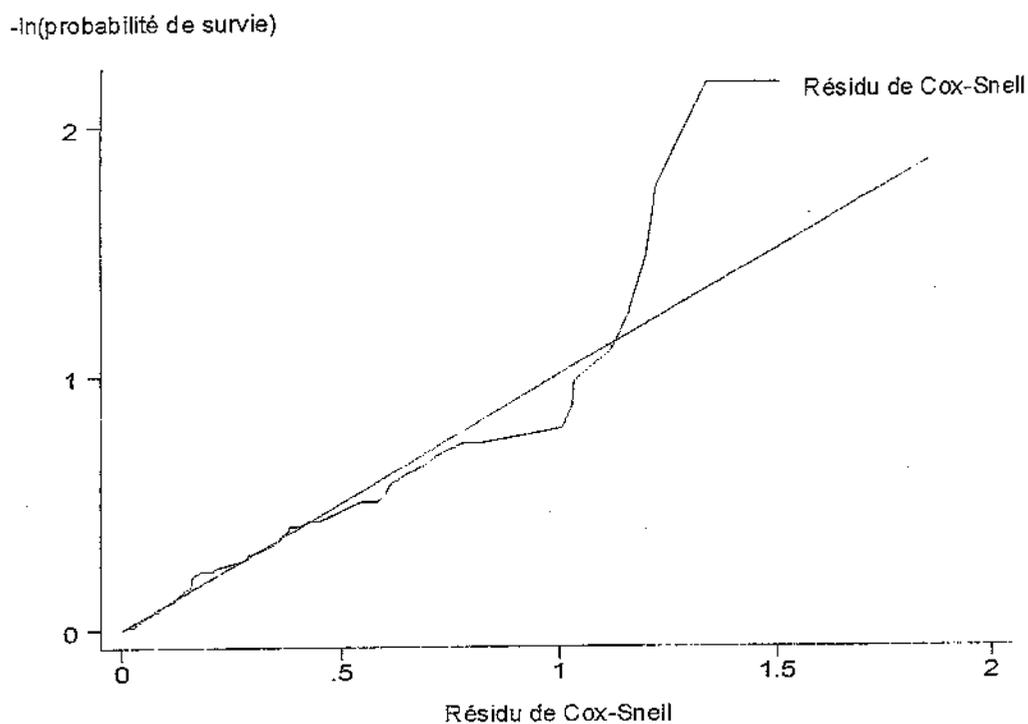


Figure 5. Adéquation du modèle final selon les résidus de Cox et Snell

La figure 5 montre que la fonction de résidus ne s'écarte pas trop de la diagonale. On pourrait conclure que le modèle est adéquat : l'hypothèse des risques proportionnels est admissible et l'ensemble des variables explicatives introduites convient avec le codage utilisé.

## 4. DISCUSSION

Cette étude rapporte les résultats d'une analyse longitudinale réalisée chez les enfants drépanocytaires en Guadeloupe. Elle présente l'incidence des principales manifestations cliniques dans cette population. L'incidence de décès était de 0,9 pour 100 PA chez les homozygotes SS et de 0,3 pour 100 PA chez les hétérozygotes SC. Cette analyse a également permis d'identifier deux facteurs recueillis avant l'âge de deux ans qui étaient associés à la survenue d'un événement clinique grave : la survenue d'une SSA avant l'âge d'un an (RR=2,94 [1,36 – 6,37]) et la survenue d'une dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie (RR=2,33 [1,15 – 4,71]), tout en tenant compte du taux d'hémoglobine.

Enfin, l'ensemble de ce travail a permis de présenter les particularités épidémiologiques observées dans ce département où existe un programme de dépistage néonatal depuis 1984.

Notre étude présente un certain nombre de limites. Les enfants inclus dans l'étude pronostique sont des enfants qui n'étaient pas décédés ou qui n'avaient pas présenté un événement clinique grave avant l'âge de deux ans et qui avaient des données cliniques et biologiques disponibles pendant les deux premières années de vie. Cette sélection ne répond pas à l'étude de l'histoire naturelle de la drépanocytose, mais elle a été réalisée pour prendre en compte les données cliniques ou biologiques disponibles à partir de la naissance jusqu'à l'âge deux ans. Ainsi l'incidence des événements cliniques graves était sous-estimée dans l'étude pronostique avec probablement pour conséquence une perte de puissance.

