



**HAL**  
open science

**Population drépanocytaire adulte suivie dans un centre  
de référence des maladies du globule rouge : étude  
transversale descriptive 2017 – 2018 – CHU La Timone  
Marseille**

Benoit Meunier

► **To cite this version:**

Benoit Meunier. Population drépanocytaire adulte suivie dans un centre de référence des maladies du globule rouge : étude transversale descriptive 2017 – 2018 – CHU La Timone Marseille. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02171854

**HAL Id: dumas-02171854**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171854v1>**

Submitted on 3 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**POPULATION DREPANOCYTAIRE ADULTE SUIVIE DANS UN  
CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES DU  
GLOBULE ROUGE : ETUDE TRANSVERSALE DESCRIPTIVE  
2017-2018 TIMONE MARSEILLE**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 12 Avril 2019**

**Par Monsieur Benoit MEUNIER**

**Né le 17 avril 1989 à Montpellier (34)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE INTERNE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur DURAND Jean-Marc</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) EBBO Mikaël</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur BERNIT Emmanuelle</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Docteur LOKO Gylna</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Professeur BADENS Catherine</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales** : Patrick DESSI  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Assesseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016



**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)



### **Aux membres du jury**

**Monsieur le Professeur Harlé**, cher maître. C'est un immense honneur de vous avoir comme Président du jury. Vous êtes un modèle de bienveillance et d'humanité.

**Monsieur le Professeur Durand**, cher maître. C'est comme stagiaire de P1 au « 4<sup>ème</sup> Est » de la Conception en 2007 que j'ai porté pour la première fois la blouse blanche. Je suis revenu auprès de vous en tant qu'externe, puis interne. Je ne crois pas particulièrement au destin, mais quand même... Je vous admire pour votre sens du détail. Vous êtes l'incarnation de ce qu'un interniste doit être.

**Monsieur le Docteur Ebbo**, Mikaël, toi aussi je t'ai rencontré pendant mon externat, tu m'avais eu l'air tellement intelligent le jour où tu m'avais expliqué (schéma à l'appui !) la différence entre des ACAN et des ANCA... Heureusement j'ai progressé et heureusement toi tu es bien plus brillant qu'une mystérieuse anagramme immunologique. Pour ton savoir et ta bonne humeur, merci.

**Madame le Professeur Badens**, je ne vous connais pas personnellement, mais je vous remercie chaleureusement de siéger dans ce jury. Il est bon se faire juger par ses pairs, il est aussi intéressant de se faire juger par une universitaire issue d'une autre filière. Que la pharmacie soit honorée à travers vous.

**Madame le Docteur Bernit**, Emmanuelle, tu es un médecin incroyable : polyvalente, ouverte et passionnée, tu m'as transmis ta flamme pour la drépanocytose. Tu es un modèle, ma *maman* médicale et je te respecte profondément. Merci d'avoir accepté, dans l'urgence, de diriger mon travail de thèse. J'espère ne pas t'avoir déçu.

**Madame le Docteur Loko**, Gylna, notre rencontre restera un des moments les plus inspirants de mon internat. Venir en Martinique « faire de la drépanocytose » pendant 6 mois ont conforté mon idée de ce qu'est la communauté des *drépanocytologues* et mon envie d'y prendre toute ma part. Tu te bats tous les jours pour tes patients, et je peux dire qu'ils te vouent un culte rarement vu. Tu as accepté de venir jusqu'à Marseille pour faire partie du jury de ce travail, je t'en remercie, du fond du cœur.

A tous : ce jury est mixte et paritaire, j'en suis fier.

**Aux personnes qui m'ont éclairé par leur savoir et qui ont fourni des données pour ce travail**

Professeur Catherine Badens, du laboratoire de génétique de la Timone, pour le typage génétique des hémoglobines.

Docteur Christine Clappasson, Docteur Isabelle Dettori et Docteur Laurine Laget de l'Établissement Français du Sang pour les données et votre éclairage sur l'alloimmunisation.

Docteur Anderson Loundou, Docteur Karine Baumstark, Docteur Ilyes Hamouda (+++) et Mlle Naila Malti du laboratoire de Santé Publique de la faculté de médecine, pour votre aide précieuse dans l'analyse statistique des données et vos conseils méthodologiques.

Docteur Vanessa Nivagionni du laboratoire d'hématologie de la Timone pour les données sur les corps de Jolly.

Docteur David Braunstein pour les données du PMSI.

**Aux personnes drépanocytaires**

**A ma famille**

**A mes amis, co-internes et collègues rencontrés pendant mon internat**

[Version courte]

- I. Introduction - p.4**
  
- II. Matériels et méthodes - p.6**
  - 1. Méthodologie**
  - 2. Saisie et analyse des données**
  - 3. Recueil de données**
    - a. Paramètres épidémiologiques
    - b. Paramètres biologiques
    - c. Sérologies virales
    - d. Dossier transfusionnel
    - e. Données cliniques et complications de la drépanocytose
    - f. Atteinte rénale
    - g. Antécédents autres et comorbidités
    - h. Obstétrique et reproduction
    - i. Médicaments
    - j. Hospitalisations
    - k. Examens complémentaires
  
- III. Résultats - p.12**
  - A. Description de la population**
    - 1. Épidémiologie**
    - 2. Origine géographique**
    - 3. Types d'hémoglobines**
      - a. Mutations des chaînes Bêta
      - b. Mutations des chaînes Alpha (trait alpha-thalassémique)
    - 4. Atteintes d'organe et complications**
    - 5. Comorbidités**
    - 6. Couverture vaccinale**
    - 7. Immunisations virales**
    - 8. Examens complémentaires**
    - 9. Antécédents transfusionnels**
    - 10. Ostéonécroses**
    - 11. Traitements**
    - 12. Paramètres biologiques d'intérêt**
    - 13. Résultats biologiques**
    - 14. Atteinte rénale**
    - 15. Néo-arrivants depuis 2013**
  - B. Analyses comparatives**
    - 1. Atteintes d'organes et complications**
    - 2. Nombre d'organes atteints**
    - 3. Transfusions**
    - 4. Paramètres biologiques**
      - a. Volume globulaire moyen (VGM)
      - b. Taux de Lactate déshydrogénase (LDH)
      - c. Ferritinémie
    - 5. Comparaisons selon le score de gravité (modérée ou sévère)**
      - a. Selon le type d'hémoglobine
      - b. Selon les hospitalisations

- c. Selon les paramètres biologiques :
- 6. Comparaison selon la prise en charge pédiatrique**
- 7. Comparaison selon l'âge**

#### **IV. Discussion - p.30**

- 1. Épidémiologie**
- 2. Origine géographique**
- 3. Types d'hémoglobines**
  - a. Chaines Bêta
  - b. Chaines Alpha
- 4. Atteintes d'organe**
  - a. Syndrome thoracique aigu
  - b. Cholécystectomie
  - c. Rétinopathie
  - d. Priapisme
  - e. Hémochromatose
  - f. Ostéonécroses aseptiques (ONA)
  - g. Cardiopathie
  - h. Splénectomie
  - i. Syndrome d'hyperviscosité
  - j. Atteinte neurologique centrale
  - k. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
  - l. Atteinte rénale
  - m. Ulcère cutané
- 5. Comorbidités**
  - a. Tabac
  - b. Hypertension artérielle (HTA)
  - c. Diabète
  - d. Trouble psychiatrique
  - e. Néoplasies
- 6. Couverture vaccinale**
- 7. Transfusion**
- 8. Alloimmunisation**
- 9. Traitements**
  - a. Hydroxyurée
  - b. Érythraphérèse
  - c. Saignée
- 10. Paramètres biologiques d'intérêt**
  - a. Vitamine D
  - b. Parvovirus
  - c. Auto-immunité
  - d. Carence en folates
  - e. Déficit en G6PD
- 11. Résultats biologiques**
  - a. LDH
  - b. Bicarbonates
  - c. Hémoglobine
- 12. Population de plus de 45 ans**
- 13. Données d'hospitalisation**

- 14. Score de gravité**
- 15. Éducation thérapeutique**
- 16. Apports de l'étude**
- 17. Limites**

**V. Conclusion - p.44**

Références bibliographiques - p.45

Annexes - p.50

## I. Introduction

La drépanocytose, aussi appelée anémie falciforme, est une maladie génétique du globule rouge. Elle est la maladie génétique la plus fréquente dans la population générale. Au niveau mondial, on estimait en 2010 à 312 000 le nombre de naissances d'enfants porteurs d'une hémoglobine S/S.(1) En France en 2010, 382 nouveaux cas de drépanocytose ont été diagnostiqués (310 en métropole et 72 en Outre-mer)(2), et en 2018 on estime à 22 000 le nombre de personnes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur.(3) Elle est la conséquence de différentes mutations de la chaîne bêta ( $\beta$ ) de l'hémoglobine. Quand les deux allèles du gène codant pour la chaîne bêta de l'hémoglobine (chromosome 11) sont atteints, le patient présente un syndrome drépanocytaire majeur, dont l'expression clinique et biologique varie en fonction du type de mutation. Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont l'hémoglobine S puis l'hémoglobine C, dont les origines phylogénétiques diffèrent. La forme la plus fréquente est homozygote : S/S. Les formes hétérozygotes sont la drépanocytose composite S/C, et les formes associées à un gène bêta-thalassémique, entraînant un syndrome drépanocytaire majeur composite appelé Thalasso-drépanocytose. On distingue les formes S/Bêta°Thalassémie (S/ $\beta^\circ$ ), où le déficit en chaîne bêta est complet et les formes S/Bêta+Thalassémie (S/ $\beta^+$ ), où le déficit en chaîne bêta est partiel. Classiquement on associe les formes S/S et S/ $\beta^\circ$  et les formes S/C et S/ $\beta^+$  pour leurs similarités cliniques et biologiques. On connaît d'autre part des mutations plus rares : O-Arab, D-Punjab ou S-Antille.

En condition d'hypoxie, les molécules d'hémoglobine S se polymérisent et déforment le globule rouge qui prend une forme de faucille. Cela entraîne une occlusion des capillaires sanguins et une réaction inflammatoire locale. Ce phénomène d'occlusion aigu, appelé crise vaso-occlusive (CVO) se manifeste par des douleurs très intenses et touche en premier lieu le squelette, mais aussi le poumon, le foie, la rate... L'atteinte pulmonaire aiguë, ou syndrome thoracique aigu est une atteinte grave, qui entraîne une aggravation de l'hypoxémie et donc du phénomène vaso-occlusif, et peut nécessiter une prise en charge en réanimation et conduire au décès du patient.

A bas bruit et de façon chronique, ce phénomène de vaso-occlusion cause une dysfonction endothéliale et une vasculopathie des organes cibles : cerveau, rein, rétine, squelette, foie, rate, peau, cœur, poumons. La prévention est la pierre angulaire de la prise en charge et du suivi au long cours du patient drépanocytaire afin d'éviter la survenue d'insuffisances d'organe.

Les patients drépanocytaires sont par ailleurs en majorité aspléniques. En effet, soit ils ont été splénectomisés, souvent dans l'enfance, en conséquence d'épisodes de séquestration splénique répétés ou pour arrêter le phénomène d'hypersplénisme aggravant l'anémie ; soit leur rate devient atrophique suite à la répétition d'infarctus spléniques. Ainsi ils sont plus vulnérables aux infections bactériennes à germes encapsulés, dont la prévention par la vaccination est fondamentale (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

L'espérance de vie du patient drépanocytaire est en constante augmentation depuis les années 70 et tend aujourd'hui dans les pays occidentaux à se rapprocher de celle de la population générale. Cette progression tient à une meilleure connaissance de la maladie et une meilleure prise en charge des patients. L'acte fondateur a été l'instauration de l'antibioprophylaxie systématique dans l'enfance.

La prise en charge des patients repose sur 3 piliers principaux :

- La gestion de la CVO aigue, qui peut parfois conduire au décès : hydratation, oxygénothérapie, antalgie, antibiothérapie, transfusion, prise en charge réanimatoire.
- La prévention de la survenue des complications aiguës et chroniques : éducation thérapeutique, hydratation abondante, traitement médicamenteux par hydroxyurée (ou hydroxycarbamide), prise en charge transfusionnelle (transfusion simple ou érythraphère), saignées (dans le cas de la drépanocytose S/C ou S/β+).
- Le dépistage et la prise en charge des complications chroniques d'organe : examens complémentaires biologiques, radiologiques et fonctionnels répétés ; traitement précoce des complications au stade infra-clinique.

Les traitements transfusionnels, transfusions simples et échanges érythrocytaires (manuels ou automatisés sur machine d'aphérèse) sont un élément majeur de la prise en charge mais comportent des risques. Les transfusions chroniques sont pourvoyeuses d'hémochromatose secondaire, et il existe un risque d'allo-immunisation. Cela peut entraîner des hémolyses immédiates en cas d'incompatibilité sanguine, mais aussi un phénomène plus grave d'hémolyse post transfusionnelle retardée, dont le mécanisme physiopathologique reste aujourd'hui mal connu, et dont la survenue contre-indique la réalisation de nouvelles transfusions.

Le vieillissement de la population drépanocytaire est encore mal connu, puisque nous suivons actuellement la première génération dont la plupart des personnes malades peut espérer atteindre une espérance de vie comparable à celle de la population générale.

Le service de médecine interne du CHU de la Timone est Centre de Référence des Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres Pathologies Rares du Globule Rouge et de l'Érythroïèse de Marseille, conjointement avec le service d'hémo-pédiatrie de la Timone.

L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux de la population des patients drépanocytaires suivis dans ce service. Nous étudierons leurs caractéristiques épidémiologiques, leurs antécédents, leurs complications, leurs traitements et leur suivi. Nous comparerons les sous-groupes de syndromes drépanocytaires majeurs. Nous nous intéresserons à la gravité des patients en fonction de leur âge, de leur prise en charge pédiatrique et de leurs paramètres biologiques.

## **II. Matériels et méthodes**

### **1. Méthodologie**

Type d'étude : il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle descriptive rétrospective monocentrique.

Population : Les dossiers des patients drépanocytaires suivis régulièrement au sein du service de médecine interne du CHU de la Timone ont été étudiés.

Période de l'étude : années 2017 et 2018.

Critères d'inclusion : Les patients ayant été vus en consultation ou en hospitalisation depuis 2006 dans notre centre ont été inclus.

Critères d'exclusion : les patients décédés et les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétique avec succès, et donc n'étant plus drépanocytaire, ont été exclus.

Les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et de suivi des patients drépanocytaires suivis dans le service ont été colligées de manière rétrospective. Les patients ont été inclus à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Le diagnostic de drépanocytose était codé selon la CIM10 par un code commençant par D57.

Les patients non vus en consultation ou hospitalisation en 2017 ou 2018 ont été répartis en 3 catégories : les perdus de vue, les patients connus pour être maintenant suivis dans un autre centre, et les patients non perdus de vue mais dont le suivi n'incluait pas de consultation pendant les années 2017 et 2018. Pour les patients dont nous n'avions pas de données récentes (2017 ou 2018), seules les données définitives (par exemple : cholécystectomie, immunisation contre le Parvovirus) ont été notées.

L'étude a été enregistrée auprès de la Direction des Services Numériques (DNS) de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) selon la procédure légale prévue par le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

### **2. Saisie et analyse des données**

La saisie des données à partir des dossiers des patients a été faite sur Excel et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS.

- Analyse descriptive :

L'analyse descriptive des variables a été faite par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion :

- Moyenne ( $m$ ), médiane ( $me$ ), min, max, 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile, variance ( $\sigma^2$ ), écart type ( $\sigma$ ) et détermination des intervalles de confiance (IC95%) autour de la moyenne pour les variables quantitatives.
- Détermination des fréquences pour les variables qualitatives.



- Analyse uni-variée :

Elle a été utilisée pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes, ou encore entre une variable dépendante (à expliquer) et d'autres variables indépendantes (explicatives).

Les tests utilisés sont : le test  $X^2$  d'indépendance ou d'homogénéité, le test exact de FISHER, avec la détermination des seuils de signification à 0,05.

Le test t de Student pour deux groupes indépendants et l'analyse de la variance (ANOVA) basée sur le test F de SNEDECOR pour plusieurs groupes indépendants ont été utilisés pour la comparaison des variables continues.

