

LA REDUCTION DE LA MORTALITE DREPANOCYTAIRE A TRAVERS L'ORGANISATION DES SOINS SPECIFIQUES DREPANOCYTAIRES : EXEMPLE DU CENTRE DE RECHERCHE ET DE LUTTE CONTRE LA DREPANOCYTOSE DE BAMAKO.

The Reduction Of Sickle Cell Mortality Through The Organization Of Specific Sickle Cell Care: Example Of The Sickle Cell Research And Control Center In Bamako.

Aldiouma Guindo¹, Yeya Sadio Sarro¹, Assa Badiallo Touré², Modibo Doumbia³, Dapa A Diallo¹.

1. Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) de Bamako, 03BP 186, Bamako, Mali ; 2. Direction Centrale des Services de Santé des Armées du Mali. BP 2172, Bamako, Mali ; 3. Centre Andre Festoc de CHUME de Bamako, BP E 4194, Bamako, Mali.

RESUME

Introduction : La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue au monde. En l'absence de soins médicaux organisés, l'évolution de la maladie est associée à un pronostic vital sévère à cause d'une mortalité élevée, particulièrement dans les cinq premières années de vie du drépanocytaire. L'organisation des soins spécifiques drépanocytaires n'est qu'à ses débuts en Afrique subsaharienne où peu de Centres de référence de la drépanocytose sont construits. Le but de travail est de décrire l'impact d'organiser des soins spécifiques drépanocytaires dans un centre spécialisé. **Méthodes** : Ce travail décrit la mortalité observée dans une cohorte de drépanocytaires suivis dans ce contexte, de 2010 à 2015 avec comme hypothèse une réduction significative de la mortalité entre 2010 et 2015. Les patients ont été inclus au Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD) et suivi pendant 5 ans avec le calendrier ordinaire qui a adopté 6 visites de routine pour les enfants et 4 visites pour les adultes. Les données socio-démographiques, cliniques et biologiques ont été enregistrées. Les décès au centre et en dehors du centre ont été répertoriés. **Résultats** : De 2010 à 2015, 6126 drépanocytaires répartis entre 3014 hommes et 3112 femmes ont été enregistrés (Fig1). Les phénotypes drépanocytaires prédominants étaient le phénotype SC qui représentait 47,1% et le phénotype SS qui concernait 41,7 % des malades. Le nombre de décès cumulés enregistrés dans cette cohorte était 62 en 2014 et 81 en 2015. Les décès étaient observés dans 63.7% des cas chez des drépanocytaires SS à un âge moyen de $21,6 \pm 12,1$ ans et dans 23,5% des cas chez des drépanocytaires SC à un âge moyen de $33,1 \pm 16,1$ ans. **Conclusion** : Les résultats de cette étude montrent que la réduction de la mortalité drépanocytaire est possible dans les pays d'Afrique subsaharienne dès lors que les soins spécifiques préventives et curatives sont organisés dans l'équité. **Mots clés** : drépanocytose, organisation des soins, équité, Afrique subsaharienne

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease is the most common genetic disease in the world. In the absence of organized medical care, the progression of the disease is associated with a severe vital prognosis due to high mortality, particularly in the first five years of life of the sickle cell patient. The organization of specific sickle cell care is only just beginning in sub-Saharan Africa where few sickle cell reference centers have been built. **Method**: This study describes the mortality observed in a cohort of sickle cell patients followed in this context, from 2010 to 2015 and as hypothesis, a significant reduction of the mortality rate in this population. The patients were included at the Center for Research and Fight against Sickle Cell Disease (CRLD) and followed for 5 years with the ordinary schedule which adopted 6 routine visits for children and 4 visits for adults. Sociodemographic, clinical and biological data were recorded. Deaths in the centers and outside the center were recorded. **Result**: From 2010 to 2015, 6126 sickle cell patients distributed between 3014 men and 3112 women were registered (Fig1). The predominant sickle cell phenotypes were the SC phenotype which represented 47.1% and the SS phenotype which concerned 41.7% of patients. The number of cumulative deaths recorded in this cohort was 62 in 2014 and 81 in 2015. Deaths were observed in 63.7% of cases in SS sickle cell patients at a mean age of 21.6 ± 12.1 years and in 23.5% cases in SC sickle cell patients at a mean age of 33.1 ± 16.1 years. **Conclusion**: The results of this study show that reducing sickle cell mortality is possible in sub-Saharan African countries as long as specific sickle cell care is organized with equity. **Keywords**: sickle cell disease, organization of care, equity, sub-Saharan Africa.