En tenant compte de cette sélection nous aurions pu utiliser un modèle de Cox à entrée retardée. Mais comme la date d'origine était homogène pour tous les patients inclus dans

l'étude, nous avons utilisé un modèle de Cox classique. Par ailleurs, la drépanocytose étant une maladie génétique présente depuis la naissance, l'utilisation d'un modèle de Cox à entrée retardée peut être discutable.

Nous aurions pu aussi utiliser un modèle de Cox avec des variables dépendantes du temps puisque certaines variables sont survenues ou mesurées après la date de naissance. Cette approche n'a pas été non plus retenue puisque l'objectif de cette étude était d'étudier le rôle pronostique des affections cliniques et des données biologiques recueillies avant l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave. La période de la naissance à l'âge de deux ans a été considérée comme la période de « *baseline* ». Ceci nous a amené à prendre comme date d'origine pour l'étude pronostique l'âge de deux ans.

Le choix du critère de jugement « événement clinique grave » a été difficile en l'absence de consensus dans la littérature (13, 26). Dans notre étude, il s'agit d'un critère composite reposant sur la survenue d'un décès ou d'un AVC ou d'un STA ayant nécessité une hospitalisation. Nous aurions souhaité pouvoir étudier un critère plus objectif comme le décès et non un critère combiné. Le choix d'un critère comme le décès nécessiterait un suivi beaucoup plus long pour pouvoir observer un nombre important d'événements. De plus, chez les enfants drépanocytaires, les deux tiers des décès survenant avant la deuxième année de vie (9, 27), peu de critères cliniques ou biologiques étaient disponibles chez ces enfants pour étudier le rôle pronostique sur la survenue d'un décès. L'étude américaine qui avait étudié le rôle pronostique des données cliniques et biologiques avant l'âge de deux ans, comme dans notre étude, avait retenu la définition suivante pour un événement clinique grave : décès ou AVC ou STA ou CVO récurrente (13).

Nous avons décidé de ne pas considérer dans notre étude la CVO dans la définition de l'événement étudié car il s'agit de la principale manifestation clinique de la drépanocytose en terme de fréquence (26). Cependant la définition de notre variable dépendante ne nous paraît pas exempte de toute critique avec un STA représentant plus de 80% des événements cliniques graves. Ainsi les facteurs retrouvés dans notre étude étaient plus associés à la survenue d'un STA ayant nécessité une hospitalisation qu'à un événement clinique grave tel que nous l'avons défini au préalable.

Nous n'avons pas étudié le rôle pronostique des facteurs cliniques chez les enfants hétérozygotes composites, compte tenu d'une part de l'incidence beaucoup plus faible des manifestations cliniques chez ces sujets et d'autre part de la différence existant dans la distribution des variables biologiques dans ces deux groupes de sujets.

Le rôle du taux d'hémoglobine foetale qui est un facteur lié à la survenue d'un événement clinique grave selon certains auteurs n'a pas non plus été étudié (14, 15). L'étude de cette variable n'a pas été possible pour les raisons suivantes : d'une part le taux d'hémoglobine foetale est instable pendant entre le 12<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> mois de vie (1) et d'autre part, seulement 19 patients inclus dans l'étude avaient eu un dosage pendant cette période. De plus, cet examen n'est pas un examen réalisé de manière systématique dans la surveillance des sujets drépanocytaires. La difficulté de prise en compte du taux d'hémoglobine foetale dans les études de cohorte pour étudier son association avec un événement clinique grave chez les enfants avait déjà été signalée dans une autre étude (13). Seules les études cas-témoins réalisées sur un nombre limité d'individus, en dehors des études expérimentales, ont pu étudier l'association entre le taux d'hémoglobine foetale et la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants (14-15). Il a cependant déjà été démontré que les sujets qui ont

un taux d'hémoglobine fœtale bas ont tendance à présenter précocement des épisodes de dactylite et de SSA (28).

Malgré ces problèmes, il nous a semblé intéressant d'utiliser les données de cette cohorte pour deux raisons majeures.