La comparaison des variables discontinues entre groupes à petit effectifs a été effectuée par les tests non paramétriques, le test de Wilcoxon-Mann-Whitney et Kruskal-Wallis pour la recherche d'association statistiques entre deux ou plusieurs groupes.

Les tests de la pente (régression linéaire) et de corrélation de Pearson ont été utilisés pour estimer la relation entre deux variables quantitatives.

Une relation est considérée comme significative si le p-value est  $< 0,05$ .

Des tableaux croisés 2 x 2 à double contingence ont été établis pour le calcul des Odds Ratio (OR) comme facteur d'association épidémiologique et l'établissement des intervalles de confiance autour du risque : un OR égal à 1 compris dans l'intervalle faisant exclure le facteur étudié comme facteur de risque puisque le risque étant considéré comme non significatif.

L'analyse statistique a été réalisée en collaboration avec le Laboratoire de Santé publique de la Faculté de sciences médicales et paramédicales de Marseille (Aix-Marseille Université) dirigé par les Professeurs Auquier et Sambuc.

### **3. Recueil de données**

#### **a. Paramètres épidémiologiques**

- Origine géographique : l'origine géographique du patient, soit par son lieu de naissance, soit par l'origine de ses parents a été notée. Nous avons défini neuf zones géographiques : Europe du sud, Europe de l'Est, Afrique du Nord, Afrique de l'Ouest, Proche et Moyen Orient, Comores (incluant le département français de Mayotte), Caraïbe et Amériques, Madagascar. Ces données « ethniques » ont pour objet d'étudier l'origine géographique des différents types d'hémoglobines drépanocytaires, ainsi que des mutations de la chaîne alpha de l'hémoglobine.
- Année d'arrivée en France : l'année d'arrivée en France a été relevée. Cette donnée a pour but de différencier les patients pris en charge en France à l'âge adulte de ceux pris en charge dès la naissance en pédiatrie afin de pouvoir les comparer en termes de gravité de la maladie et de survenue de complications.

#### **b. Paramètres biologiques**

- Type d'hémoglobine : les patients ont été différenciés selon le type de syndrome drépanocytaire majeur : S/S, S/C, S/ $\beta^0$ , S/ $\beta^+$ . Ces informations ont été obtenues grâce à l'électrophorèse de l'hémoglobine et/ou du génotypage des chaînes bêta de

l'hémoglobine. Nous avons classé deux patients HbSO-Arab avec les patients HbSS en raison de leurs similarités biologiques et cliniques.(4)

- Type de chaîne alpha : l'absence ou la présence ainsi que le nombre de chaînes mutées (délétion alpha-3.7) des chaînes alpha de l'hémoglobine ont été notés. Ces données ont été fournies par le laboratoire de génétique moléculaire de l'hôpital de la Timone (AP-HM) (Professeur Catherine Badens).
- Taux d'hémoglobine de base : taux d'hémoglobine basal du patient, défini à distance d'au moins 6 semaines d'un événement aigu (CVO, infection, etc.), et hors traitement par hydroxyurée (HU) ou transfusionnel.
- Pourcentage d'hémoglobine fœtale de base : pourcentage basal d'hémoglobine fœtale, c'est-à-dire au taux d'hémoglobine de base du patient, sans traitement par HU ni traitement transfusionnel récent (moins de 6 semaines).
- L'ensemble des autres paramètres biologiques qui ont été relevés sont les dernières valeurs disponibles, à distance d'au moins 6 semaines d'un événement aigu, quelle que soit la prise en charge actuelle du patient. Ainsi ont été relevés : taux d'hémoglobine (Hb), volume globulaire moyen (VGM), taux d'hémoglobine fœtale (HbF), taux de réticulocytes, taux de lymphocytes, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine, taux de bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ), taux de lactate deshydrogénase (LDH), créatininémie, transaminases (ASAT et ALAT), gamma-glutamyl transférase (GGT), phosphatase alcaline (PAL), bilirubinémie totale et libre, taux de prothrombine (TP), protéinurie des 24h estimée sur échantillon (estimée par le rapport protéinurie / créatininurie en gramme / gramme).
- Corps de Jolly : dont la positivité marque un asplénisme, fonctionnel ou chirurgical.
- Déficit en G6PD : facteur confondant d'hémolyse dont la fréquence serait supérieure chez les patients drépanocytaires par rapport à la population générale.
- Vitamine D : insuffisance ou carence, définie selon les normes du laboratoire par un taux inférieur à 75 nmol/L.
- Hématurie microscopique : concentration d'hématies dans les urines supérieure à  $10/\text{mm}^3$  en l'absence d'infection.

#### **4. Sérologies virales**

Le statut immunitaire vis-à-vis du Parvovirus, du VHB, du VHC et du VIH a été noté :

- Le Parvovirus est pourvoyeur d'érythroblastopénie et peut ainsi transitoirement aggraver l'anémie chez le patient drépanocytaire.
- Le VHB, le VHC et le VIH sont les virus classiquement associés aux complications transfusionnelles et ont également des prévalences élevées dans les populations venant de pays de bas niveau d'hygiène.
- Pour le VHB ont été différenciés : vacciné, non immunisé, guéri et infection chronique.
- Pour le VHC ont été différenciés : non immunisé, guéri, actif, chronique non détectable en PCR (charge virale indétectable).
- Pour le VIH : séropositif / séronégatif.

#### **5. Dossier transfusionnel**

- Antécédent d'allo-immunisation : a été considéré comme allo-immunisé tout patient présentant ou ayant présenté une recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) positive, ou

ayant présenté dans ses antécédents un épisode d'hémolyse post transfusionnelle immédiate ou retardée.

- L'Établissement Français du Sang (EFS) de Marseille a fourni le type d'allo-immunisation pour chaque patient, c'est-à-dire l'antigène contre lequel était dirigé le ou les RAI dépisté(s).
- L'EFS a également fourni le nombre de CGR transfusés fournis par l'EFS Baille, par patient, entre 2010 et 2018.
- Un antécédent de transfusion à l'étranger a été noté.
- La prise en charge en programme d'échange transfusionnel chronique par érythraphérèse a été notée. Un échange transfusionnel réalisé en urgence n'était pas considéré comme un programme d'érythraphérèse.

## **6. Données cliniques et complications de la drépanocytose**

- Antécédents chirurgicaux : splénectomie, cholécystectomie.
- Ulcères cutanés : présence actuelle ou passée d'ulcère(s) cutané(s).
- Rétinopathie drépanocytaire : antécédent de rétinopathie drépanocytaire, quelle qu'elle soit sans distinction d'activité ni de stadification.
- Ostéonécroses : ostéonécroses des têtes humérales et/ou fémorales, caractère unilatéral ou bilatéral, présence éventuelle d'un traitement chirurgical par prothèse articulaire (unilatéral ou bilatéral).
- Vasculopathie cérébrale : augmentation de la vélocité sanguine en Doppler artériel, présence d'un ou plusieurs anévrysmes cérébraux ou malformation artério-veineuse : Moya Moya. Un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) était codé séparément.
- Les antécédents de complications et événements suivants ont été notés : Syndrome thoracique aigu (STA), hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), priapisme, ostéomyélite, séquestration splénique aigüe, séquestration hépatique aigüe, nécrose médullaire (moelle osseuse), dactylite, hypoacousie.
- Hémochromatose : actuelle ou passée.
- Syndrome d'hyperviscosité : céphalée, acouphène, vertige. Chaque paramètre était relevé indépendamment.
- Paramètres pulmonaires : recueillis à partir des données des Épreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) : syndrome obstructif, syndrome restrictif, TLCO.
- Infections : antécédent d'infection sévère, c'est-à-dire ayant nécessité une prise en charge en hospitalisation.
- Antécédents infectieux notables : tuberculose, syphilis, infection profonde, infection de voie veineuse centrale et « autre ». Les infections virales par VHB, VHC et VIH étaient relevées à part, avec le statut sérologique.
- Cardiopathie : anomalie cardiaque en lien avec la drépanocytose, dernière fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

## **7. Atteinte rénale**

- Présence d'une néphropathie, associée ou non à une insuffisance rénale chronique.
- Créatininémie et calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule CKD-EPI, nous permettant de classer les patients selon le stade d'insuffisance

rénale chronique. Nous avons classé les patients présentant un DFG estimé supérieur à 130 mL/min comme présentant une hyperfiltration.

- Hématurie microscopique et protéinurie.

## **8. Antécédents autres et comorbidités**

- Auto-immunité : présence d'une maladie auto-immune associée, présence d'une auto-immunité biologique (présence d'anticorps anti-nucléaires positifs) sans maladie auto-immune clinique.
- Hypertension artérielle, cancer (solide ou hématologique), diabète, trouble psychiatrique.
- Antécédent de thrombose : les thromboses artérielles sont différenciées : infarctus du myocarde (IDM), AVC ischémique, ischémie aigüe de membre et « autre ». Les thromboses veineuses sont différenciées : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombophlébite cérébrale, thromboses veineuses multiples.
- Coagulopathie : présence d'un Syndrome des anti-phospholipides (SAPL) ou « autre ».
- Tabagisme : considéré comme présent si actif ou sevré depuis moins de 3 ans.
- Consommation chronique d'alcool ou de cannabis.

## **9. Obstétrique et reproduction**

- Pour les femmes, la parité a été notée.
- L'antécédent d'infertilité, c'est-à-dire l'impossibilité d'avoir un enfant ou le recours à une méthode de procréation médicalement assistée (PMA) a été notée.

## **10. Médicaments**

- Hydroxyurée : prise d'un traitement par HU (SIKLOS® ou HYDREA®) en différenciant une prise actuelle d'une prise arrêtée. Nous avons codé comme « sous-dosée » une posologie inférieure à 15 mg/kg. Nous avons différencié les raisons de l'arrêt du traitement : myélotoxicité, survenue d'un ulcère cutané, choix du patient et autre.
- Prise actuelle ou passée de traitements chélateurs du fer : déférasirox (EXJADE®), déféripone (FERRIPROX®) et déféroxamine (DESFERAL®).
- Prise actuelle d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en différenciant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans.
- Prise d'un traitement anticoagulant, antiagrégant plaquettaire.
- Traitement par érythropoïétine (EPO).
- Présence d'une addiction médicamenteuse : opiacés (paliers 3), tramadol et codéine (paliers 2), Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA)

## **11. Hospitalisations**

- Le Département d'Information Médicale (DIM) a fourni les données concernant le nombre de séjour en hospitalisation et le nombre de jours total d'hospitalisation de

l'année 2017. Au moment du recueil de données les données pour 2018 n'avaient pas été traitées et n'ont pas pu être fournies.

- Un antécédent de prise en charge en réanimation a été noté.
- La réalisation de saignées chroniques itératives, réalisées en hôpital de jour, a été notée.

## 12. Examens complémentaires

Nous avons relevé les dates des derniers examens complémentaires des patients afin d'évaluer leur taux de réalisation :

- Échocardiographie trans-thoracique (ETT), fond d'œil, audiogramme : la réalisation de ces examens a été notée s'ils avaient été effectués en 2017 ou 2018.
- IRM cérébrale : il a été considéré que le patient était à jour de son IRM cérébrale s'il en avait eu au moins une quelle qu'en soit l'année si celle-ci était normale (à l'âge adulte). S'il y avait une anomalie IRM, nous avons considéré comme à jour un patient qui aurait eu une IRM en 2017 ou 2018.
- EFR : il a été considéré que le patient était à jour de son EFR s'il en avait eu au moins une quelle qu'en soit l'année si celle-ci était normale (à l'âge adulte). S'il y avait une anomalie EFR, nous avons considéré comme à jour un patient qui aurait eu une EFR en 2017 ou 2018.
- IRM hépatique et cardiaque : nous avons considéré que le patient était à jour si l'IRM datait de moins de deux ans, à condition que le patient soit connu pour une hémochromatose post transfusionnelle. En l'absence d'hémochromatose, nous n'avons pas considéré ces examens comme utiles.
- Fond d'œil : nous avons noté la réalisation du fond d'œil s'il avait été réalisé en 2017 ou 2018.

Le score de gravité est défini de la manière suivante, selon celui utilisé par *Elmariah et al.* (5):

- Modérée : 1 organe atteint
- Sévère : 2 organes atteints ou plus

Les organes prise en compte sont : poumon (STA ou HTAP), rétine, peau (ulcère), ostéonécrose aseptique, vasculopathie cérébrale.

La participation au programme d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) proposé par le service a été rapportée.

### **III. Résultats**

212 patients drépanocytaires ayant consulté dans le service depuis 2006 ont été identifiés.

11 patients décédés et 3 patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques ont été exclus.

44 patients ne présentent pas de données postérieures à 2016 : 19 sont perdus de vue, 18 sont actuellement suivis dans un autre centre et 7 sont suivis à une fréquence inférieure à 2 ans.

Au total, les données disponibles pour 197 patients, et les données disponibles en 2017 ou 2018 pour 154 patients ont été analysées.

#### **A. Description de la population**

##### **1. Épidémiologie**

Notre population est composée de 197 patients : 110 femmes (55,8%) et 87 hommes (44,2%) soit un ratio homme/femme à 0,79.

L'âge moyen au 31 décembre 2018 est de 34,74 ans, l'âge médian de 34 ans, avec des âges extrêmes allant de 16 à 61 ans.

34,7% des patients ont été pris en charge et suivis en France dans un service de pédiatrie dans leur enfance.

28 patients présentent une personne drépanocytaire dans leur fratrie (vivante ou décédée).

23 patients (15%) participent au programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) proposé par le service.

##### **2. Origine géographique**

Cette information a été recueillies pour 135 (68,5%) des 197 patients :

- 63 (46,7%) sont originaires d'Afrique de l'Ouest
- 42 (31,1%) sont originaires d'Afrique du Nord
- 14 (7,1%) sont originaires de la Caraïbe ou du continent Américain
- 10 (5,1%) sont originaires des Comores (y compris Mayotte)
- 3 (1,5%) sont originaires de Madagascar
- 2 (1%) sont originaires d'Europe du Sud
- 1 (0,5%) était originaire d'Europe de l'Est
- L'information était manquante pour 62 (31,5%) patients.

### 3. Types d'hémoglobines

#### a. Mutations des chaînes Bêta :

Le type d'hémoglobine drépanocytaire est établi pour 192 des 197 patients : 112 (58%) sont HbSS, 33 (17%) sont HbSC, 25 (13%) sont HbSβ° et 22 (12%) sont HbSβ+.

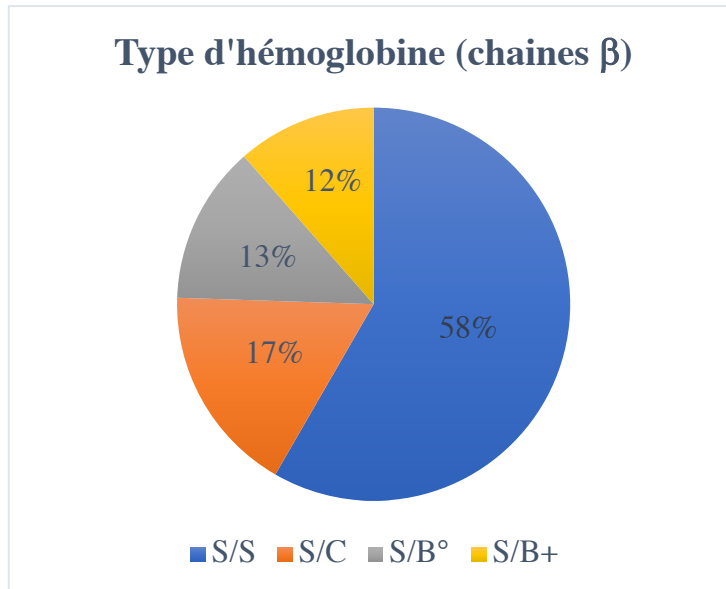


Figure 1. Répartition du type de drépanocytose dans la population

Origine géographique en fonction du type de mutation des chaînes bêta de l'hémoglobine :

N = 135	S/S	S/C	S/β°	S/β+
Afrique de l'Ouest	42 (31,1%)	18 (13,3%)	0	3 (2,2%)
Afrique du Nord	15 (11,1%)	7 (5,2%)	8 (5,9%)	11 (8,1%)
Caraïbe / Amériques	11 (8,1%)	3 (2,2%)	0	0
Comores	8 (5,9%)	0	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Madagascar	3 (2,2%)	0	0	0
Europe du Sud	0	0	3	0
Europe de l'Est	1 (0,7%)	0	0	0

Table 1. Répartition du type de chaîne bêta en fonction de l'origine géographique

#### b. Mutations des chaînes Alpha (trait alpha-thalassémique) :

L'information du statut mutationnel (délétion alpha-3.7) a été recueillie chez 84 (43,1%) des 197 patients :

- 60 (71,4%) ne présentent pas de mutation des chaînes alpha ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ )
- 18 (21,4%) présentent une délétion alpha sur un allèle ( $\alpha\alpha/\alpha-$ )
- 6 (7,2%) présentent une délétion alpha sur deux allèles ( $\alpha-/alpha-$ ).