INTRODUCTION

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue au monde ^(1,2). En l'absence de soins médicaux organisés, l'évolution de la maladie est associée à un pronostic vital est sévère à cause d'une mortalité élevée, particulièrement dans les cinq premières années de vie du drépanocytaire ^(3,4,5).

L'organisation des soins spécifiques drépanocytaires après la création des Centres de référence de la drépanocytose à partir des années 1970, a permis d'améliorer la survie du drépanocytaire dans plusieurs pays d'Amérique et d'Europe ^(6,7). La systématisation du dépistage néonatal de la maladie qui a permis la mise en place d'un ensemble de soins préventifs

spécifiques dès en amont des premières complications, est venue améliorer les résultats en diminuant particulièrement et de façon significative, la mortalité drépanocytaire avant l'âge de 5 ans ^(8,9).

L'organisation des soins spécifiques drépanocytaires n'est qu'à ses débuts en Afrique subsaharienne où peu de Centres de référence de la drépanocytose sont construits. D'autre part, l'accès des malades aux soins dans ce continent, est limité par des coûts de prestations sanitaires au dessus de leurs revenus, ce qui rend aléatoire, leur fidélisation à des programmes de visites médicales répétées et régulières et par conséquent, la constitution de cohortes de drépanocytaires bien suivies et aux données exploitables.

Le Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD), a été créé au Mali en 2010, pour conduire la recherche et la formation sur la drépanocytose, l'organisation des soins spécifiques drépanocytaires par un suivi drépanocytaire et la prise en charge des complications de la maladie en hospitalisation de jour, la communication pour le changement des comportements favorable. Ce Centre a adopté depuis sa création, une politique d'accès équitable à des soins spécifiques drépanocytaires avec un paiement des frais selon un forfait.

Ce travail décrit la mortalité observée dans une cohorte de drépanocytaires suivis dans ce contexte, de 2010 à 2015.

METHODE

Le recrutement des patients : Le CRLD est un service public de l'Etat malien dont les missions essentielles sont la recherche et la formation sur la drépanocytose, l'organisation des soins spécifiques drépanocytaires qui consiste en un suivi drépanocytaire avec prescription de mesures préventives et la prise en charge des complications de la maladie en hospitalisation courte, la communication pour le changement des comportements favorable ⁽¹⁰⁾. Dans le cadre des soins drépanocytaires spécifiques, les malades sont identifiés par un seul numéro d'enregistrement. Ce numéro d'identification est attribué après la confirmation du diagnostic de drépanocytose ainsi que la précision du phénotype drépanocytaire par la Chromatographie Liquide Haute Performance (HLPC), l'électrophorèse capillaire et/ou iso électrofocalisation. Il est proposé à tous les drépanocytaires enregistrés, d'adhérer à un programme de suivi régulier dont le rythme (entre 2 et 6 fois par an) est variable selon l'âge et la sévérité de la maladie et de se rendre au Centre chaque fois qu'ils sont en crise aigue inhabituelle ou non calmée par les antalgiques de classe II. Pour rendre les soins équitables, aucun malade ne paie de frais de soins avant