- Le recueil des données a débuté avec la mise en place du programme de dépistage néonatal avec un suivi standardisé des enfants drépanocytaires. Ce recueil réalisé dans une population homogène est donc relativement uniforme. A notre connaissance il n'existe dans la littérature que peu d'études portant sur les données issues d'un programme de dépistage néonatal en dehors des études réalisées dans les cohortes américaine et jamaïcaine (13, 15).

- Les données de cette cohorte n'avaient pas encore été étudiées. Les résultats observés permettront d'actualiser les connaissances de la maladie drépanocytaire en Guadeloupe en terme d'incidence des manifestations cliniques et du rôle pronostique des données biologiques recueillies en consultations régulières pendant les deux premières années de vie.

L'incidence des principales manifestations cliniques observées dans notre étude est plus faible que celle rapportée dans les autres études. Ceci peut être dû à l'existence dans cette population d'une politique de santé portant sur la maladie drépanocytaire avec un programme de dépistage néonatal et d'une structure de prise en charge spécifique (centre intégré de la drépanocytose).

L'incidence de la mortalité observée dans notre étude (0,9/100 PA) chez les enfants homozygotes SS était plus faible que celle observée aux Etats-Unis qui était de 1,1 pour 100 PA (9). Plus de la moitié des décès surviennent pendant les trois premières années de vie chez les enfants drépanocytaires (9, 14) comme dans notre étude.

En Jamaïque, plus des deux tiers des décès observés chez les enfants survenaient également entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> année de vie (27).

Chez les patients hétérozygotes SC, l'incidence des décès chez les sujets de moins de 20 ans était de 0,2 (14), alors qu'elle était de 0,3 en Guadeloupe. Les études portant sur la mortalité parmi les sujets hétérozygotes composites SC sont rares et ne donnent pas d'éléments permettant une comparaison entre les différentes populations.

Globalement, le taux de mortalité chez les sujets drépanocytaires a nettement diminué depuis la mise en place des mesures préventives telles que les programmes de dépistage néonatal, la création de centres intégrés de la drépanocytose, la prescription d'une antibiothérapie systématique et la réalisation de vaccinations spécifiques. Une étude jamaïquaine (29), publiée en 2001, estimait la médiane de survie chez les sujets homozygotes SS à 53 ans chez les hommes et à 58,5 ans chez les femmes alors que cette médiane de survie était estimée respectivement à 42 et 48 ans chez les sujets SS dans une population américaine en 1994 (5).

Dans notre étude, 6 enfants ont présenté un AVC, soit 4,1% de la population étudiée. Une prévalence de 5,7% a été observée en Jamaïque avec 17 cas d'AVC observés chez 310 enfants homozygotes SS suivis depuis la naissance et dont l'âge était compris entre 9 et 17 ans (30). L'incidence des AVC dans notre étude était de 0,5 pour 100 PA et inférieure à celle rapportée par Powars et coll. qui était de 0,76 chez les patients âgés de moins de 20 ans (31). Fremong et coll. rapportaient une incidence ajustée sur l'âge chez les patients SS de 0,61 pour 100 PA (6). L'incidence des AVC variait selon les tranches d'âge. Elle était de 0,84 chez les enfants âgés de 1 à 9 ans et de 0,41 chez ceux âgés de 10 à 19 ans (6). L'âge moyen de survenue du premier AVC était de 6,1 ans dans l'étude de Miller et coll. (13) alors qu'elle

était de 7,6 ans dans notre étude. Balkaran et coll. en Jamaïque rapportaient un âge médian de survenue des AVC de 6 ans et 3 mois dans cette population (30). Cependant, certains auteurs estiment que la prévalence des AVC est sous-évaluée. Kinney et coll. ont rapporté 18,3% d'infarctus silencieux chez des enfants homozygotes chez lesquels une imagerie par résonance magnétique cérébrale a été réalisée (32). Dans une démarche de prévention des accidents vasculaires cérébraux, il a été récemment recommandé de réaliser un doppler transcrânial tous les 6 mois chez tous les enfants homozygotes SS dont l'âge est compris entre 2 et 16 ans (33). Chez les enfants drépanocytaires SS présentant une anomalie radiologique au doppler transcrânial, la transfusion sanguine est considérée comme un moyen de prévention primaire et secondaire des AVC (34).