Un patient présente une mutation alpha-4.2 sur un seul allèle ( $\alpha\alpha/\alpha-$ ).

Origine géographique en fonction du nombre d'allèles mutés du gène alpha de l'hémoglobine :

<b>N = 58</b>	<b><math>\alpha\alpha/\alpha\alpha</math></b>	<b><math>\alpha\alpha/\alpha-</math></b>	<b><math>\alpha-/ \alpha-</math></b>
Afrique de l'Ouest	18	8	2
Afrique du Nord	18	2	0
Caraïbe / Amériques	0	0	1
Comores	1	2	3
Madagascar	1	0	0
Europe du Sud	2	0	0
Europe de l'Est	0	0	0

Table 2. Répartition du nombre de mutation du gène alpha en fonction de l'origine géographique



#### 4. Atteintes d'organe et complications

Le tableau suivant présente, par ordre décroissant, la fréquence des différentes atteintes d'organes et complications de l'ensemble de la population :

Atteinte d'organe	Effectif	Pourcentage
Syndrome thoracique aigu	91	54,80%
Cholécystectomie	79	43,90%
Rétinopathie	60	35,90%
Priapisme	23	29,90%
Hémochromatose	46	29,20%
Néphropathie	41	27,50%
Ostéonécrose fémorale	42	27,20%
Cardiopathie	34	24,60%
Syndrome obstructif	9	19,60%
Splénectomie	31	17,30%
Syndrome d'hyperviscosité	18	11,50%
Vertige	17	10,90%
Ostéonécrose humérale	17	10,80%
Hypoacousie	16	10,50%
AVC	15	9,40%
Vasculopathie cérébrale	13	8,20%
HTAP	8	6,00%
Acouphène	9	5,80%
Ulcère cutané	10	5,70%
Syndrome restrictif	9	4,60%
Séquestration splénique aiguë	7	4,50%
DHTR	7	4,40%
Nécrose médullaire	6	3,80%
Ostéomyélite	5	3,30%
Nécrose papillaire	2	1,10%
Dactylite	1	0,60%
Séquestration hépatique aiguë	0	0,00%

Table 3. Atteintes d'organes et complications

## 5. Comorbidités

Le tableau suivant présente la fréquence, par ordre décroissant, des différentes comorbidités de l'ensemble de la population :

<b>Comorbidités</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Tabac	27	17,30%
HTA	21	13,30%
Trouble psychiatrique	17	9,80%
Cardio-vasculaire	11	7%
Infertilité	11	6,60%
Maladie auto-immune	8	6,00%
Cannabis	9	5,80%
Addiction médicamenteuse	9	5,80%
Tuberculose (antécédent)	8	5,20%
Coagulopathie	7	4,20%
Alcool	5	3,20%
Diabète	4	2,10%
VHB chronique	3	1,90%
VIH	1	0,70%
Cancer solide	1	0,60%
Leucémie aigue	1	0,60%
Syphilis (antécédent)	1	0,60%

Table 4. Comorbidités

## 6. Couverture vaccinale

Le tableau suivant présente la proportion de vaccination de l'ensemble de la population :

<b>Vaccination</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Pneumocoque 13-valent	117	93,60%
Pneumocoque 23-valent	113	91,10%
Méningocoque	87	73,70%
VHB	82	52,90%
Grippe saisonnière	31	50,80%
Haemophilus influenzae	9	7,40%

Table 5. Couverture vaccinale

## 7. Immunisations virales

Le tableau suivant présente le taux d'immunisation virale de l'ensemble de la population :

<b>Immunisations</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Parvovirus	95	76,60%
VHB	46	29,60%
VHC	14	8,10%
VIH	1	0,70%

Table 6. Immunisations virales

## 8. Examens complémentaires

Le tableau suivant présente le taux de réalisation des examens complémentaires utiles dans le suivi systématique durant les années 2017 – 2018 :

<b>Examens complémentaires</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
ETT	78	50,60%
Fond d'œil	75	48,70%
IRM hépatique (si indiqué)	17	40,50%
IRM cardiaque (si indiqué)	14	32,60%
IRM cérébrale	41	31,50%
EFR	32	20,80%
Audiogramme	14	9,10%

Table 7. Réalisation d'un examen complémentaire en 2017 – 2018 (si indiqué)

## 9. Antécédents transfusionnels

Le tableau suivant présente les données transfusionnelles de l'ensemble de la population :

<b>Transfusions</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Antécédent de transfusion	154	93,30%
Allo-immunisation	50	42,40%
Aphérèse	40	25,00%
Hémolyse post transfusionnelle retardée	7	4,40%
Transfusion à l'étranger	22	-

Table 8. Données transfusionnelles

Entre 2010 et 2018, le nombre moyen de culots de globules rouges transfusés par patient ayant été transfusé est de 78,2. La médiane est de 20 CGR. Le nombre minimal est de 1 et le nombre maximal de 576.

50 patients présentent une recherche de RAI positive. On en trouve 1,9 par patient en moyenne, la médiane est de 1, le nombre minimal de 1 et le nombre maximal de RAI de 9 pour un même patient.

Le graphique ci-dessous représente l'occurrence de chaque spécificité de RAI parmi les 50 patients pour laquelle la recherche est positive. 5 anticorps reviennent au moins 5 fois : LE1, RH3, MNS3, MNS1, ARH5.

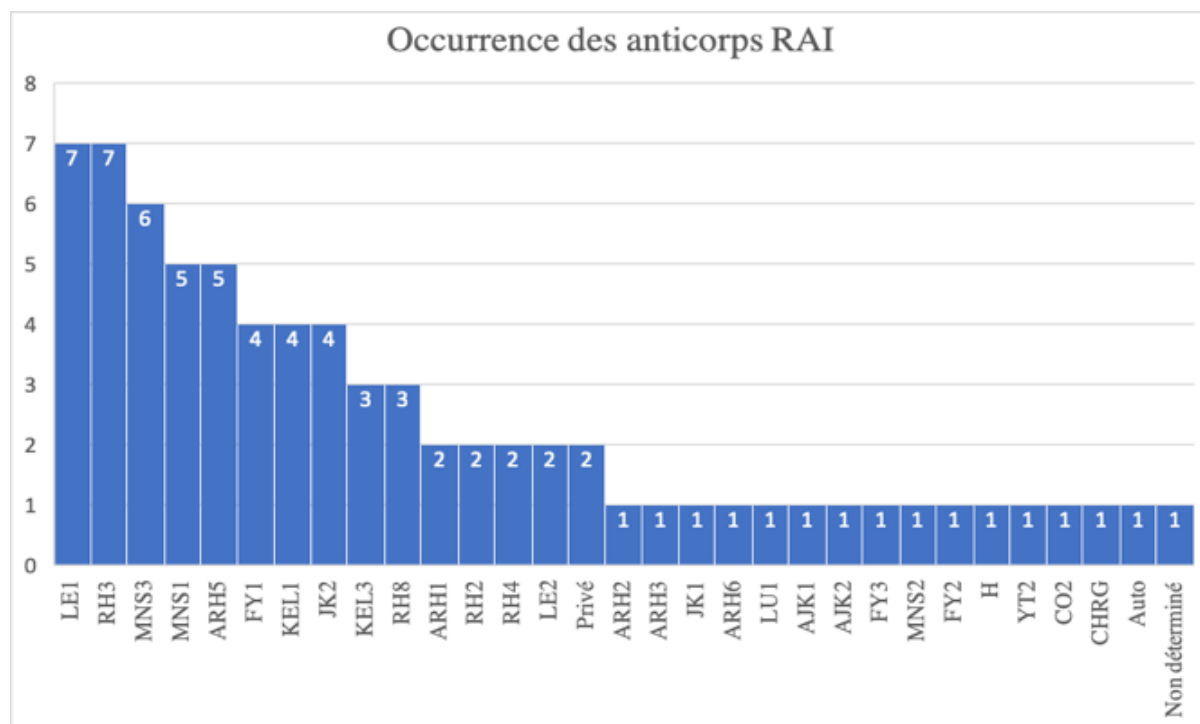


Figure 2. Occurrence des RAI en fonction de leur spécificité

Parmi les 11 patients connus pour avoir été transfusé à l'étranger, 3 présentent une recherche de RAI positive.

## 10. Ostéonécroses

17 patients présentent une ostéonécrose de tête humérale : elle est unilatérale chez 6 (35,3%) d'entre eux et bilatérale chez 11 (64,7%).

2 patients présentent une prothèse humérale (unilatérale).

42 patients présentent une ostéonécrose de tête fémorale : elle est unilatérale chez 20 (47,6%) d'entre eux et bilatérale chez 22 (52,4%).

	Prothèses de hanche		
	Pas de prothèse	Prothèse unilatérale	Prothèse bilatérale
ONA unilatérale N = 20	14 (70%)	6 (30%)	
ONA bilatérale N = 22	12 (54,5%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)

Table 9. Nombre de prothèse de hanche en fonction du nombre d'ostéonécroses

## 11. Traitements

Le tableau suivant présente les différentes thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses (transfusions et saignées) utilisées :

Traitements	Effectif	Pourcentage
Hydroxyurée	75	45,70%
Érythraphérèse	40	25%
Hydroxyurée sous dosée (< 15 mg/kg)	28	17%
Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC)	21	13,20%
Hydroxyurée arrêtée	20	12,20%
Antiagrégant plaquettaire	18	11,30%
Déférasirox (Exjade®) arrêté	17	10,60%
Saignée	12	7,70%
Anticoagulant	10	6,30%
Érythropoïétine (EPO)	9	5,70%
Déféroxamine (Desferal®) arrêté	9	5,60%
Déférasirox (Exjade®)	7	4,30%
Érythraphérèse arrêtée	6	3,80%
Anticoagulant arrêté	5	3,20%
Défériprone (Ferriprox®) arrêté	5	3,10%
Sartan	4	2,50%
Défériprone (Ferriprox®)	2	1,30%
EPO arrêté	2	1,30%
Antiagrégant plaquettaire arrêté	2	1,30%
Déféroxamine (Desferal®)	1	0,60%

Table 10. Traitements

### Hydroxyurée :

Les causes d'arrêt du traitement par HU sont :

- Choix du patient chez 8 patients (15,7%)
- Myélotoxicité chez 3 patients (5,9%)
- Autre cause chez 15 patients (29,4%).

Les patients du groupe HbSS + HbSβ° sont 84 (70%) à être traité par HU et ceux du groupe HbSC + HbSβ+ sont 11 (25%). OR = 2,8 ; IC95 [1,656 – 4,733] ; p < 0,001

Le graphique suivant montre le nombre de patients traités par HU en fonction du nombre d'organes atteints. La différence n'est pas significative ( $p = 0,763$ ).

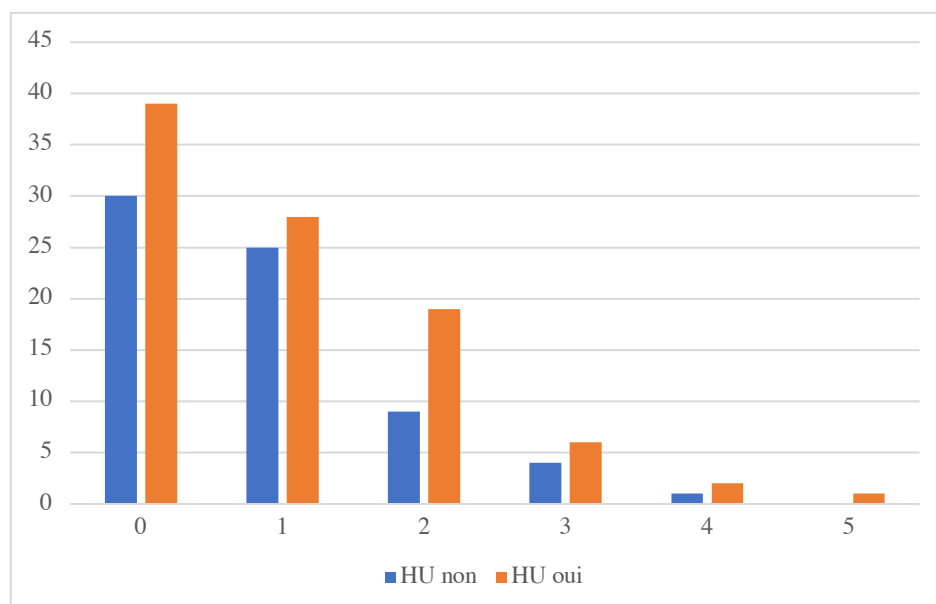


Figure 3. Traitement par HU en fonction du nombre d'organes atteints

Il n'y a pas de différence de gravité (modérée ou sévère) entre les patients traités ou non traités par HU :

	Gravité modérée	Gravité sévère
HU +	67 (54,9%)	28 (66,7%)
HU -	55 (45,1%)	14 (33,3%)

Table 11. Gravité en fonction du traitement par HU

L'hémoglobine moyenne avant mise sous traitement par HU (patients traités) est de 8,73 g/dL et l'hémoglobine actuelle des patients sous HU est de 9,10 g/dL, soit un gain moyen de 0,37 g/dL ( $p = 0,007$ ).

Le taux d'hémoglobine fœtale de base moyen avant mise sous traitement par HU (patients traités) est de 7,29% et le taux d'hémoglobine fœtale actuelle moyen de ces mêmes patients est de 13,98%, soit un gain moyen de 6,69% ( $p = 0,002$ ).

Le taux d'hémoglobine fœtale moyen des patients sous HU est plus élevé que ceux non traités : 11,04% vs. 4,18%,  $p < 0,001$ .

## 12. Paramètres biologiques d'intérêt :

- 123 patients (86,4%) présentent une carence ou un déficit en vitamine D
- 67 patients (76,1%) présentent des corps de Jolly au frottis sanguin
- 34 patients (25,6%) présentent des marqueurs auto-immuns, en très grande majorité des anticorps anti-nucléaires sans spécificité et sans symptôme clinique
- 15 patients (9,6%) présentent une carence en folates
- 2 patients (2,4%) présentent un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).

## 13. Résultats biologiques

Le tableau suivant présente les paramètres biologiques de l'ensemble de la population :

Biologie	Effectif	Moyenne	Médiane	Min	Max
Hémoglobine basale (g/dL)	166	9,43	9	7	14
Hémoglobine actuelle (g/dL)	152	9,8	10	6	15
ASAT (UI/L)	146	41	37	14	98
ALAT (UI/L)	146	28	23	1	134
Débit de filtration glomérulaire CKD-EPI (mL/min)	144	130	134	26	200
Créatinine (µmol/L)	144	64	59	21	265
Bilirubine totale (µmol/L)	144	33	25	6	167
GGT (UI/L)	143	58	40	9	387
PAL (UI/L)	143	81	70	12	232
Ferritine (µg/L)	138	376	165	6	5301
Hb fœtale basale (%)	132	6,65	5	0	30
Réticulocytes (Giga/L)	131	202	192	36	593
Lymphocytes (Giga/L)	131	2,73	2	1	8
LDH (UI/L)	124	295	353	152	965
Hb fœtale actuelle (%)	117	8,75	5	1	39
TP (%)	115	88	88	35	117
Bilirubine libre (µmol/L)	89	30	22	7	155
Bicarbonates (mmol/L)	71	23,25	23	18	28

Table 12. Paramètres biologiques

Corrélations entre paramètres biologiques :

- Les LDH et la bilirubine libre sont corrélés et varient dans le même sens :  $R = 0,508$  ;  $p < 0,001$
- Les LDH et les bicarbonates sanguins sont corrélés et varient de façon opposée :  $R = 0,279$  ;  $p = 0,027$

#### 14. Atteinte rénale

21 patients (13,6%) présentent une insuffisance rénale chronique (IRC). 15 (9,7%) présentent une IRC de stade 1, 1 (0,6%) présente une IRC de stade 2, 2 (1,3%) présentent une IRC de stade 3, 1 (0,6%) présente une IRC de stade 4 et 2 (1,3%) présentent une IRC de stade 5. 27,5% des patients présentent une néphropathie.

