REPUBLIQUE DU BENIN
****

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
****

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI
****

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE

Année 2019-2020 **N° 2329**

SYNDROME DREPANOCYTAIRE MAJEUR ET PALUDISME EN MILIEU HOSPITALO-UNIVERSITAIRE A COTONOU (BENIN)

THESE
Présentée et soutenue publiquement le 30 Mars 2021
pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Par :

Axel Rudy Mèdessè ADANHO
Né le 17 Octobre 1991 à Cotonou (République du Bénin)

Présidente du Jury
Pr Dorothée KINDE-GAZARD

Membres du Jury
Pr Ludovic ANANI
MCA Gaspard GBESSI

Directrice de thèse
Pr Dorothée KINDE-GAZARD

Co-directeurs de thèse
Dr Alban ZOHOUN
Dr Tatiana BAGLO

REPUBLIQUE DU BENIN
*****
UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LE DOYEN

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur MEHINTO Delphin K.

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Professeur ZOUMENOU Eugène

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé YEMOA Loconon Y. Achille

VICE-DOYENNE/ECOLES : Professeur EZIN-HOUNGBE Josiane

Année : 2018-2019 (version octobre 2019)

[2]

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr HOUNGBE Fabien	Médecine Interne
2.	Dr EZIN-HOUNGBE Josiane	Psychiatrie Adulte
3.	Dr HOUINATO Dismand Stéphan	Neurologie
4.	Dr ADJIBABI Wassi	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
5.	Dr. KINDE GAZARD Dorothée Akoko	Parasitologie Mycologie
6.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi	Chirurgie Viscérale
7.	Dr VIGNIKIN -YEHOUESSI Bernadette	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
8.	Dr GANGBO Flore	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
9.	Dr HOUNNOU-TCHABI Sidonie	Ophtalmologie
10.	Dr. LALEYE Anatole O. A	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
11.	Dr. AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi	Biophysique, Médecine Nucléaire
12.	Dr FIOGBE Michel Armand	Chirurgie Pédiatrique
13.	Dr HOUENASSI D. Martin	Cardiologie
14.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
15.	Dr KPADONOU Toussaint G.	Médecine Physique – Réadaptation
16.	Dr SOUNOUVOU Ignace	Ophtalmologie
17.	Dr BIAOU Olivier	Imagerie Médicale
18.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette	Ophtalmologie
19.	Dr ZANNOU D. Marcel	Médecine Interne
20.	Dr ZOUMENOU Eugène	Anesthésie-Réanimation
21.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
22.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé *
LE DOYEN

23. Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	DermatologieVénérologie
24. Dr AFFOLABI Dissou.....	Bactériologie-Virologie
25. Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
26. Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix.....	Dermatologie- Vénérologie
27. Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin.....	Physiologie
28. Dr FIOSSI-KPADONOU Emilie	Pédopsychiatrie
29. Dr HOUNNOU d'ALMEIDA Marcelline Edith Solange....	Pédiatrie et Génétique Médicale
30. Dr MADOUGOU Soumaïla	Orthopédie et Traumatologie
31. Dr TONATO Josiane Angéline Adjoua.....	Gynécologie-Obstétrique
32. Dr ADJIEN Kodjo Constant.....	Neurologie
33. Dr OGOUYEMI-HOUNTO Aurore Bertille.....	Parasitologie
34. Dr SAGBO Gratien.....	Pédiatrie
35. Dr SEHONOU Jean.....	Hépato-Gastro-Entérologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé * LE DOYEN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

1.	Dr RAHIMY Mohamed Chérif Deen.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
2.	Dr ASSOUTO A. Pamphile.	Anesthésie –Réanimation
3.	Dr AVAKOUDJO François	ORL-ChirurgieCervicoFaciale

4.	Dr GANSOU Grégoire Magloire	Psychiatrie
5.	Dr GBENOU Antoine Séraphin	Chirurgie Pédiatrique
6.	Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
7.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
8.	Dr ALAMOU Soulé	Ophtalmologie
9.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
10.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
11.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
12.	Dr HOUNKPATIN Benjamin Ignace Bodounrin.....	Gynécologie Obstétrique
13.	Dr LAWSON AFOUDA Sonia.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
14.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique
15.	Dr YEKPE AHOUANSOU Patricia Frida.....	Imagerie Médicale
16.	Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
17.	Dr AGUEMON Badirou Din.....	Santé Publique
18.	Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
19.	Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne
20.	Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
21.	Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
22.	Dr LALYA Francis Honorat	Pédiatrie et Génétique Médicale
23.	Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande	Parasitologie –Mycologie
24.	Dr VIGAN Jacques	Néphrologie
25.	Dr YEMOA Loconon Y Achille.	Chimie Analytique et Bromatologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé *
LE DOYEN