d'être soigné et les frais de suivi régulier sont payés selon un forfait en une ou plusieurs fois, à la convenance du malade et selon ses possibilités financières. A la fin de chaque consultation de suivi, le malade retourne chez lui avec un document de rendez-vous précisant le jour et l'heure du rendez-vous suivant. Les mesures prises systématiquement au cours du suivi drépanocytaire sont la pénicillinothérapie en deux prises orales par jour chez l'enfant de moins de 5 ans, l'administration séquentielle et orale d'acide folique soit 5mg par jour, dix jours par mois, la prophylaxie du paludisme par l'association sulfadoxine-pyriméthamine, l'administration des vaccins du Programme Elargie de Vaccination (PEV), du vaccin contre les méningocoques A et C (Méningo A + C®), du vaccin anti-pneumococcique (Pneumo 23®) et du vaccin contre la typhoïde (Typhim vi®), le dépistage des complications par un bilan annuel comportant un bilan d'organe (rénal, cardiaque, pulmonaire, oculaire, osseux, hépatique, Doppler Transcranien à la recherche de vasculopathie cérébrale chez l'enfant) et métabolique (incluant un bilan martial, une uricémie et un dosage des Lactate Déshydrogénase sérique (LDH)). Ces mesures ont fait l'objet d'une publication antérieure ⁽¹¹⁾. Tous les médicaments sont fournis sur place par la pharmacie du Centre, dans le cadre du forfait. Les vaccins dont le coût est inclus dans le forfait, sont également fournis par le Centre et administrés sur place par le personnel médical.

Il n'existe pas de programme de dépistage systématique de la drépanocytose à la naissance au Mali, mais le CRLD reçoit les demandes de dépistage pour les sujets de tout âge.

Dès la première consultation, un dossier médical est ouvert pour chaque malade relevant ses caractéristiques sociodémographiques, ses antécédents, les données de son examen clinique. Ce dossier contient également tous les événements relevés au cours du suivi drépanocytaire.

Les malades sont reçus pour soins au Centre, du lundi au vendredi de 7h30 à 16h et le samedi de 7h30 à 13h. En dehors de ces jours et créneaux horaires, les complications nécessitant une prise en charge en hospitalisation gérées par d'autres structures de santé de Bamako.

La mortalité a été relevée par constatation au Centre, en hospitalisation, ou enregistrée par téléphone auprès d'autres structures de santé ou des parents, à domicile. Les dates et causes de décès présumées ont été enregistrées quand elles étaient connues. Les patients qui ne sont pas rendus à leurs consultations programmées depuis un an ont été considérés comme perdus de vue durant cette analyse.

Gestion des données et analyses statistiques :

Les données analysées ont été recueillies à partir des dossiers des malades et saisies dans un logiciel Excel dans sa version 14.00 par deux techniciens différents et les enregistrements ont été vérifiés par un moniteur. Le taux de mortalité globale et la mortalité âge spécifique ainsi que les intervalles de confiance ont été calculés pour toute la cohorte (en 2014 et 2015). Les fréquences des causes présumées de décès ont été calculées. Les taux des décès ont été exprimés en nombre de décès pour 100 personnes /année et calculés au 31 décembre 2014 et 2015. La cohorte était de 5014 patients en 2014 et 6161 en 2015.

Le Logiciel SAS® version 9 a été utilisé pour analyser les données. Les fréquences des phénotypes drépanocytaire dans notre population a été calculé. Le temps de suivi est le temps écoulé entre l'inscription d'un patient au programme de suivi du Centre et son décès quel que soit la cause ou le constat d'une perte de vue. Le taux d'incidence de la mortalité dans la cohorte a été calculé en faisant le rapport du nombre de décès sur la personne-année (la personne-année est calculée en multipliant la somme des temps de suivi de toute la cohorte par le nombre de patients de la cohorte chaque année). Les taux d'incidence de mortalité de l'année 2014 et de l'année 2015 ainsi que ceux spécifiques des catégories d'âge ciblées ont été calculés pour apprécier les tendances. Les perdus ont été gérés classiquement en incluant dans le calcul du taux de mortalité que les moments où le patient a été vu au Centre.

RESULTATS

De 2010 à 2015, 6126 drépanocytaires répartis entre 3014 hommes et 3112 femmes ont été enregistrés (Fig1). Les phénotypes drépanocytaires prédominants étaient le phénotype SC qui représentait 47,1% et le phénotype SS qui concernait 41,7 % des malades. L'âge moyen est de $19,4 \pm 12,5$ avec des extrêmes de 1 et 76 ans.