84 patients (58,7%) présentent une hyperfiltration glomérulaire.

Les patients du groupe HbSS ou HbSβ° ont un risque plus élevé de présenter une hyperfiltration : OR = 1,594 ; IC95 [1,067 – 2,381] p = 0,013

##### Hématurie microscopique :

18,8% des patients du groupe HbSS + HbSβ° et 17,2% de ceux du groupe HbSC + HbSβ+ présentent une hématurie microscopique, sans différence de risque.

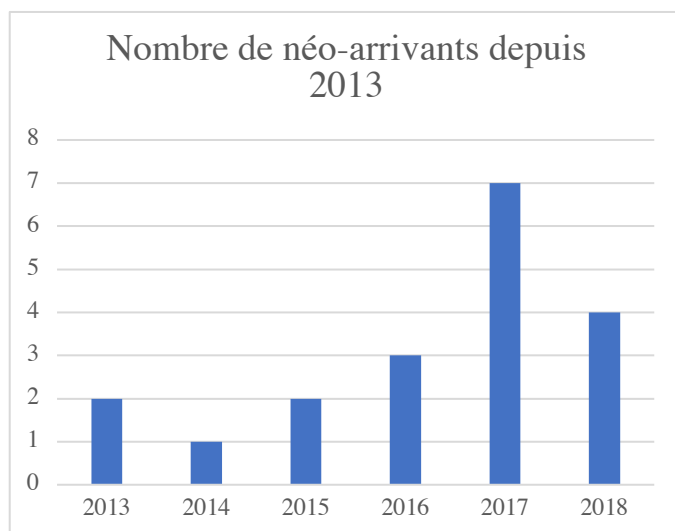
##### Protéinurie :

20 patients (16,5%) présentent une protéinurie. 19 d'entre eux (95%) sont HbSS ou HbSβ° et 1 (5%) est HbSC ou HbSβ+.

21 patients sont traités par SRAA.

#### 15. Néo-arrivants depuis 2013 :

19 nouveaux patients sont pris en charge dans le service depuis 2013 suite à une migration :



- 11 viennent d'Afrique de l'Ouest
- 5 viennent d'Afrique du Nord
- 1 vient d'Europe de l'Est (Albanie)
- 1 vient des Comores
- 1 vient de Madagascar.

Figure 4. Nombre de néo-arrivants par année entre 2013 et 2018



## B. Analyses comparatives

### 1. Atteintes d'organes et complications

Le tableau suivant compare les différentes atteintes d'organe et complications de la drépanocytose en fonction du type d'hémoglobine mutée : groupe HbSS + HbSβ° vs. groupe HbSC + HbSβ+.

Variable	SS + Sβ°	SC + Sβ+	Odd Ratio	Intervalle de confiance 95%	p-value
Syndrome d'hyperviscosité	4 (3,5%)	14 (32,4%)	13,155	[4,025 - 42,994]	< 0,001 *
Hypoacousie	5 (4,5%)	11 (25,6%)	7,219	[2,335 - 22,320]	< 0,001 *
Splénectomie	29 (22,8%)	2 (4%)	7,092	[1,626 - 31,25]	0,002 *
Vertige	6 (5,3%)	11 (25,6%)	6,13	[2,102 - 17,876]	0,001 *
Acouphène	3 (2,7%)	6 (14,3%)	6,056	[1,440 - 25,462]	0,13 *
Syndrome Thoracique Aigu	76 (63,3%)	15 (32,6%)	3,571	[1,739 - 7,353]	< 0,001 *
Hyperfiltration	68 (65,4%)	16 (41%)	2,717	[1,276 - 5,780]	0,013 *
Hémochromatose	45 (39,1%)	1 (2,3%)	2,703	[3,584 - 200]	< 0,001 *
Cholécystectomie	65 (50,8%)	14 (28%)	2,652	[1,397 - 5,376]	0,007 *
Rétinopathie	36 (30,3%)	23 (39%)	2,41	[1,193 - 4,870]	0,018 *
Homme	54 (39,4%)	30 (35,7%)	1,844	[0,981 - 3,469]	0,056 NS
Ostéomyélite	3 (2,8%)	2 (4,7%)	1,707	[0,275 - 10,593]	0,623 NS
Nécrose médullaire	4 (3,5%)	2 (4,7%)	1,329	[0,234 - 7,535]	0,668 NS
Ostéonécrose	36 (26,3)	17 (30,9%)	1,255	[0,632 - 2,495]	0,593 NS
Thrombose artérielle	3 (2,6%)	0 (0%)	0,974	[0,946 - 1,003]	0,564 NS
HTAP	8 (8,2%)	0 (0%)	0,918	[0,864 - 0,974]	0,107 NS
Hématurie microscopique	16 (18,8%)	5 (17,2%)	0,898	[0,297 - 2,716]	0,849 NS
Gravité sévère (> 1 organe atteint)	35 (25,5%)	11 (20,0%)	0,729	[0,339 - 1,564]	0,46 NS
Néphropathie	32 (28,4%)	9 (22,5%)	0,669	[0,299 - 1,633]	0,535 NS
AVC	12 (10,3%)	3 (7%)	0,65	[0,174 - 2,425]	0,761 NS
Ulcère cutané	8 (6,5%)	2 (4%)	0,599	[0,123 - 2,924]	0,726 NS
Vasculopathie cérébrale	18 (15,5%)	4 (9,3%)	0,559	[0,178 - 1,755]	0,44 NS
Cardiopathie	27 (27,6%)	7 (17,5%)	0,558	[0,220 - 1,411]	0,278 NS
Thrombose veineuse	21 (17,9%)	4 (9,1%)	0,457	[0,148 - 1,417]	0,224 NS
Priapisme	18 (36%)	5 (18,5%)	0,404	[0,131 - 1,250]	0,126 NS

Table 13. Comparaison des atteintes d'organes et complication : HbSS + HbSβ° vs. HbSC + HbSβ+

Les patients du groupe HbSS + HbSβ° sont significativement plus à risque de présenter :

- Une splénectomie
- Un syndrome thoracique aigu
- Une hyperfiltration glomérulaire
- Une hémochromatose
- Une cholécystectomie.

Les patients du groupe HbSC + HbSβ+ sont significativement plus à risque de présenter :

- Un syndrome d'hyperviscosité
- Une hypoacousie
- Des vertiges
- Des acouphènes
- Une rétinopathie.

## 2. Nombre d'organes atteints

Le tableau suivant présente la répartition du nombre d'organes atteints en fonction du type d'hémoglobine :

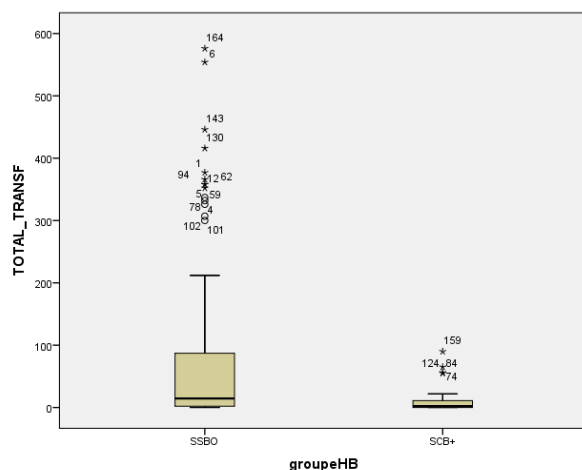
N = 192	Nombre d'organes atteints					
	0	1	2	3	4	5
SS + Sβ°	64	38	21	10	3	1
SC + Sβ+	23	21	9	2	0	0

Table 14. Nombre d'organes atteints selon le type d'hémoglobine

Il existe une corrélation négative entre le nombre d'organes atteints et le taux d'hémoglobine actuel :  $R = 0,176$ ,  $p = 0,03$

## 3. Transfusions

Le groupe HbSS + HbSβ° a reçu plus de transfusions (nombre de CGR transfusés) que le groupe HbSC + HbSβ+ entre 2010 et 2018 :



HbSS + HbSβ° :  $m = 73,75$  CGR

HbSC + HbSβ+ :  $m = 9,74$  CGR

Figure 5. Nombre total de CGR transfusés (2010 - 2018)

Nous obtenons des résultats similaires lorsque nous analysons les transfusions sur une année : 2017 et 2018.

Cf. Annexe.

#### 4. Paramètres biologiques

##### a. Volume globulaire moyen (VGM)

Le VGM est significativement différent selon le type d'hémoglobine :

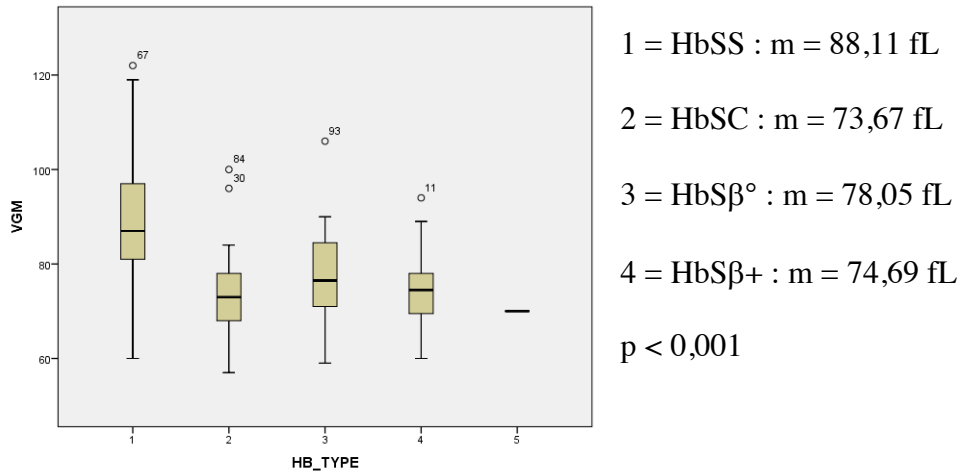


Figure 6. Volume globulaire moyen selon le type d'hémoglobine

Comparés un à un, seul le VGM moyen du groupe 1 (HbSS) est significativement plus élevé que celui de chacun des 3 autres groupes.

Regroupés, le VGM moyen du groupe HbSS + HbSβ° est significativement plus élevé que celui du groupe HbSC + HbSβ+.

Cf. Annexe.

##### b. Taux de Lactate déshydrogénase (LDH)

Le taux de LDH est significativement plus élevé dans le groupe HbSS + HbSβ° que dans le groupe HbSC + HbSβ+ :

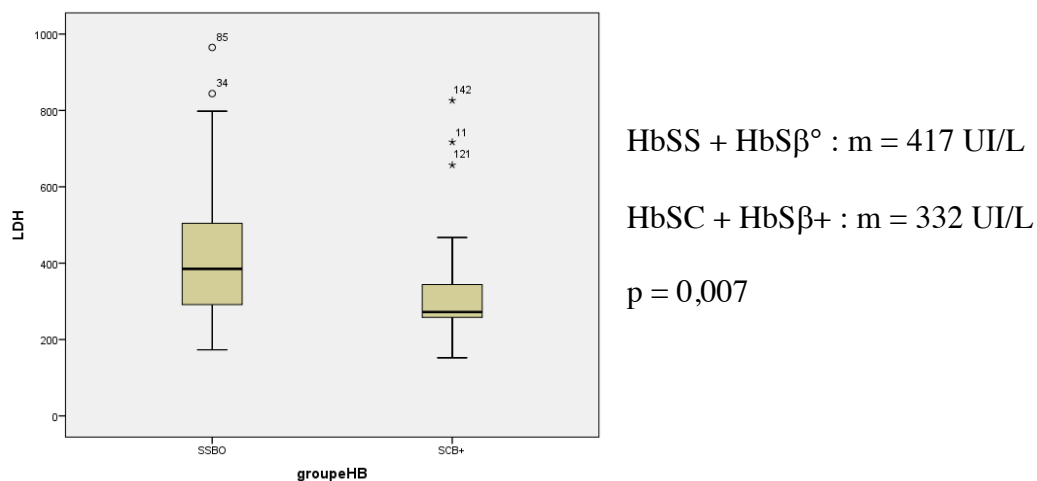


Figure 7. Taux de LDH selon le type d'hémoglobine

Comparés un à un, seul le taux moyen de LDH du groupe HbSC est significativement plus bas que celui de chacun des autres types d'hémoglobines.

Cf Annexe.

### c. Ferritinémie

Le taux de ferritine est significativement plus élevé dans le groupe HbSS + HbSβ° que dans le groupe HbSC + HbSβ+ :

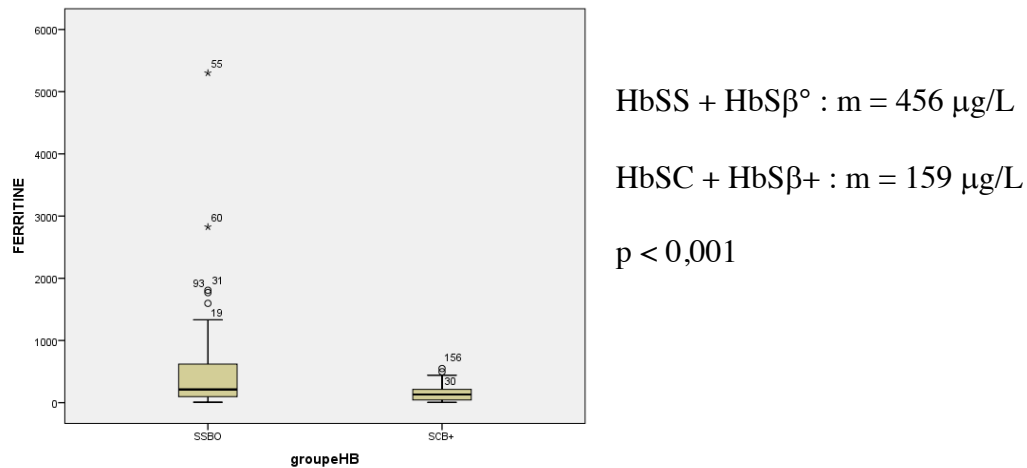


Figure 8. Ferritinémie selon le type d'hémoglobine

## 5. Comparaisons selon le score de gravité (modérée ou sévère)

### a. Selon le type d'hémoglobine

Il n'y a pas de différence de gravité selon le type de chaîne Bêta :

N = 193	Score de gravité	
	Modérée	Sévère
SS	81 (72,3%)	31 (27,7%)
Sβ°	21 (84%)	4 (16%)
SC	23 (69,7%)	10 (30,3%)
Sβ+	21 (95,5%)	1 (4,5%)

Table 15. Score de gravité selon le type de chaînes Bêta (NS)

Il n'y pas de différence de gravité selon le type d'hémoglobine HbSS + HbSβ° vs. HbSC + HbSβ+ :

<b>N = 192</b>	<b>Score de gravité</b>	
	<b>Modérée</b>	<b>Sévère</b>
SS + Sβ°	102 (74,5%)	35 (25,5%)
SC + Sβ+	44 (80%)	11 (20%)

Table 16. Score de gravité selon le type d'hémoglobine (groupe) (NS)

Il n'y pas de différence de gravité selon le type de chaîne Alpha :

<b>N = 85</b>	<b>Score de gravité</b>	
	<b>Modérée</b>	<b>Sévère</b>
αα/αα	47 (78,3%)	13 (21,7%)
α-/αα ou α-/α-	18 (72%)	7 (28%)