Le syndrome thoracique aigu est la deuxième cause de mortalité après les infections sévères chez les enfants (5). Il est, dans notre étude la deuxième manifestation clinique la plus fréquente après les CVO avec une incidence estimée à 9,8 pour 100 PA chez les enfants homozygotes SS. Cette incidence est faible par rapport à celle rapportée par Gill et coll. qui notaient une incidence de 24,5 pour 100 PA chez les enfants âgés de moins de 10 ans (9). Cependant l'incidence du STA diminue avec l'âge (35). Chez les patients SS, elle était 25,3 pour 100 PA entre 2 et 5 ans et de 9,3 pour 100 PA entre 10 et 20 ans (35).

La crise douloureuse vaso-occlusive est la principale manifestation clinique de la drépanocytose et la première cause d'hospitalisation chez les sujets présentant un syndrome drépanocytaire majeur (36). Nous rapportons dans notre étude une incidence de 24,4 pour 100 PA pour cette manifestation. Cette incidence est faible par rapport aux données de la littérature. Gill et coll. (9) notaient une incidence de 32,4 pour 100 PA chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Dans une population américaine d'enfants et adultes suivis depuis la

naissance et avec un âge extrême de 66 ans, les auteurs rapportaient une incidence de 0,8 PA chez les sujets SS et 0,4 PA chez les SC (36). L'incidence plus élevée notée dans cette dernière étude est probablement liée à la composition de la population comprenant une majorité d'adultes. L'étude de Platt et coll. a montré que le pic de survenue des CVO est observé entre 15 et 25 ans (36) et que l'incidence des CVO est plus faible chez les sujets âgés de moins de 9 ans comparativement aux sujets dont l'âge est compris entre 9 et 50 ans (36). La faible incidence des CVO dans notre population pourrait s'expliquer aussi par une modalité de prise en charge de la maladie drépanocytaire en Guadeloupe depuis la création du centre intégré de la drépanocytose en 1990 dans ce département. Ce centre met un accent particulier sur l'éducation des parents et la prise en charge à domicile des douleurs modérées. Ce qui laisse supposer que seules les CVO les plus importantes nécessitant une hospitalisation ou un traitement spécifique seraient rapportées dans cette cohorte.

La dactylite ou « Syndrome pied-main » est l'une des manifestations cliniques qui survient le plus précocement chez les enfants drépanocytaires. En considérant l'âge moyen de survenue, les manifestations cliniques les plus précoces observées chez les sujets homozygotes SS comme les hétérozygotes SC étaient la survenue de dactylite. L'âge moyen de survenue d'un premier épisode de dactylite était de 1 an chez les homozygotes SS et de 1,2 an chez les hétérozygotes SC. Une étude réalisée au Zaïre notait que 80% des dactylites survenaient au cours de la première année de vie (37). Pour Bainbridge, c'est le premier symptôme observé qui survient chez 50% des enfants dans les deux premières années (28).

Dans cette étude, les résultats de l'analyse multivariée stratifiée sur le taux d'hémoglobine a retrouvé deux facteurs recueillis avant l'âge de deux ans qui étaient associés à la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants homozygotes SS. Il s'agissait d'une part de la

survenue d'une SSA avant l'âge d'un an ( $RR_a = 2,94$  ;  $p < 0,01$ ) et d'autre part de la survenue d'une dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie ( $RR_a = 2,33$  ;  $p = 0,02$ ). Nous avons conservé la variable « taux d'hémoglobine » dans notre modèle car il s'agit d'un facteur de risque de sévérité de la maladie drépanocytaire reconnu dans la littérature (13). De plus il s'agit de l'examen de routine le plus souvent réalisé dans la surveillance de cette hémoglobinopathie. Le taux d'hémoglobine a été souvent trouvé associé à la survenue de diverses complications de la drépanocytose. Le sens de la relation est variable en fonction de l'événement étudié. Un taux d'hémoglobine bas est lié à la survenue d'un décès chez l'enfant (14) comme chez l'adulte (5) et également d'un AVC (6). Par contre l'augmentation du taux d'hémoglobine est liée à la survenue d'un STA sans qu'aucune hypothèse physiopathologique ne puisse l'expliquer (35).