Le nombre de perdus de vue globale de la cohorte était de 21 soit 0,34% dans la cohorte suivie. Les perdus de vue se répartissaient entre 6 (28,6%) pour la classe d'âge de 0-5 ans, 3 (14,3%) pour la classe d'âge de 6-15 ans et 12 (57,1%) pour les malades âgés de plus de 15 ans.

Le nombre de décès cumulés enregistrés dans cette cohorte était 62 de 2010 à 2014 et 81 en 2015. Les décès étaient observés dans 63,7% des cas chez des drépanocytaires SS à un âge moyen de $21,6 \pm 12,1$ ans et dans 23,5% des cas chez des drépanocytaires SC à un âge moyen de $33,1 \pm 16,1$ ans. Durant cette période 81 décès ont été enregistré au centre et en dehors du centre. Les dates et causes de décès ont été précisées pour 81 drépanocytaires (tableau

1&2). Les trois premières causes de décès étaient par ordre d'importance, le Syndrome Thoracique Aiguë (STA) (38,8%), l'anémie (33,9%) et l'infection (9,8%) (Tableau 3). La catégorie d'âge de plus de 15 ans a enregistré 82,8% des décès et le sexe féminin représentait 65,7% des décès. Le nombre de décès augmentait avec l'année (03 décès en 2010, 07 en 2013 et 11 en 2015). Le taux de mortalité était de 0,6 décès pour 100 personne-année en 2014. Nous avons constaté une réduction de ce taux de mortalité en 2015 jusqu'à atteindre 0,4 décès pour 100 personnes-année. La comparaison des mortalités observées en 2014 et 2015 montre une réduction de 12% soit 0,6 pour 100 personnes-année avec un intervalle de confiance (IC) : [0,4-0,7] en 2014 et 0,4 pour 100 personnes-année [IC : 0,3-0,5] en 2015. Cette réduction de mortalité a été observée dans toutes les tranches d'âge (Fig 1).

DISCUSSION

Peu de travaux rapportent la mortalité drépanocytaire au sein de cohortes de malades suivis régulièrement en Afrique subsaharienne. Dans cette étude, nous avons une répartition équitable des drépanocytaires entre le sexe masculin et féminin. L'âge adulte était majoritaire et cela est due à la non-opérationnalisation du dépistage néonatal au Mali. Les proportions de phénotype SS, SC et Sbeta sont comparable à ceux de la population générale. A propos d'une cohorte d'enfants drépanocytaires dépistés dès la naissance à Cotonou au Bénin, Rahimy et al. ont publié en 2009 une mortalité drépanocytaire inférieure à celle observée pour la population pédiatrique générale ⁽¹²⁾ dépistée à la naissance. Notre étude ne concerne pas sur une cohorte de drépanocytaires dépistés et suivis depuis la naissance, il a l'intérêt toutefois, de porter sur un des recrutements hospitaliers les plus importants qui inclue une forte proportion d'enfants drépanocytaires âgés de moins de 5 ans et dont le taux de perdus de vue est faible soit 0,3%.

On peut constater que le taux de mortalité observé pour cette cohorte de drépanocytaires tout âge confondu, est plus faible que celui rapporté par les équipes tanzaniennes en 2011, soit 1,9 pour 100 personnes/année dans un recrutement hospitalier de 1725 drépanocytaires et 7,3 pour 100 personnes/année parmi les 516 enfants de moins de 5 ans de cette cohorte ^(13,14) ou par Telfer al. en Angleterre en 2007, soit 0,15 pour 100 personnes/année, mais ne diffère pas de celui publié par Quinn et al aux USA en 2010 qui est de 0,6 pour 100 personnes/année ⁽¹⁵⁾.

Ces différences pourraient trouver leur explication dans des approches méthodologiques différentes. Un facteur

important à considérer pour comprendre nos résultats est la politique d'équité dans l'accès aux soins aux CRLD et l'organisation des soins qui permet le suivi préventif du malade ainsi que la prise en charge des complications sans paiement préalable des frais de prestations ; la gestion des complications aiguës (6j/7). Cette approche de couverture universelle en santé n'est pas rapportée dans les travaux publiés.