Table 17. Score de gravité selon la présence d'un trait alpha-thalassémique (NS)

#### b. Selon les hospitalisations

Il n'y a pas de différence de durée d'hospitalisation, ni de nombre de séjours hospitaliers selon le niveau de gravité des patients (année 2017) :

<b>Population complète</b>	<b>Gravité modérée</b>	<b>Gravité sévère</b>	<b>p-value</b>
Nombre moyen de jours d'hospitalisation (2017)	4,57	8,97	0,183
Nombre moyen de séjours (2017)	0,93	1,35	0,277

Table 18 : Hospitalisations en 2017 (population complète)

<b>Patients hospitalisés</b>	<b>Gravité modérée</b>	<b>Gravité sévère</b>	<b>p-value</b>
Nombre moyen de jours d'hospitalisation (2017)	11,16	17,94	0,251
Nombre moyen de séjours (2017)	2,28	2,71	0,473

Table 19. Hospitalisations en 2017 (patients hospitalisés)

Il existe toutefois une corrélation positive entre le nombre de jours d'hospitalisation (2017) et le nombre d'organes atteints : R = 0,421, p = 0,001

### c. Selon les paramètres biologiques

Il n'y a pas de différence entre les taux d'hémoglobine actuels moyens et les taux de LDH moyens selon le niveau de gravité modéré ou sévère :

	Gravité modérée	Gravité sévère	p-value
Hb actuelle (moyenne)	9,97	9,31	0,074
LDH (moyenne)	390,3	406,56	0,652

Table 20. Taux d'hémoglobine et de LDH en fonction du score de gravité

## 6. Comparaison selon la prise en charge pédiatrique

Il n'y a pas de différence de gravité, ni de nombre d'organes atteints en fonction du lieu de prise en charge pédiatrique :

N = 196	Gravité modérée	Gravité sévère
Prise en charge pédiatrique à l'étranger	95 (74,2%)	33 (25,8%)
Prise en charge pédiatrique en France	55 (80,9%)	14 (19,1%)

Table 21. Gravité en fonction du lieu de prise en charge pédiatrique (NS)

N = 196	Nombre d'organes atteints					
	0	1	2	3	4	5
Prise en charge pédiatrique à l'étranger	60 (46,9%)	35 (27,3%)	20 (15,6%)	9 (7%)	3 (2,3%)	1 (0,8%)
Prise en charge pédiatrique en France	30 (44,1%)	25 (36,8%)	10 (14,7%)	3 (4,4%)	0	0

Table 22. Nombre d'organes atteints en fonction du lieu de prise en charge pédiatrique (NS)

## 7. Comparaison selon l'âge

Les patients de plus de 45 ans ont un nombre moyen de jours d'hospitalisation supérieur en 2017, mais un nombre de séjours non significativement plus élevé :

Population complète	< 45 ans	> 45 ans	p-value
Nombre moyen de jours d'hospitalisation (2017)	4,35	15,63	< 0,001
Nombre moyen de séjours (2017)	0,94	1,75	0,071

Table 23. Hospitalisations selon l'âge

Les patients de plus de 45 ans sont significativement plus nombreux à présenter une gravité sévère :

<b>N = 196</b>	<b>Gravité modérée</b>	<b>Gravité sévère</b>
Age < 45 ans	128 (81,3%)	29 (18,7%)
Age > 45 ans	24 (58,5%)	17 (41,5%)

p = 0,004

Table 24. Gravité selon l'âge

Les patients de plus de 45 ans présentent un nombre significativement plus élevé d'organes atteints :

<b>N = 196</b>	<b>Nombre d'organes atteints</b>					
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Age < 45 ans	78 (50,3%)	48 (31%)	20 (12,9%)	9 (5,8%)	0	0
Age > 45 ans	12 (29,3%)	12 (29,3%)	10 (24,4%)	3 (7,3%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)

p = 0,002

Table 25. Nombre d'organes atteints selon l'âge

## IV. Discussion

### 1. Épidémiologie

La population de cette étude est composée de patients jeunes : l'âge moyen est de 34,7 ans et l'âge maximal de 61 ans. Cette donnée transversale n'est pas comparable aux données des études de cohorte, qui rapportent des médianes de survie.

*Gardner et al.* rapportent en 2016 une médiane de survie de 67 ans chez les patients HbSS ou HbSβ° dans une cohorte de 712 patients du Royaume-Uni, significativement plus faible que celle des HbSC ou HbSβ+.(6) Aux États-Unis en 2014, *Elmariah et al.* rapportent une médiane de survie de 58 ans pour les HbSS et HbSβ° et 66 ans pour les HbSC et HbSβ+ chez 542 adultes américains.(5) Ces deux études sont issues de cohortes de patients de pays de niveau sanitaire comparable à la France.

Nous ne rapportons pas dans cette étude les âges et causes de mortalité des 11 patients décédés (critère de non inclusion). Nous ne pouvons pas estimer la médiane de survie de la population mais elle ne présente pas de patient d'âge supérieur à 61 ans.

Nous pouvons toutefois penser que la population que nous suivons aura une espérance de vie au moins aussi élevée. Il est important d'étudier spécifiquement le vieillissement de ces personnes, dans une période de leur vie où les comorbidités liées au vieillissement s'ajouteront aux complications de la drépanocytose.

Un peu plus d'un tiers des patients de notre population ont été suivis en France en pédiatrie. Cela est lié aux nombreuses arrivées de l'étranger à l'âge adulte. Ces migrations sont souvent dues à la recherche d'une meilleure prise en charge médicale. Depuis 2013, année qui a été choisie car marquant le début de la « crise migratoire » européenne, qui a atteint son « pic » en 2015 (7)(8), entre 1 et 7 nouveaux patients migrants ou réfugiés sont pris en charge chaque année, en majorité originaires d'Afrique de l'Ouest. Ces patients nécessitent une attention particulière dans un contexte souvent difficile : précarité sociale et économique, barrière de la langue, interculturalité et difficultés de compréhension, ouverture de l'accès au droit, complications multiples, comorbidités liées à un défaut de prise en charge antérieur. A titre d'exemple, en 2018 nous avons pris en charge un jeune patient albanais de 16 ans, qui ne parlait pas français, et qui présentait une hémochromatose suite à des transfusions itératives non justifiées ainsi qu'une infection chronique à VHC post-transfusionnelle.

Toutefois, dans notre population, les patients non suivis en France en pédiatrie ne présentent pas plus d'organes atteints, ni une gravité plus sévère. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients les plus graves issus de ces pays de plus bas niveau sanitaire ont pu ne pas pouvoir migrer, ou sont décédés pendant l'enfance ou l'adolescence. Cela peut aussi signifier que les patients arrivés à l'âge adulte, une fois pris en charge dans notre centre, ne développent ni plus ni moins de complications que les autres.

### 2. Origine géographique

Un peu moins de la moitié des patients est issue de pays d'Afrique de l'Ouest, suivie de plus d'un tiers issu d'Afrique du Nord. Il n'y a pas de différence significative du type de chaîne bêta mutée en fonction de l'origine géographique. On remarque cependant que les patients Thalasso-drépanocytaires proviennent en majorité d'Afrique du Nord. Cela s'explique par la présence de l'hémoglobine thalassémique principalement autour du bassin méditerranéen. Dans la littérature, il est décrit que le gène S est retrouvé dans l'ensemble des zones impaludées au



niveau mondial, alors que le gène C est spécifique des populations originaires d'Afrique de l'Ouest.(9)

Les différences phylogénétiques plus précises du gène S sont liées à l'étude de ses haplotypes : Bantu, Sénégal, Bénin, Cameroun, Arab-India (10), dont nous ne disposons pas.

Les délétions alpha-thalassémiques dans notre population sont retrouvées en majorité chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest et des Comores, ainsi que chez deux patients originaires d'Afrique du Nord. Cela correspond à la distribution géographique de cette mutation, qui se retrouve également en Afrique centrale, au Moyen-Orient, dans la péninsule arabique et le sous-continent indien. Comme la présence d'un gène drépanocytaire hétérozygote, le trait alpha-thalassémique a conféré à ces populations un avantage sélectif dans les zones impaludées, ce qui explique sa prévalence élevée.(11)(12)

L'origine géographique du patient présentant la délétion alpha-4.2 n'est pas connue.

### **3. Types d'hémoglobines**

#### **a. Chaines Bêta**

Nous n'avons pas montré de différence de gravité en fonction du type d'hémoglobine, qu'elles soient analysées séparément ou lorsqu'on regroupe HbSS avec HbSβ° et HbSC avec HbSβ+. Ces résultats contredisent l'idée souvent admise que les formes HbSS et par extension HbSβ° sont plus graves. Les complications chroniques ne sont pas les mêmes, mais des complications aigües et sévères peuvent survenir dans les deux groupes. La gravité potentielle des patients HbSC et HbSβ+ ne doit pas être sous-estimée. Ce propos peut être pondéré en soulignant le manque possible de puissance par manque d'effectif pour montrer une différence de gravité entre ces groupes. De plus le score de gravité utilisé ne prend en compte que le nombre d'organes cibles atteints, mais pas la fréquence des CVO, des STA ou la qualité de vie.

#### **b. Chaines Alpha**

Nous n'avons pas montré de différence de gravité selon que les patients présentent un trait alpha-thalassémique (une ou deux délétions) ou qu'ils n'en présentent pas. Certains auteurs suggèrent un effet bénéfique d'une alpha-thalassémie associée : réduction des vélocités cérébrales chez l'enfant (13), diminution de l'hémolyse et augmentation de l'hémoglobininémie (14), risque inférieur d'AVC chez l'adulte.(15) D'autres auteurs rapportent la survenue de CVO plus fréquente chez les enfants présentant une alpha-thalassémie.(16)

### **4. Atteintes d'organe**

#### **a. Syndrome thoracique aigu**

Plus de la moitié de nos patients ont présenté au moins un épisode de syndrome thoracique aigu, avec un sur-risque clair pour le groupe HbSS + HbSβ°.

L'étude de cohorte de *Kayle et Al.* (2018) sur 339 patients adolescents et jeunes adultes (AJA) aux États-Unis rapporte une prévalence de 41% de STA, tout type de drépanocytose confondus.(17) Cette proportion plus faible est probablement liée à l'âge jeune des sujets.

L'étude de *Castro et al.* (1994) retrouve le même sur-risque de STA chez les patients HbSS et HbSβ°.(18)

Le syndrome thoracique aigu est à ce jour la complication la plus redoutée, avec un taux de mortalité estimé à 3% dans une étude multicentrique aux États-Unis sur 538 patients et 671 épisodes de STA publiée en 2000.(19) Cette donnée est stable jusqu'en 2010.(20)

#### b. Cholécystectomie

La cholécystectomie est la conséquence de l'hémolyse chronique qui induit la formation de calculs biliaires pigmentaires. Le taux de cholécystectomie est significativement plus important chez les patients HbSS + HbSβ° ce qui s'explique par le caractère plus hémolytique de ces formes de drépanocytose.

*Powars et al.* rapportent une prévalence de 28,1% de maladie lithiasique biliaire chez 1056 patients HbSS (21), inférieure à la proportion de patients cholécystectomisés dans la population de l'étude. Nous indiquons la cholécystectomie de façon préventive avant tout événement clinique dès lors que la lithiase est jugée significative sur les examens échographiques de suivi annuel, ce qui peut expliquer cette proportion plus élevée.

#### c. Rétinopathie

Plus d'un tiers des patients présentent une rétinopathie drépanocytaire. Les patients HbSC et HbSβ+ sont significativement plus à risque.

Dans leur étude sur 296 patients, *Duan et al.* (2019) rapportent une prévalence de 74% de rétinopathie dont 30% de rétinopathie proliférative et confirment le sur-risque des patients HbSC et HbSB+.(22)

Cette différence peut être expliquée par un possible sous-diagnostic des formes de rétinopathie non proliférante dans notre centre, souvent méconnues des ophtalmologues et difficiles à diagnostiquer. Ces lésions, qui peuvent être très périphériques, nécessitent un examen du fond d'œil au verre à 3 miroirs. Il faut noter également que moins de la moitié de nos patients ont bénéficié d'un fond d'œil en 2017 ou 2018. Les recommandations classiques suggèrent la réalisation du fond d'œil de façon annuelle. Cet examen reste aujourd'hui difficile d'accès, en milieu hospitalier ou en cabinet de ville, les délais d'obtention sont élevés, ce qui participe à une mauvaise observance.

*Powars et al.* rapportent une prévalence de 8,7% de rétinopathie de stade III ou IV chez 1056 patients HbSS.(21) Dans notre étude nous n'avons pas fait la discrimination du type et du stade de rétinopathie présentée par nos patients, par manque de renseignement dans les comptes rendus ophtalmologiques.

#### d. Priapisme

La survenue d'épisodes de priapisme est notée chez un tiers des patients. Il n'y a pas de différence significative selon le type d'hémoglobine dans notre population.

Dans leur revue de la littérature sur le sujet (2018), *Arduini et al.* rapportent une prévalence du priapisme entre 0,67 et 48%.(23) Cette variation pourrait être expliquée par le manque de renseignement spontané de cette complication. Il s'agit d'un symptôme qui doit être recherché activement à l'anamnèse.

#### e. Hémochromatose

Une hémochromatose (actuelle ou passée) est notée chez un tiers de nos patients. On en note qu'un seul cas chez les HbSC et HbSβ+. Le sur-risque est statistiquement significatif. Cela est expliqué par la plus grande fréquence des transfusions dans le groupe HbSS + HbSβ°.

Dans le cadre de la surveillance paraclinique de l'hémochromatose, nous notons un manque de réalisation des IRM cardiaque et hépatique dans la population. Ces examens permettent d'estimer la surcharge tissulaire en fer.

6,2% des patients sont actuellement traités par chélateur du fer, ce qui est inférieur au taux d'hémochromatose. Toutefois une partie des patients rapportés comme présentant un antécédent d'hémochromatose ne présentent plus de surcharge martiale actuellement et n'ont donc pas d'indication actuelle à un tel traitement. De même, le traitement par érythrophérèse proposé à certains patients qui présentent par ailleurs une surcharge martiale permet de la réduire. Ainsi, ils ne nécessitent pas non plus de traitement chélateur.

*Kayle et al.* rapportent une prévalence de 8,3% de l'hémochromatose post-transfusionnelle, chez des patients plus jeunes, et donc moins exposés aux transfusions itératives.(17)

#### f. Ostéonécroses aseptiques (ONA)

##### - Ostéonécrose de la tête fémorale

Un peu moins d'un tiers des patients présentent une ONA de la tête fémorale. Elle est unilatérale chez la moitié d'entre eux, et bilatérale chez l'autre moitié. Ainsi lorsque l'on développe une ONA, le risque est élevé d'en développer une du côté controlatéral.

Dans leur étude sur 6237 patients californiens (2017), *Adesina et al.* rapportent une prévalence de 22%.(24) En 2000 sur 113 patients Guadeloupéens, *Mukisi-Mukaza et al.* rapportent une prévalence de 37,2%, dans une population comportant 40% de patients HbSC.(25)

Le taux de pose de prothèse est faible : deux-tiers des patients présentant une ONA fémorale unilatérale n'ont pas été opérés, de même que la moitié de ceux présentant une ONA fémorale bilatérale. Ces patients, souvent jeunes, sont opérés le plus tard possible, lorsque la prise en charge médicamenteuse de la douleur n'est plus suffisante. En effet l'usure chronique de prothèse fait envisager un ou plusieurs remplacements au cours de la vie. Le risque opératoire et d'infection de matériel non négligeable pousse à retarder ce type d'intervention.

##### - Ostéonécrose de la tête humérale

10,8% des patients présentent une ONA de la tête humérale. Seuls deux patients sont opérés, d'une prothèse unilatérale.

*Powars et al.* rapportent une prévalence de 21,2% de l'ONA chez 1056 patients HbSS.(21)

Dans cette population, il n'y a pas de différence de risque de présenter une ONA selon le type d'hémoglobine. Dans leur étude sur 283 patients brésiliens (2018), *Daltro et al.* ne retrouvent pas non plus de différence de risque selon le type d'hémoglobine.(26)

#### g. Cardiopathie

Un quart des patients présentent une atteinte cardiaque en lien avec la drépanocytose. Il n'y a pas dans cette population de différence de risque significative entre les types d'hémoglobine.