Parmi les facteurs retrouvés, un a été déjà rapporté par Miller et coll. dans la cohorte des enfants drépanocytaires aux Etats-Unis (13). Il s'agit de la survenue d'une dactylite avant l'âge d'un an ( $RR_a = 2.55$  [1,39 – 4,67]). Dans notre étude nous avons pris en compte la survenue d'une dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie parce que plus de 90% des sujets de notre population ayant eu une dactylite l'avaient présenté avant la première année de vie.

En ce qui concerne la survenue d'une SSA avant l'âge d'un an, ce facteur était significativement associé à la survenue d'un événement clinique grave en analyse univariée dans l'étude de Miller et coll. mais ne l'était plus en analyse multivariée. Le rôle de cette affection a été évoqué dans d'autres études. Au Brésil, 4 décès sur 15 étaient dus à une SSA chez les enfants SS (38). Des mesures pour la détection précoce des SSA ont été ainsi proposées comme moyen de prévention de survenue d'éventuelles complications (38). Notre

étude est à notre connaissance la première à quantifier le risque lié au SSA dans la survenue d'un événement clinique grave chez les enfants drépanocytaires.

Dans notre étude, l'effet d'une hyperleucocytose en dehors d'une infection n'était pas significativement associé à la survenue d'un événement clinique grave aussi bien en analyse univariée que multivariée. Le rôle pronostique de ce facteur a cependant été identifié comme facteur de risque lié à la survenue d'un événement clinique grave dans l'étude de Miller et coll. (RRa=1,80 [1,05 -3,09] (13).

Olatunji et coll. n'avaient trouvé aucune relation entre les variables biologiques mesurées à l'état basal chez les enfants et la sévérité de la drépanocytose (39).

Les différences observées entre ces études sont probablement liées d'une part aux caractères génétiques de la drépanocytose avec des variations importantes selon l'haplotype mais aussi d'autre part à la définition du critère de jugement qui varie d'une étude à une autre.

## 5. CONCLUSION

Cette étude nous a permis de présenter les principales manifestations cliniques observées chez les enfants drépanocytaires en Guadeloupe, 16 ans après la mise en place d'un programme de dépistage néonatal. Elle montre une faible incidence des principales manifestations cliniques observées comparativement aux données de la littérature. Ceci est probablement dû à la politique de prise en charge des enfants drépanocytaires qui ont un suivi régulier avec la création d'un centre intégré de la drépanocytose en Guadeloupe depuis 1990.

Ce travail a permis également de mettre en évidence une relation entre deux facteurs et la survenue d'un événement clinique grave. Ainsi nous avons montré que les sujets homozygotes SS présentant une SSA avant l'âge d'un an ou une dactylite avant le 6<sup>ème</sup> mois de vie ont un risque accru de présenter un événement clinique grave. L'identification de ces facteurs de risque confirme les résultats déjà observés dans d'autres cohortes. La prise en compte de ces variables peut être envisagée particulièrement dans les essais thérapeutiques en plein développement chez les jeunes enfants drépanocytaires (12).

Les résultats de cette première analyse de la cohorte des enfants drépanocytaires en Guadeloupe apporte des informations complémentaires sur le rôle pronostique des facteurs cliniques et biologiques recueillis avant l'âge de deux ans sur la survenue d'un événement clinique grave. Ces données pourront être utiles pour une classification de la maladie mais aussi dans un objectif de surveillance.

Cette étude montre également la difficulté de pouvoir réaliser des études pronostiques sur des critères objectifs comme le décès chez les enfants drépanocytaires.

Enfin, sur un plan pragmatique, les cliniciens pourront ainsi identifier les sujets à haut risque de présenter un événement clinique grave. Ces résultats permettront d'ajuster plus précisément la prise en charge clinique et thérapeutique des enfants drépanocytaires le plus précocement possible. Ainsi l'hydroxyurée, dont l'efficacité sur la réduction et l'intensité des manifestations cliniques graves chez les drépanocytaires homozygotes SS âgés de plus de deux ans a été prouvée pourra être proposée chez ces enfants à haut risque (12, 40).