Les décès ont été constatés dans notre population de drépanocytaires à un âge moyen de 24,9 ans. Cet âge moyen est plus bas pour les drépanocytaires SS que pour les SC. Les données autoptiques de 52 drépanocytaires publiées par Ogun et al. au Nigéria en 2014, rapportent un âge plus bas, soit 21,3 ans avec une distribution phénotypique similaire ⁽¹⁶⁾. Il est possible que ce profil de distribution reflète la meilleure tolérance de la forme SC du fait de complications moins fréquentes, notamment les complications anémiques ; dans notre cohorte, l'anémie occupe la deuxième place après le STA. Il est intéressant de relever que la plupart des études qui rapportent une réduction de la mortalité drépanocytaire sont des études portant sur des cohortes de drépanocytaires dépistés dès la naissance et pour lesquels, toute une organisation des soins basée sur des mesures préventives a été mise en place tôt dans leur vie. Notre travail concerne une cohorte de drépanocytaires qui pour l'essentiel, n'ont pas été dépistés à la naissance, mais il démontre clairement l'intérêt de l'organisation des soins drépanocytaires basée sur une médecine préventive dans l'équité. On peut donc conclure qu'un accès équitable à des soins drépanocytaires organisés, améliore incontestablement la survie du drépanocytaire. Ce travail appelle par conséquent l'engagement dans une politique de couverture universelle en santé pour le drépanocytaire et le développement de capacités pour assurer une médecine préventive et la prise en charge efficace des complications drépanocytaires.

L'enregistrement des causes de décès fait apparaître la prédominance du STA suivi de l'anémie, des infections et de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) qui réunis, représentent plus de 90% des étiologies.

Nos résultats montrent qu'un centre dédié uniquement à la prise en charge des drépanocytaires réduit considérablement l'incidence des décès dans cette population. Cette réduction se rapproche de celle des pays développés et nous recommandons la multiplication de ces centres pour améliorer l'espérance de vie des drépanocytaires en Afrique.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude montrent que la réduction de la mortalité drépanocytaire est

possible dans les pays d'Afrique subsaharienne dès lors que les soins spécifiques drépanocytaires sont organisés dans l'équité.

Financements

Ce travail a été soutenu partiellement par la subvention U01 SPARCO (MALI) (U01HL157007) des Instituts Nationaux de santé des États-Unis (NHLBI/NIH) et le budget national du Mali. Nous remercions également le consortium « SickleinAfrica ». Nous tenons à remercier tous les participants à l'étude du Centre de Drépanocytose du Mali (CRLD). Nous remercions également l'équipe de l'Université des Sciences, Techniques, Technologies de Bamako (USTTB), et du Centre International d'Excellence en Recherche (ICER-Mali) pour leur soutien et une précieuse assistance scientifique et technique au cours de l'étude.

REFERENCES

1. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med.* 2010;10(7):e1001484.
2. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet (London, England).* 2013;381(9861):142-51.
3. Rogers DW, Clark JM, Cupidor L, Ramlal AM, Spake BR, Serjeant GR. Early deaths in jamaican children with sickle cell disease. *BMJ* 1978;1:1515-6
4. Leikin SJ, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 84(3):500-8 PMID: 2671914.
5. Serjeant GR. Mortality from sickle cell disease in Africa. *BMJ* 2005;330:432-3
6. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44
7. Vichinsky EP. Comprehensive care in sickle cell disease: its impact on morbidity and mortality. *Semin Hematol* 1991;28(3):220-6
8. Lee A, Thomas P, Gupidore L, Serjeant B, Serjeant G. improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995;311(7020):1600-590
9. Lughetti L, Bigi E, Venturelli D. Novel insights in management of sickle cell disease in children. *WJCP* 2016;5(1):2-34
10. Diallo DA. The Research Center and the Fight Against Sickle Cell Anemia of Bamako : an example of a North-South public private partnership. *Bull Acad Natl Med.* 2013;197(6):1221-3.
11. Diallo DA. La drépanocytose en Afrique : problématique, stratégies pour une amélioration de la survie et de la qualité de vie

du drépanocytaire. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. 2008 Oct 1;192(7):1361-73.