La cardiopathie drépanocytaire est multifactorielle en lien avec l'anémie chronique qui entraîne un hyperdébit, mais aussi avec l'HTAP et l'hémochromatose. Les anomalies les plus fréquentes en échographie sont la dilatation de l'oreillette gauche, l'augmentation du diamètre

téliadiastolique du ventricule gauche et l'augmentation du débit cardiaque.(27) La fraction d'éjection du ventricule gauche est préservée dans la grande majorité des cas.(28)

#### h. Splénectomie

17,3% des patients sont splénectomisés. En revanche, nous ne notons que 4,5% d'antécédent de séquestration splénique, qui est l'indication principale de splénectomie chez le patient drépanocytaire. Cette différence peut être due au manque de renseignement de ces épisodes de séquestration splénique dans le dossier médical du patient adulte. En effet ces épisodes ont principalement lieu durant l'enfance, de même que la réalisation de la splénectomie.

Trois-quarts des patients présentent une recherche de corps de Jolly positive. Ceci indique une asplénie, chirurgicale ou fonctionnelle. Ainsi moins de 20% de nos patients sont splénectomisés mais plus de trois-quarts présentent une asplénie fonctionnelle. Cela est dû à une involution de la rate suite à la répétition d'infarctus spléniques lors de la survenue de crises vaso-occlusives.

L'asplénie fonctionnelle des patients drépanocytaires impose la réalisation d'une vaccination dirigée contre les germes encapsulés. La couverture vaccinale contre le pneumocoque est très importante, pour le 13-valent et le 23-valent. Celle contre le méningocoque est satisfaisante puisque trois-quarts de la population est vaccinée contre au moins une souche. Les sérotypes vaccinaux contre le méningocoque sont adaptés en fonction des habitudes de voyage des patients.

A contrario, seuls 7,4% des patients de la population sont vaccinés contre l'*Haemophilus influenzae*. Ce taux est à améliorer et l'indication fait partie des recommandations de nationales chez le patient asplénique.(29) Ce taux plus bas est la conséquence d'une habitude de service qui tend à prioriser les vaccinations anti-pneumococcique et anti-méningococcique, en raison des infections plus graves et plus fréquentes causées par ces bactéries, chez des patients souvent réticents à la multiplication des vaccins. La vaccination anti-*Haemophilus* a jusqu'à aujourd'hui été ciblée sur les personnes présentant des infections ORL à répétition.

#### i. Syndrome d'hyperviscosité

Ce symptôme est la conséquence de l'hyperviscosité sanguine qui est une caractéristique de la drépanocytose SC et Sβ+. Celle-ci est la conséquence d'un taux d'hémoglobine relativement élevé combiné à une déshydratation cellulaire des hématies et une augmentation de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

L'hypoacousie peut être séquellaire d'une atteinte cochléaire chronique en lien avec l'hyperviscosité sanguine ce qui explique sa prédominance chez les patients HbSC ou HbSβ+. L'hypoacousie est également recherchée chez les patients sous chélateurs du fer car elle peut être la conséquence d'une toxicité chronique de ces médicaments.

A noter que seuls 9,10% des patients ont bénéficié d'un audiogramme en 2017 – 2018. Cet examen de dépistage simple est à réaliser de façon plus systématique. La découverte d'une hypoacousie chez le patient HbSC ou HbSβ+ indique de débiter ou d'intensifier un programme de saignées.

De même, les acouphènes sont le symptôme de l'hyperviscosité cochléaire. Les vertiges sont le symptôme de l'hyperviscosité vestibulaire.

#### j. Atteinte neurologique centrale

9,4% des patients présentent un antécédent d'accident vasculaire cérébral. 8,2% des patients présentent une vasculopathie cérébrale (à l'exclusion des AVC). Ainsi au total 17,6% de la population présente une atteinte neurologique centrale. Il n'y a pas de différence significative selon le type d'hémoglobine pour ces deux complications.

L'étude de *Kayle et al.* rapporte une prévalence de 22,4% de la vasculopathie cérébrale ou de la survenue d'un AVC.(17) Dans l'étude de *Elmariah et al.* la prévalence d'une atteinte neurologique centrale est de 32%, et est significativement associée à une réduction de l'espérance de vie.(5) Les données de l'étude de *Powars et al.* (2005) sur 1056 patients HbSS rapportent un taux de 11% d'événement neurologique.(21)

Seuls 31,5% de nos patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale en 2017 – 2018 si elle était indiquée. Nous avons considéré comme indiquée la réalisation d'une IRM cérébrale si celle-ci n'avait jamais été réalisée, ou s'il existait des anomalies sur un précédent examen. Ces complications sont ainsi possiblement sous diagnostiquées dans notre population lorsqu'elles sont asymptomatiques : AVC silencieux, anévrisme, Moya Moya. La mise en évidence d'un AVC silencieux ou d'une vasculopathie cérébrale indique la mise sous traitement par érythraphèse avec un taux d'HbS cible en pré-échange inférieur à 30%. Nous devons améliorer le taux de réalisation de l'IRM cérébrale chez nos patients. Il n'y a par ailleurs aucun médecin formé à la pratique de l'échographie-doppler des artères cérébrales chez l'adulte dans notre centre. Cet examen permet de dépister l'augmentation des vitesses cérébrales signant la vasculopathie. Il est pratiqué en routine en pédiatrie.

#### k. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

6% des patients présentent une HTAP. Tous ces patients appartiennent au groupe HbSS ou HbSβ°, mais l'on n'a pu montrer de différence significative en raison du manque de puissance du test statistique. *Elmariah et al.* rapportent une prévalence de 32% de l'HTAP dans leur population, et montrent qu'elle est un facteur de mauvais pronostic en terme de survie.(5) *Kayle et al.* rapportent une prévalence de 10,0% de l'HTAP dans leur population.(17) Enfin, *Savale et al.* (2013) rapportent une prévalence comprise entre 6 et 10%.(30)

Il faut souligner que le diagnostic repose toujours sur la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. La découverte d'une HTAP indique la mise en place d'un programme d'échange érythrocytaire chronique.

#### l. Atteinte rénale

Nous n'avons pas montré de différence de risque de survenue d'une néphropathie selon le type d'hémoglobine.

Il y a dans la population de cette étude plus de patients présentant une néphropathie que de patients présentant une IRC. Il existe des patients présentant une protéinurie avec une clairance supérieure à 90 µmol/L, les classant comme présentant une néphropathie, mais sans IRC.

A contrario une majorité des patients présente une hyperfiltration. Elle est décrite dans la littérature comme un facteur de risque de développer une protéinurie puis une insuffisance rénale chronique.(31) Ces patients doivent être surveillés étroitement par dosage de la créatininémie sanguine et estimation de la protéinurie au minimum de façon annuelle.

Nous n'avons noté que 2 cas de nécrose papillaire. Cette manifestation classiquement rapportée dans la littérature est rare et nous n'avons pas retrouvé d'estimation de prévalence dans de larges études.

21 patients présentent une hématurie microscopique. Moins de la moitié d'entre eux ont une protéinurie associée, signant une atteinte glomérulaire. La majorité restante présente probablement d'autres étiologies d'hématurie microscopique liées à la drépanocytose comme l'extravasation de sang dans les vasa recta, les capillaires péri-tubulaires, les tubes collecteurs ou les papilles rénales, favorisée par l'hypoxie médullaire qui provoque la falciformation et la formation de micro-thrombi.(32) C'est ce même phénomène qui, quand il s'étend sur un plus grand territoire, entraîne la nécrose papillaire.

Parmi les patients présentant une protéinurie, la moitié sont traités par inhibiteur du SRAA, avec donc une persistance de la protéinurie sous ce traitement, ce qui suggère la nécessité d'augmenter la posologie, d'une mauvaise observance ou de la persistance d'une protéinurie malgré le traitement. L'autre moitié non traitée devrait bénéficier de ce traitement à visée anti-protéinurique, qui a été décrit comme efficace chez le patient drépanocytaire dans le ralentissement de la progression de l'IRC.(33) A noter que nous ne pouvons discriminer les patients sous inhibiteur du SRAA à visée anti-protéinurique avec un résultat efficace et donc une protéinurie négative, de ceux dont l'indication est une HTA. Ces facteurs confondants rendent difficiles l'interprétation de ces données.

#### m. Ulcère cutané

5,7% des patients présentent un ulcère cutané présent ou guéri. Il n'y a pas de différence significative de risque selon le type d'hémoglobine.

*Kayle et al.* rapportent une prévalence de 2,1% de l'ulcère cutané dans leur population.(17) *Powars et al.* rapportent une prévalence de 14,4% de l'ulcère cutané dans leur population de 1056 patients HbSS.(21) Une étude sénégalaise (2006) rapporte une prévalence de 3,4%.(34) D'autres auteurs rapportent une prévalence de 25 à 75% de l'ulcère cutané drépanocytaire.(35)

## 5. Comorbidités

### a. Tabac

Le taux de patients tabagiques actifs est estimé dans notre population à 17,30%. Ce taux est inférieur à l'estimation sur la population générale en France en 2014 (INPES), où cette proportion était de 34,1%.(36)

Nous n'avons pas trouvé d'étude concernant le tabagisme chez le patient drépanocytaire adulte. En revanche, la revue de la littérature publiée en 2016 par *Sadreameli et al.* fait le lien entre le tabagisme passif chez l'enfant et une augmentation des hospitalisations, du nombre de passage aux urgences, de la survenue de CVO et de STA.(37)

Ce facteur de risque modifiable est à améliorer chez nos patients.

### b. Hypertension artérielle (HTA)

13,3% des patients de notre population présentent une HTA. Cette donnée issue du dossier des patients est issue du renseignement de l'HTA comme antécédent, ou de l'usage d'un traitement

antihypertenseur en l'absence de glomérulopathie connue indiquant un traitement inhibiteur du SRAA.

Certains auteurs définissent l'hypertension *relative* chez le drépanocytaire, c'est-à-dire une pression artérielle systolique comprise entre 120 et 139 mmHg et une pression artérielle diastolique comprise entre 70 et 89 mmHg.(38) En effet ces patients présentent une tension physiologique habituellement plus basse que la population générale.(39) Ainsi une pression artérielle considérée comme physiologique dans la population générale pourrait avoir des conséquences à long terme sur les organes cibles, d'autant qu'ils subissent également les effets de la vasculopathie drépanocytaire : glomérule rénal, rétine, cœur. En conséquence l'HTA doit être dépistée et traitée de façon systématique chez ces patients, éventuellement avec une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) en appliquant les seuils adaptés à ces patients.

#### c. Diabète

4 patients de notre population présentent un diabète. Ce chiffre est bien inférieur aux données publiées en 2019 par *Zhou et al.* aux États-Unis, où 16,5% de la population drépanocytaire était diabétique de type 2 en 2014.(40) Les populations française et américaine sont difficilement comparables sur ce point, en effet la prévalence du diabète de type 2 aux États-Unis est également bien plus élevée qu'en France dans la population générale.

Comme l'HTA, le diabète partage les mêmes organes cibles que la drépanocytose et doit être pris en charge avec d'autant plus de rigueur. Il doit être dépisté de façon régulière par la mesure de la glycémie à jeun, notamment chez les patients présentant une hémochromatose. En revanche, le taux inférieur d'hémochromatose post transfusionnelle chez les patients drépanocytaires comparés aux patients bêta-thalassémiques fait du diabète un enjeu moindre dans cette population. Rappelons la spécificité des hémoglobinopathies qui ne permet pas la mesure de l'hémoglobémie glyquée (HbA1c). Le dosage de la fructosamine est une alternative pour refléter le contrôle diabétique sur les 2 à 3 semaines précédentes.(41)

#### d. Trouble psychiatrique

Nous avons noté la présence d'un trouble psychiatrique chez 9,8% des patients de notre population. Le recueil de données ne discriminait pas les différents types de troubles. Nous avons également noté un usage de cannabis et une addiction médicamenteuse chez 5,8% de la population, ainsi qu'un usage d'alcool chronique chez 3,2% de la population. *Mastandréa et al.* (2015) sur 110 de Sao-Paulo (Brésil), rapportent un syndrome dépressif chez 30% des patients, un trouble anxieux chez 12,7% et un abus d'alcool chez 9,1%.(42) Les patients drépanocytaires sont exposés à la précarité financière et sociale, au handicap et à la douleur chronique, qui sont des facteurs de risque de troubles psychiatriques. Nous disposons dans le centre d'une psychologue formée aux spécificités du patient drépanocytaire.

#### e. Néoplasies

Nous avons noté un seul cas de cancer solide dans notre population. Il s'agit d'un carcinome papillaire thyroïdien. Une étude rétrospective de comparaison de cohorte réalisée au Royaume-Uni incluant 7512 patients drépanocytaires (*Seminog et al.*, 2016) montrait un sur-risque de survenue de cancer tous types confondus, avec un OR de 2,07 ( $p < 0,001$ ). Pris individuellement, le risque de survenue de cancer solide était significativement plus élevé pour

les cancers colo-rectaux, cutanés non mélaniques, rénaux et thyroïdiens.(43) Le traitement des cancers est un enjeu spécifique auquel nous aurons à nous adapter avec le vieillissement de la population. En effet le patient drépanocytaire présente un risque anesthésique important et la toxicité médullaire des chimiothérapies rend plus compliqué l'administration de ce type de traitements.

Nous avons noté un seul cas de cancer hématologique survenu chez une patiente de 60 ans. Il s'agit d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) à caryotype complexe. Cette LAM est survenue alors que la patiente était traitée par HU depuis 11 an. L'étude de *Seminog et al.* montre un sur-risque significatif pour tous les types de cancers hématologiques : lymphome hodgkinien, lymphome non hodgkinien, myélome multiple, leucémie lymphoïde chronique, leucémie myéloïde chronique, leucémie aigüe myéloïde.(43)

## 6. Couverture vaccinale

### Grippe saisonnière

La moitié des patients est vaccinée contre la grippe. Cette proportion est plus élevée que celle rapportée au niveau français chez les patients de moins de 65 ans présentant une maladie chronique indiquant une telle vaccination : elle variait de 16 à 29% pour la saison 2015-2016.(44) Il persiste une défiance large vis-à-vis de la vaccination anti-grippale, retrouvée dans la population générale.

Les vaccinations contre l'hépatite B et les germes encapsulés sont discutées dans les sections « immunisations virales » et « splénectomie ».

## 7. Transfusion

Nous disposons des données de l'EFS Marseille pour l'ensemble des patients entre 2010 et 2018. Cette source de données exhaustive nous affranchis du biais de renseignement inhérent du recueil de données sur dossier.

Le nombre de poches de sang (ou culot de globule rouge : CGR) par patient est très variable, allant d'un CGR à plusieurs centaines. Tous les patients ne sont pas suivis depuis 2010, ce qui contribue à faire baisser la valeur moyenne et médiane du nombre de CGR transfusés. Les patients présentant un grand nombre de CGR transfusés sont les patients pris en charge en érythrophérèse chronique.

Les patients HbSS et HbSβ° ont reçu significativement plus de CGR que ceux HbSC et HbSβ+. Ceci s'explique par le caractère hémolytique et l'anémie plus profonde présentés par ce premier groupe. Les patients HbSC et HbSβ+ sont le plus souvent traités par saignées en cas de CVO ou de syndrome d'hyperviscosité, avec recherche de la baisse du taux d'hémoglobine et de l'induction d'une carence martiale. Ceci explique également le plus grand taux d'hémochromatose chez les HbSS et HbSβ° déjà décrit plus haut, ainsi que la ferritinémie significativement plus élevée dans ce groupe.



## 8. Alloimmunisation

Selon les données de l'EFS, 42,4% des patients présentent une alloimmunisation, c'est-à-dire une recherche de RAI positive. Ainsi nos patients sont plus fréquemment immunisés que ceux des données disponibles dans la littérature.