## 6. REFERENCES

1. Embury S, Hebbel R, Mohandas N, Steinberg M. *Sickle Cell Diseases : Basic Principles and Clinical Practice*. Raven Press, Ltd ed. New-York; 1994.
2. Herrick J. Peculiar elongated and sickle-shape red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910;6:517-21.
3. Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhodja O, Schaefer-Rego KE, Beldjord C, Nagel RL, et al. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(6):1771-3.
4. Kulozik AE, Wainscoat JS, Serjeant GR, Kar BC, Al-Awamy B, Essan GJ, et al. Geographical survey of beta S-globin gene haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle-cell mutation. *Am J Hum Genet* 1986;39(2):239-44.
5. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330(23):1639-44.
6. 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.
7. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1997;89(5):1787-92.
8. Powars DR, Meiselman HJ, Fisher TC, Hiti A, Johnson C. Beta-S gene cluster haplotypes modulate hematologic and hemorheologic expression in sickle cell anemia. Use in predicting clinical severity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16(1):55-61.
9. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease [see comments]. *Blood* 1995;86(2):776-83.
10. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335(6):369-76.
11. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia [see comments]. *N Engl J Med* 1995;332(20):1317-22.
12. Hoppe C, Vichinsky E, Quirolo K, van Warmerdam J, Allen K, Styles L. Use of hydroxyurea in children ages 2 to 5 years with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(4):330-4.
13. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342(2):83-9.

14. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1989;84(3):500-8.
15. Thomas PW, Higgs DR, Serjeant GR. Benign clinical course in homozygous sickle cell disease: a search for predictors. *J Clin Epidemiol* 1997;50(2):121-6.
16. Serjeant GR. Natural history and determinants of clinical severity of sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 1995;2(2):103-8.
17. Zohoun I, Merault G, Reinette P, Rosa J. Politiques de santé et drépanocytose. *Rev Prat* 1992;42:1873-1877.
18. Keclard L, Romana M, Lavocat E, Saint-Martin C, Berchel C, Merault G. Sickle cell disorder, beta-globin gene cluster haplotypes and alpha-thalassemia in neonates and adults from Guadeloupe. *Am J Hematol* 1997;55(1):24-7.
19. Galacteros F, Kleman K, Caburi-Martin J, Beuzard Y, Rosa J, Lubin B. Cord blood screening for hemoglobin abnormalities by thin layer isoelectric focusing. *Blood* 1980;56(6):1068-71.
20. Basset P, Beuzard Y, Garel MC, Rosa J. Isoelectric focusing of human hemoglobin: its application to screening, to the characterization of 70 variants, and to the study of modified fractions of normal hemoglobins. *Blood* 1978;51(5):971-82.
21. Wilson JB, Headlee ME, Huisman TH. A new high-performance liquid chromatographic procedure for the separation and quantitation of various hemoglobin variants in adults and newborn babies. *J Lab Clin Med* 1983;102(2):174-86.
22. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
23. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-170.
24. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-202.
25. Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. London: Chapman & Hall; 1994.
26. Horan J, Lerner N. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease [letter]. *N Engl J Med* 2000;342(21):1612-3.
27. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *Bmj* 1995;311(7020):1600-2.
28. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1985;106(6):881-5.
29. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet* 2001;357(9257):680-3.
30. Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW, Serjeant BE, Serjeant GR. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992;120(3):360-6.

31. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med* 1978;65(3):461-71.
32. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1999;103(3):640-5.
33. National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical alert. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute: Department of Health & Human Services; 1997 Sept 18, 1997.
34. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993;81(5):1109-23.
35. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1994;84(2):643-9.
36. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325(1):11-6.
37. Tshilolo L, Mukendi R, Girot R. Sickle 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.
38. Serjeant GR. Screening for sickle-cell disease in Brazil. *Lancet* 2000;356(9224):168-9.
39. Olatunji PO, Davies SC. The predictive value of white cell count in assessing clinical severity of sickle cell anaemia in Afro-Caribbeans patients. *Afr J Med Med Sci* 2000;29(1):27-30.
40. Davies S, Olujohungbe A. Hydroxyurea for sickle cell disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2.