12. Rahimy MC, Gangbo A, Ahouignan G, Alihonou E. Newborn screening for sickle cell disease in the Republic of Benin. *J Clin Pathol* 2009;62(1):46-8

13. Makani J, Cox SE, Soka D, Komba AN, Oruo J, Mwamtemi H, et al. Mortality in sickle cell anemia in Africa: a prospective cohort study in Tanzania. *Plos One*. 2011;6(2):e14699.

14. Makani J, Soka D, Rwezoula S, Krag M, Mghamba J, Ramaiya K, et al. Health policy for sickle cell disease in Africa: experience from Tanzania on interventions to reduce under-five mortality. *Trop Med & Intern Health*. 2015;20(2):184-7.

15. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologic* 2007;92(7):905-12

16. Ogun GO, Ebili H, Kotila TR. Autopsy findings and pattern of mortality in Nigerian sickle cell disease patients. *Pan African Medical Journal*. 2014;18:30 doi:10.11604/pamj.2014.18.30.4043.

Tableau I : Taux de mortalité pour l'année 2014

Tranche d'âge	Nombre de patients de la cohorte	Nombre de décès	Taux de mortalité (pour 100 personnes-années)
≤ 5 ans	558	2	0,27 (0,05 – 0,9)
6 -15 ans	1432	13	0,49 (0,27 – 0,82)
≥ 16 ans	3048	47	0,64 (0,47 – 0,84)
Total	5038	62	0,61 (0,47 – 0,77)

Tableau II : Taux de mortalité pour l'année 2015

Tranche d'âge	Nombre de patients de la cohorte	Nombre de décès	Taux de mortalité (pour 100 personnes-années)
≤ 5 ans	517	2	0,17 (0,03 – 0,59)
6 -15 ans	1873	17	0,27 (0,16 – 0,43)
≥ 16 ans	3736	62	0,46 (0,35 – 0,58)
Total	6126	81	0,39 (0,31 – 0,48)

Tableau III : Cause des décès dans la cohorte

Causes de décès	Nombre de patient	Pourcentage
Syndrome thoracique aiguë (STA)	35	38,8
Anémie Sévère	22	33,9
Infection	8	9,8
Accident vasculaire cérébral (AVC)	6	9,7
Accident de la voie publique	2	3,2
Crise vaso-occlusive (CVO)	1	1,6
Hépatite Fulminante	1	1,6
Insuffisance rénale	1	1,6
Paludisme	1	1,6
Péritonite	1	1,6
Séquestration splénique	1	1,6
VIH/SIDA	1	1,6
Cholécystite	1	1,6
Total	81	100

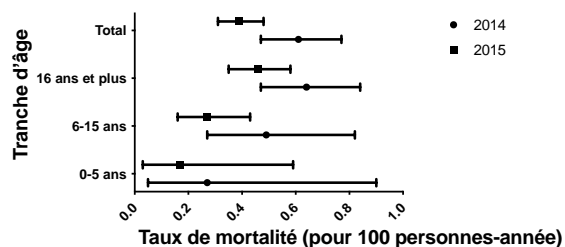


Fig.1 : Taux de mortalité et intervalles de confiance pour chaque catégorie d'âge et le nombre total de patients pour 2014 et 2015.

Financements : Ce travail a été soutenu partiellement par la subvention U01 SPARCO (MALI) (U01HL157007) des Instituts Nationaux de santé des États-Unis (NHLBI/NIH) et le budget national du Mali. Nous remercions également le consortium « SickleinAfrica ». Nous tenons à remercier tous les participants à l'étude du Centre de Drépanocytose du Mali (CRLD). Nous remercions également l'équipe de l'Université des Sciences, Techniques, Technologies de Bamako (USTTB), et du Centre International d'Excellence en Recherche (ICER-Mali) pour leur soutien et une précieuse assistance scientifique et technique au cours de l'étude.