Une revue de la littérature (*Zheng et al.*, 2016) reprenant 3708 patients américains et 2203 patients d'autres régions du monde, montre un taux d'alloimmunisation de 22,33% aux États-Unis et de 16,25% pour les autres régions du monde. De même ils rapportent un nombre moyen de RAI de 0,45 par patient transfusé aux États-Unis et de 0,20 par patient transfusé dans les autres régions du monde.(45) Une étude brésilienne sur 44 patients immunisés (*Gomes et al.*, 2017), retrouve un RAI unique chez 54% de patients, 2 ou 3 RAI chez 33% et 4 à 6 RAI chez 14% des patients.(46)

4,4% des patients de notre population ont présenté un épisode d'hémolyse post transfusionnelle retardée. *Narbey et al.* (2017) proposent un taux d'incidence de 4,2% par épisode de transfusion occasionnel.(47) Cette complication est extrêmement crainte car elle met le patient en situation d'impasse transfusionnelle. Ainsi chaque indication de transfusion doit être soigneusement évaluée. Il semble toutefois que ce phénomène encore mal compris ne survienne que chez des patients transfusés occasionnellement.(47)

## 9. Traitements

### a. Hydroxyurée

Près de la moitié des patients de la population est actuellement traitée par HU.

L'étude de *Kayle et al.* rapporte un traitement par HU chez 63% des patients, dont 84,9% de HbSS ou HbSβ° et 15,1% de HbSC ou HbSβ+. Nous rapportons une proportion inférieure de patients traités, mais dans une population qui comporte plus de HbSC et HbSβ+, moins souvent traités par HU.

Les études sur l'efficacité de l'HU ont très majoritairement été menées sur des patients HbSS ou HbSβ°, notamment l'étude princeps de *Charache et al.* (1995)(48), toutefois de petites études rapportent l'intérêt de l'HU chez les patients HbSC ou HbSβ+.(49) (50) (51) (52) (53)

Le taux d'arrêt d'HU pour myélotoxicité est faible. Cela est probablement expliqué par l'augmentation prudente des posologies pratiquée dans notre centre ainsi que la non recherche systématique de la dose maximale tolérée.

Il n'y a pas de différence de sévérité entre les patients traités par HU ou non. Toutefois l'absence de donnée de temporalité entre le début du traitement et la survenue des complications rend difficile l'interprétation de ce résultat.

### b. Érythrophérèse

Un quart des patients sont traités par érythrophérèse.

Les indications de traitement par échange érythrocytaire n'ont pas été relevées. Classiquement l'érythrophérèse chronique est indiquée en cas d'atteinte neurologique centrale et d'HTAP. D'autres indications sont possibles comme la contre-indication à l'HU ou l'échec de ce traitement pour prévenir la répétition des CVO et des STA, les atteintes d'organes sévères ou la grossesse.

### c. Saignée

7,70% des patients sont traités par saignée. Ce sont des patients HbSC ou HbS $\beta$ +. Ce taux de traitement est inférieur à la fréquence des patients HbSC et HbS $\beta$ +. Un certain nombre d'entre eux présentent des complications qui indiquent la réalisation d'un tel traitement. Cela est lié aux habitudes de centre et devrait être amélioré. *Naessens et al.* en 2017 proposent l'indication de saignée chez tout patient HbSC qui présente une complication d'organe chronique ou un épisode aigu sévère (STA, CVO) et ayant un hémocrite supérieur à 35%. L'objectif est le maintien d'un taux d'hémoglobine compris entre 9,5 et 11 g/dL. Il proposent en cas d'hémocrite inférieur à 32-35% ou un taux d'HbF supérieur à 2% l'ajout d'un traitement par HU.(54)

## 10. Paramètres biologiques d'intérêt

### a. Vitamine D

Une immense majorité des patients présente une carence ou un déficit en vitamine D. *McCaskill et al.* (2018) rapportent un taux similaire à 80% sur 90 patients aux États-Unis. Cette même étude fait le lien entre un taux de vitamine D bas et un risque plus élevé de survenue de CVO.(55)

Cette proportion majeure de patients déficitaires en vitamine D pose la question de l'intérêt du dosage qui est souvent réalisé de façon répétée, et devrait conduire à supplémer de façon systématique tous les patients drépanocytaires.

### b. Parvovirus

Près d'un quart des patients ne sont pas immunisés contre le Parvovirus. Il faut être vigilant au risque d'érythroblastopénie chez ces patients, facteur causal ou aggravant d'une CVO.

### c. Auto-immunité

Un quart des patients ont des marqueurs auto-immuns, en grande majorité des anticorps anti-nucléaires à taux faible et sans manifestation clinique.

A contrario, nous retrouvons une maladie auto-immune avérée (Lupus, maladie cœliaque, polyarthrite rhumatoïde, syndrome des anti-phospholipides) chez 6% des patients. Ceci correspond à la prévalence dans la population mondiale qui est estimée entre 5 et 8%.(56)

### d. Carence en folates

Malgré la prescription systématique de folates en traitement oral, nous décrivons un taux de 9,6% de patient présentant une carence. Cela est probablement principalement dû à une mauvaise observance. Toutefois la découverte d'une telle carence doit faire rechercher une malnutrition, un syndrome de malabsorption, voire une maladie cœliaque associée.

#### e. Déficit en G6PD

2,4% de notre population présente un déficit en G6PD, contre 0,39% en France métropolitaine et 12% en Martinique et Guadeloupe (données OMS de 1989).(57)

Les conséquences d'un déficit en G6PD sur les caractéristiques cliniques et biologiques de la drépanocytose sont controversées. Dans notre population, ce déficit n'a pas été recherché chez une grande proportion de patients. L'intérêt de cette information est de ne pas déclencher d'hémolyse médicamenteuse surajoutée chez des patients présentant déjà une anémie hémolytique chronique.

### 11. Résultats biologiques

#### a. LDH

Le taux de LDH moyen est significativement plus élevé dans le groupe HbSS + HbSβ° par rapport au groupe HbSC + HbSβ+. Ceci s'explique par le caractère plus hémolytique et l'anémie plus profonde présentés par le premier groupe. Nous ne retrouvons pas de différence significative du taux de LDH entre les patients classés en gravité modérée et sévère, cette analyse n'étant pas ajustée sur le type de drépanocytose.

En revanche, nous montrons une corrélation positive entre le taux de LDH et le taux de bilirubine libre, ce qui est attendu puisque les deux sont des marqueurs d'hémolyse.

*Kato et al.* (2007) sur 213 patients montrent qu'un taux de LDH élevé est associé à la survenue d'une HTAP, d'ulcère cutané, de priapisme et du décès. Ils confirment la corrélation avec la bilirubinémie.(58)

#### b. Bicarbonates

Le taux moyen de bicarbonates sanguins est normal. Toutefois un quart de la population présente un taux inférieur aux normes de laboratoire (22 mmol/L).

Nous montrons une corrélation négative du taux LDH et du taux de bicarbonates. Ceci est confirmé par l'étude de *Maurel et al.* (2014) sur 411 patients (59), sans que l'on puisse déterminer si la correction de l'acidose pourrait diminuer l'hémolyse.

En pratique clinique, certains médecins ont l'habitude de supplémenter par des gélules de bicarbonate de sodium les patients présentant un taux de bicarbonates bas, avec pour objectif de réduire l'hémolyse de ces patients.

#### c. Hémoglobine

##### - Hémoglobine fœtale (HbF)

Le taux d'HbF moyen est plus élevé chez les patients traités par HU ce qui est attendu et décrit dans la littérature.(60) Il s'agit de l'un des effets protecteurs de l'HU : l'augmentation du taux d'HbF intracellulaire diminue la capacité de l'HbS à se polymériser et donc à induire la falciformation du globule rouge en condition d'hypoxie.

##### - Hémoglobininémie actuelle

Il existe une corrélation négative entre le nombre d'organes atteints et le taux d'hémoglobine actuel. Ainsi on peut dire qu'un taux d'hémoglobine bas est associé à un plus grand nombre

d'organes atteints. L'HU a pour effet d'augmenter le taux d'hémoglobine totale chez les patients traités, ce qui est donc bénéfique pour prévenir les complications d'organe. A contrario, les transfusions itératives pour le maintien d'une hémoglobine cible minimale ne doit pas être une solution systématique puisqu'elle est pourvoyeuse d'effets délétères : hémochromatose et risque d'alloimmunisation. En cas de nécessité (contre-indication à l'HU, aggravation de l'anémie, souffrance d'organes cibles), le support transfusionnel doit être effectué en échange érythrocytaire : manuel ou automatisé.

## **12. Population de plus de 45 ans**

En 2017, le nombre de jours d'hospitalisation est significativement plus élevé chez les patients de plus de 45 ans. Cette différence n'est pas significative lorsque l'on s'intéresse au nombre de séjours hospitaliers. On peut ainsi penser que la résolution des événements aigus est plus longue chez les patients de plus de 45 ans, mais que leur survenue n'est pas plus fréquente.

Les patients de plus de 45 ans présentent par ailleurs une proportion de patients classés en gravité sévère supérieur à ceux de moins de 45 ans, ainsi qu'un nombre plus élevé d'organes atteints. Ceci s'explique par l'apparition et l'accumulation de nouvelles complications chroniques au cours du temps.

*Thein et al.* rapportent également une prévalence plus importante des complications d'organes chez le patient drépanocytaire vieillissant. En revanche les CVO et les STA sont moins nombreux, mais plus graves que chez l'adulte jeune.(61) L'adulte drépanocytaire vieillissant bénéficie probablement de son expérience de vie et d'une connaissance plus approfondie de la maladie et de son propre organisme. On peut émettre l'hypothèse que cela lui permet de mieux prévenir ces complications aigues : hydratation abondante, meilleure observance, mais aussi paramètres personnels non mesurables.

## **13. Données d'hospitalisation**

Les patients les plus graves selon le score de gravité (modérée / sévère) ne sont pas plus souvent, ni plus longtemps hospitalisés que les autres. Ce score ne tient compte que des atteintes d'organes et non de la survenue d'événement aigus transitoires comme les CVO, les STA ou les infections, pourvoyeurs majoritaires d'hospitalisations.

En revanche il existe une corrélation positive entre le nombre de jours d'hospitalisations et le nombre d'organes atteints, ce qui n'est pas retrouvé avec le nombre de séjours. Ces résultats sont à rapprocher de ceux retrouvés chez les patients de plus de 45 ans, qui sont aussi ceux qui présentent le plus grand nombre d'organes atteints.

## **14. Score de gravité**

Le score de gravité utilisé dans cette étude est un score composite qui prend en compte cinq atteintes d'organe. Il a été utilisé par d'autres auteurs(5)(62). Il présente l'avantage de prendre en considération des atteintes facilement quantifiables et en nombre limité. Toutefois il ne prend pas en compte des données dynamiques telles que le nombre d'épisode de STA ou de CVO, qui sont identifiés aujourd'hui dans la littérature comme facteurs de risque de mortalité.(63) A titre d'exemple, *Tweel et al.* ont proposé en 2010 un score validé en pédiatrie permettant de grader la sévérité en trois niveaux : A, B et C. Ce score prend en compte : ONA, AVC ou vasculopathie cérébrale, séquestration hépatique aigue, infection à pneumocoque, séquestration splénique

aigue, nombre d'épisodes de STA, nombre de crises douloureuses, taux d'hémoglobine, taux d'HbF, taux de LDH et taux de leucocytes.(64)

## **15. Éducation thérapeutique**

15% des patients participent au programme d'ETP proposé par le service. Ce programme est récent (débuté en juin 2018), cette proportion est amenée à augmenter dans les années à venir.

## **16. Apports de l'étude**

Cette étude propose un état des lieux descriptif récent de la population drépanocytaire régulièrement suivie dans le service. Elle permet d'avoir une vision transversale des patients et de leur prise en charge. Elle reflète l'état d'une population de 154 patients pris en charge en Centre de référence dans un centre hospitalier universitaire français avec des données très récentes (moins de 2 ans). Ainsi cette étude peut servir de point de comparaison pour des cohortes de patients pris en charge dans des pays à haut niveau sanitaire et économique.

Elle a permis une relecture de l'ensemble des dossiers, la constitution d'une base de données et l'établissement d'une liste individuelle d'examen manquants, ou de modifications de prise en charge à établir. Elle propose également des pistes d'amélioration de nos pratiques de manière plus générale. Par exemple, peu de patients HbSC ou HbSβ+ sont actuellement traités par saignées dans notre centre. Nous avons identifié plusieurs patients éligibles à ce traitement en raison des lésions de leurs organes cibles.

Nous mettons en évidence un manque de réalisation des examens complémentaires systématiquement recommandés. Cela est lié en grande partie à la multiplicité de ces examens, qui entraîne un taux élevé de non réalisation de la part des patients, malgré leur prescription. Il nous faudra réfléchir à des mesures correctives à apporter. Il faut pondérer ce propos par le fait que la tendance actuelle au sein de la communauté de médecins prenant en charge des patients drépanocytaires est de faire de la réalisation de ces examens un fait moins systématique, mais mieux adapté au cas par cas afin d'en réduire leur lourdeur. C'est une politique déjà pratiquée dans le service, même si celle-ci n'est pas évaluée ni fondée sur des données publiées de la littérature.

Nos résultats concordent pour la plupart avec les données fournies par la littérature récente. Ils nous rappellent la différence de phénotype des patients drépanocytaires selon leur type d'hémoglobine, et la nécessité d'avoir une prise en charge et un suivi adaptés à chacun d'entre eux.

Il existe peu de données dans la littérature sur le vieillissement des patients drépanocytaires. Nous avons étudié un sous-groupe de patients de plus de 45 ans, mais le manque de patients ne nous permet pas d'établir des statistiques fiables. Les patients drépanocytaires sont amenés à vivre de plus en plus longtemps et il est nécessaire d'établir des protocoles de recherche sur des cohortes prospectives afin d'étudier leur vieillissement.

## **17. Limites**

Le recueil de données de cette étude est rétrospectif à partir des dossiers informatisés des patients. Cela entraîne des biais d'information et de recueil dont il est difficile de s'affranchir. Par manque de renseignement dans les dossiers médicaux, certains paramètres relevés et annoncés dans la section matériels et méthodes n'ont pas pu être exploités et n'apparaissent pas dans les résultats. Enfin le caractère transversal de cette étude ne permet pas d'établir de lien de causalité entre les associations démontrées.

## **V. Conclusion**

Cette étude fait l'état des lieux de la population drépanocytaire adulte suivie dans le Centre de Référence des Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres Pathologies Rares du Globule Rouge et de l'Érythroïèse Adulte de Marseille (CHU Timone) en 2017 et 2018. Elle constitue une base intéressante pour une meilleure connaissance globale de ces patients, ainsi que pour servir de point de comparaison avec d'autres cohortes de pays de haut niveau sanitaire. Elle a permis la critique et l'amélioration de nos pratiques. Elle est un élément fondateur pour le développement d'études futures et notamment la mise en place d'une étude de cohorte prospective d'étude du vieillissement drépanocytaire.

## Références bibliographiques

---

1. 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. *The Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):142–51.
2. Haute Autorité de Santé - Dépistage néonatal de la drépanocytose en France [Internet]. [cited 2019 Feb 6]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1728538/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1728538/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france)
3. Filière de santé MCGRE – Maladies du Globule Rouge et de l’Erythropoïèse [Internet]. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <http://filiere-mcgre.fr/>
4. Zimmerman SA, O’Branski EE, Rosse WF, Ware RE. Hemoglobin S/O(Arab): thirteen new cases and review of the literature. *Am J Hematol*. 1999 Apr;60(4):279–84.
5. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol*. 2014 May;89(5):530–5.
6. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016 08;128(10):1436–8.
7. Crise migratoire en Europe. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 20]. Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crise\\_migratoire\\_en\\_Europe&oldid=157294214](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crise_migratoire_en_Europe&oldid=157294214)
8. Comprendre la crise des migrants en Europe en cartes, graphiques et vidéos. 2015 Sep 4 [cited 2019 Mar 20]; Available from: [https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2015/09/04/comprendre-la-crise-des-migrants-en-europe-en-cartes-graphiques-et-vidéos\\_4745981\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2015/09/04/comprendre-la-crise-des-migrants-en-europe-en-cartes-graphiques-et-vidéos_4745981_4355770.html)
9. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol*. 1998 Mar;11(1):1–51.
10. Nagel RL, Fleming AF. Genetic epidemiology of the beta s gene. *Baillieres Clin Haematol*. 1992 Apr;5(2):331–65.
11. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun*. 2010 Nov 2;1:104.
12. Piel FB, Weatherall DJ. The  $\alpha$ -thalassemias. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1908–16.
13. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, Torres M, Coic L, Arnaud C, et al. G6PD deficiency, absence of  $\alpha$ -thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):4314–7.

14. Bernaudin F, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Lelong F, Epaud R, et al. Biological impact of  $\alpha$  genes,  $\beta$  haplotypes, and G6PD activity in sickle cell anemia at baseline and with hydroxyurea. *Blood Adv.* 2018 Mar 27;2(6):626–37.
15. 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 Jan 1;91(1):288–94.
16. Olatunya OS, Albuquerque DM, Adekile A, Costa FF. Influence of alpha thalassemia on clinical and laboratory parameters among nigerian children with sickle cell anemia. *J Clin Lab Anal.* 2019 Feb;33(2):e22656.
17. Kayle M, Docherty SL, Sloane R, Tanabe P, Maslow G, Pan W, et al. Transition to adult care in sickle cell disease: A longitudinal study of clinical characteristics and disease severity. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jan;66(1):e27463.
18. 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 Jul 15;84(2):643–9.
19. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1855–65.
20. Allareddy V, Roy A, Lee MK, Nalliah RP, Rampa S, Allareddy V, et al. Outcomes of Acute Chest Syndrome in Adult Patients with Sickle Cell Disease: Predictors of Mortality. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2019 Mar 19];9(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989222/>
21. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Nov;84(6):363–76.
22. Duan XJ, Lanzkron S, Linz MO, Ewing C, Wang J, Scott AW. Clinical and Ophthalmic Factors Associated With the Severity of Sickle Cell Retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2019 Jan;197:105–13.
23. Arduini GAO, Trovó de Marqui AB. Prevalence and Characteristics of Priapism in Sickle Cell Disease. *Hemoglobin.* 2018 Mar;42(2):73–7.
24. Adesina O, Brunson A, Keegan THM, Wun T. Osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: prevalence, comorbidities, and surgical outcomes in California. *Blood Adv.* 2017 Jul 11;1(16):1287–95.
25. Mukisi-Mukaza M, Elbaz A, Samuel-Leborgne Y, Kéclard L, Le Turdu-Chicot C, Christophe-Duchange E, et al. Prevalence, clinical features, and risk factors of osteonecrosis of the femoral head among adults with sickle cell disease. *Orthopedics.* 2000 Apr;23(4):357–63.
26. Daltro G, Franco BA, Faleiro TB, Rosário DAV, Daltro PB, Fortuna V. Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. *Int Orthop.* 2018;42(7):1527–34.



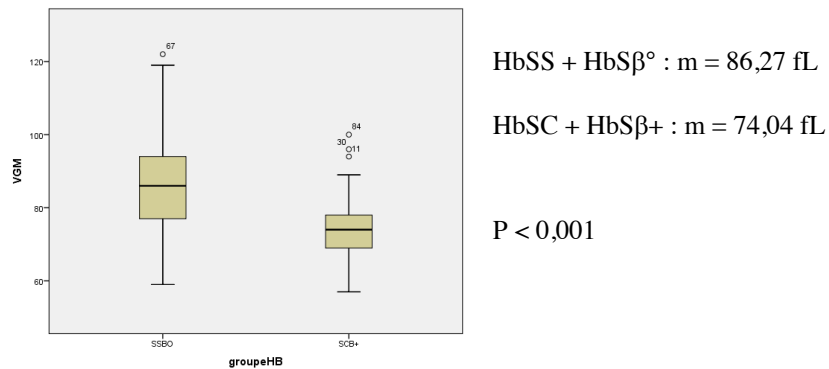
27. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med Interne*. 2015 May 11;36(5 Suppl 1):5S3-84.
28. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jun 18;387(10037):2565–74.
29. HCSP. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 Jul [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=322>
30. Savale L, Maitre B, Bachir D, Galactéros F, Simonneau G, Parent F. [Pulmonary arterial hypertension and sickle cell disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2013 Mar;42(3):338–46.
31. Hariri E, Mansour A, El Alam A, Daaboul Y, Korjian S, Aoun Bahous S. Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Int Urol Nephrol*. 2018 Jun;50(6):1075–83.
32. Cazenave M, Koehl B, Nochy D, Tharaux P-L, Audard V. [Spectrum of renal manifestations in sickle cell disease]. *Nephrol Ther*. 2014 Feb;10(1):10–6.
33. Thrower A, Ciccone EJ, Maitra P, Derebail VK, Cai J, Ataga KI. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blocking agents on progression of glomerulopathy in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):246–52.
34. Ndiaye M, Niang SO, Diop A, Diallo M, Diaz K, Ly F, et al. [Leg ulcers in sickle cell disease: A retrospective study of 40 cases]. *Ann Dermatol Venereol*. 2016 Feb;143(2):103–7.
35. Alavi A, Kirsner RS. Hemoglobinopathies and Leg Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015 Sep;14(3):213–6.
36. La consommation de tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolutions récentes - Évolutions n°31 avec tableaux [Internet]. [cited 2019 Mar 4]. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildocFB.asp?numfiche=1623>
37. Sadreameli SC, Kopp BT, Creary SE, Eakin MN, McGrath-Morrow S, Strouse JJ. Secondhand Smoke Is an Important Modifiable Risk Factor in Sickle Cell Disease: A Review of the Current Literature and Areas for Future Research. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 12;13(11).
38. Benneh-Akwasi Kuma A, Owusu-Ansah AT, Ampomah MA, Sey F, Olayemi E, Nourai M, et al. Prevalence of relative systemic hypertension in adults with sickle cell disease in Ghana. *PloS One*. 2018;13(1):e0190347.
39. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, Wright EC, Smith J, Phillips G, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med*. 1997 Feb;102(2):171–7.

40. Zhou J, Han J, Nutescu EA, Galanter WL, Walton SM, Gordeuk VR, et al. Similar burden of type 2 diabetes among adult patients with sickle cell disease relative to African Americans in the U.S. population: a six-year population-based cohort analysis. *Br J Haematol*. 2019 Feb 3;
41. Yahaya IA, Isah HS, Anaja PO. Serum fructosamine in the assessment of glycaemic status in patients with sickle cell anaemia. *Niger Postgrad Med J*. 2006 Jun;13(2):95–8.
42. Mastandréa ÉB, Lucchesi F, Kitayama MMG, Figueiredo MS, Citero V de A. The relationship between genotype, psychiatric symptoms and quality of life in adult patients with sickle cell disease in São Paulo, Brazil: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. 2015 Oct;133(5):421–7.
43. Seminog OO, Ogunlaja OI, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of individual malignant neoplasms in patients with sickle cell disease: English national record linkage study. *J R Soc Med*. 2016 Aug;109(8):303–9.
44. Verger P, Fressard L, Cortaredona S, Lévy-Bruhl D, Loulergue P, Galtier F, et al. Trends in seasonal influenza vaccine coverage of target groups in France, 2006/07 to 2015/16: Impact of recommendations and 2009 influenza A(H1N1) pandemic. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2018 Nov;23(48).
45. Zheng Y, Maitta RW. Alloimmunisation rates of sickle cell disease patients in the United States differ from those in other geographical regions. *Transfus Med Oxf Engl*. 2016 Jun;26(3):225–30.
46. da Cunha Gomes EG, Machado L a. F, de Oliveira LC, Neto JFN. The erythrocyte alloimmunisation in patients with sickle cell anaemia: a systematic review. *Transfus Med Oxf Engl*. 2018 May 29;
47. Narbey D, Habibi A, Chadebech P, Mekontso-Dessap A, Khellaf M, Lelièvre J-D, et al. Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2017 Dec;92(12):1340–8.
48. 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. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1317–22.
49. Steinberg MH, Nagel RL, Brugnara C. Cellular effects of hydroxyurea in Hb SC disease. *Br J Haematol*. 1997 Sep;98(4):838–44.
50. Yates AM, Dedeken L, Smeltzer MP, Lebensburger JD, Wang WC, Robitaille N. Hydroxyurea treatment of children with hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):323–5.
51. Miller MK, Zimmerman SA, Schultz WH, Ware RE. Hydroxyurea therapy for pediatric patients with hemoglobin SC disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Jul;23(5):306–8.
52. Summarell CCG, Sheehan VA. Original Research: Use of hydroxyurea and phlebotomy in pediatric patients with hemoglobin SC disease. *Exp Biol Med Maywood NJ*. 2016;241(7):737–44.

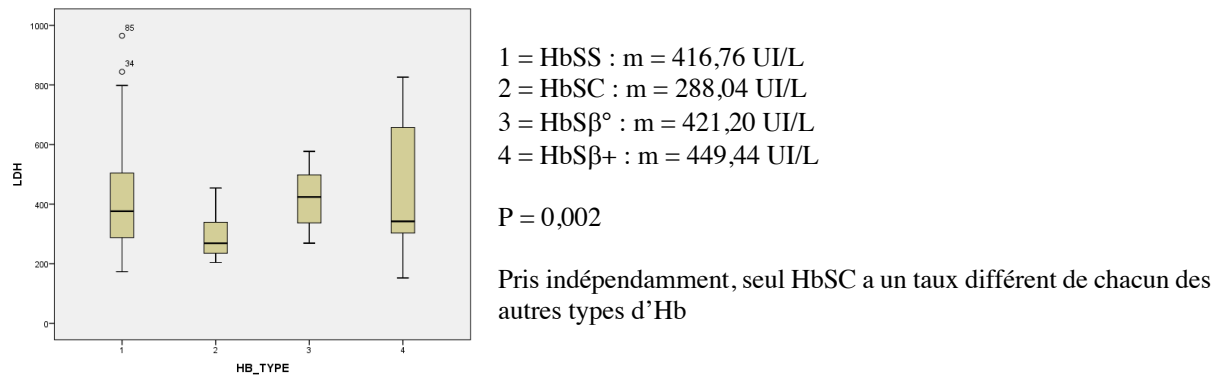
53. Luchtman-Jones L, Pressel S, Hilliard L, Brown RC, Smith MG, Thompson AA, et al. Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. *Am J Hematol*. 2016 Feb;91(2):238–42.
54. Naessens V, Ward R, Kuo KHM. A proposed treatment algorithm for adults with Haemoglobin SC disease. *Br J Haematol*. 2018 Aug;182(4):607–9.
55. McCaskill ML, Ogunsakin O, Hottor T, Harville EW, Kruse-Jarres R. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Diet Mediates Vaso-Occlusive Related Hospitalizations in Sickle-Cell Disease Patients. *Nutrients*. 2018 Sep 29;10(10).
56. Maladies auto-immunes [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
57. Haute Autorité de Santé - Déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase) ou FAVISME [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2800207/fr/deficit-en-g6pd-glucose-6-phosphate-deshydrogenase-ou-favisme](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2800207/fr/deficit-en-g6pd-glucose-6-phosphate-deshydrogenase-ou-favisme)
58. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007 Jan;21(1):37–47.
59. Maurel S, Stankovic Stojanovic K, Avellino V, Girshovich A, Letavernier E, Grateau G, et al. Prevalence and correlates of metabolic acidosis among patients with homozygous sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 Apr;9(4):648–53.
60. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia [see comments]. *Blood*. 1992 May 15;79(10):2555–65.
61. Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sickle cell disease in the older adult. *Pathology (Phila)*. 2017 Jan;49(1):1–9.
62. Afenyi-Annan A, Kail M, Combs MR, Orringer EP, Ashley-Koch A, Telen MJ. Lack of Duffy antigen expression is associated with organ damage in patients with sickle cell disease. *Transfusion (Paris)*. 2008 May;48(5):917–24.
63. do Nascimento EM, de Castro Lobo CL, de Bragança Pereira B, Ballas SK. Survival Probability in Patients with Sickle Cell Anemia Using the Competitive Risk Statistical Model. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019022.
64. Tweel XW van den, Lee JH van der, Heijboer H, Peters M, Fijnvandraat K. Development and validation of a pediatric severity index for sickle cell patients. *Am J Hematol*. 2010;85(10):746–51.

## Annexes

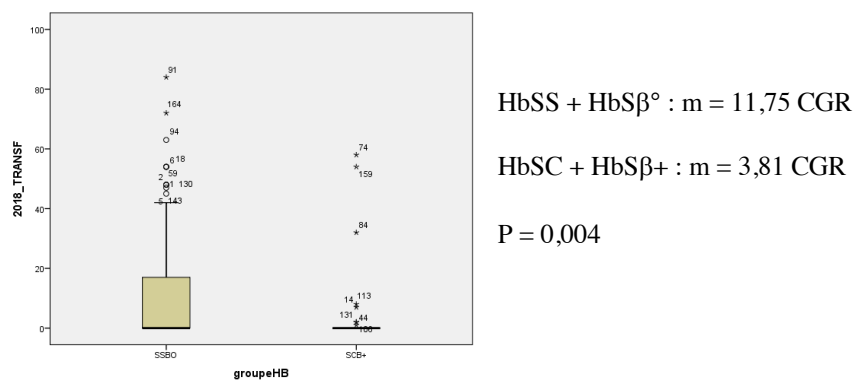
Annexe 1 : Comparaison du VGM en fonction du type d'hémoglobine : HbSS + HbSβ° vs. HbSC + HbSβ+



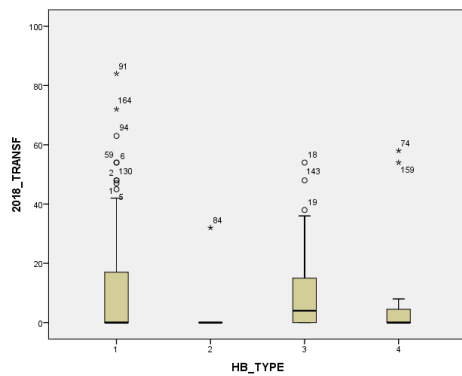
Annexe 2 : Comparaison du taux de LDH en fonction du type d'hémoglobine



Annexe 3 : Comparaison du nombre de CGR transfusés en 2018 : HbSS + HbSβ° vs. HbSC + HbSβ+



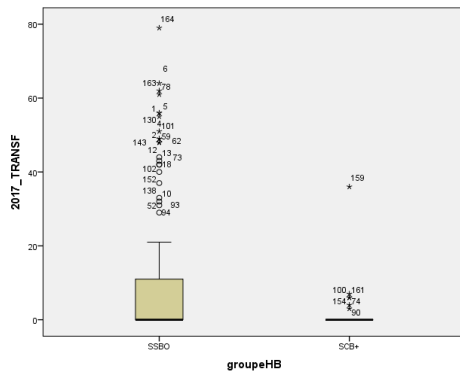
Annexe 4 : Comparaison du nombre de CGR transfusés en 2018 en fonction du type d'hémoglobine



- 1 = HbSS : m = 11,64 CGR
- 2 = HbSC : m = 1,19 CGR
- 3 = HbSβ° : m = 12,25 CGR
- 4 = HbSβ+ : m = 8,25 CGR

P = 0,54

Annexe 5 : Comparaison du nombre de CGR transfusés en 2017 : HbSS + HbSβ° vs. HbSC + HbSβ+

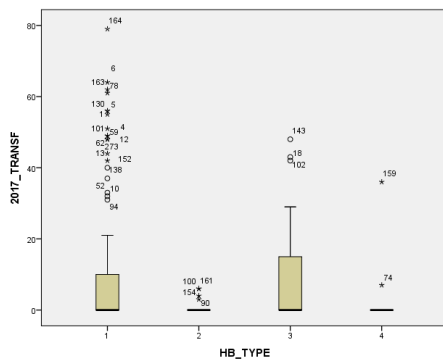


HbSS + HbSβ° : m = 11,72 CGR

HbSC + HbSβ+ : m = 1,44 CGR

P < 0,001

Annexe 6 : Comparaison du nombre de CGR transfusés en 2017 en fonction du type d'hémoglobine



- 1 = HbSS : m = 12,04 CGR
- 2 = HbSC : m = 0,70 CGR
- 3 = HbSβ° : m = 10,30 CGR
- 4 = HbSβ+ : m = 2,69 CGR

P = 0,015

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