MAÎTRE DE CONFERENCES

1.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache.....	Pharmacologie Clinique

MAITRES ASSISTANTS

1.	Dr BIO-TCHANE Imrane.....	Chirurgie Maxillo-Faciale
2.	Dr KEREKOU Célestine Annelie.	Endocrinologie
3.	Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry.....	Neurochirurgie
4.	Dr BAGNAN TOSSA Léhila.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
5.	Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
6.	Dr GANFON Habib M.Yoel.	Pharmacognosie (Matière médicale)
7.	Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
8.	Dr ALIHONOU Florence	Pédiatrie et Génétique Médicale
9.	Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
10.	Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-ChirurgieCervicoFaciale
11.	Dr WANVOEGBE Armand.....	Médecine Interne
12.	Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adouké.....	Ophtalmologie
13.	Dr AKPADJAN Gbèmawonmédé Fabrice.....	Dermatologie-Vénérologie
14.	Dr CHIGBLO Segla Pascal Eric.....	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
15.	Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle.....	Dermatologie-Vénérologie
16.	Dr DJOSSOU Médéssè David (Demande de mise à disponibilité)	Odontologie Pédiatrique
17.	Dr HODONOU Détondji Fred Jean-Martin.....	Urologie-Andrologie
18.	Dr LAWANI Ismail.....	Chirurgie Viscérale
19.	Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu.....	Gynécologie-Obstétrique
20.	Dr ZOHOUN GUIDIBI Lutécia Myria Ayaba.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
21.	Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
22.	Dr ADJADOHOUN Sonia Bignon Mahussi Gwladys	Radiologie
23.	Dr ADJAGBA D. Philippe M.....	Cardiologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé *
LE DOYEN

24.	Dr AMOSSOU L. François.....	Traumatologie-Orthopédie
25.	Dr ATTOLOU Sètondji.....	Chirurgie Générale
26.	Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon.....	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
27.	Dr GNANGNON Freddy Houehanou Rodrigue.....	Cancérologie Chirurgicale
28.	Dr GNINKOUN Comlan Jules.....	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
29.	Dr IMOROU Yacoubou.....	Chirurgie Générale
30.	Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi.....	Gastroentérologie et Hépathologie
31.	Dr LOKOSSOU M. Symphorose.....	Gynécologie-Obstétrique
32.	Dr PADONOU Abiodoun Djossè.....	Traumatologie-Orthopédie
33.	Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo.....	Santé Publique
34.	Dr SEIDOU Falilatou.....	Anatomie Pathologique
35.	Dr SONOU Djidjoho Joël A.....	Cardiologie
36.	Dr TOGNIFODE M. Véronique.....	Gynécologie-Obstétrique
37.	Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Denis.....	Chimie Organique
38.	Dr WACHINOU Ablo Prudence.....	Pneumo-Phtisiologie
39.	Dr YEVI Dodji Magloire Inès.....	Urologie Andrologie
40.	Dr BADOU Agnès Sylvie.....	Ethnologie

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé * LE DOYEN

OCTOBRE 2019

ASSISTANTS

1.	Dr VIGNON Cyprien K. (Procédure d'appel en cours pour service abandonné)	Chirurgie Générale
2.	Dr LANKPEKO-AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
3.	Dr HOUNKPONOU Eliane K. Murielle	Cardiologie
4.	Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
5.	Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale
6.	Dr SOSSA Jean	Urologie

7.	Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie
8.	Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
9.	Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette Ayaba	Chirurgie Buccale
10.	Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
11.	Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
12.	Dr BOGNON Gilles M	Pédiatrie
13.	Dr LAWSON Roland F (Situation non connue)	Pharmacologie
14.	Dr MIKPONHOUE Rose C	Médecine du Travail
15.	Dr PADONOU Caroline	Pédiatrie
16.	Dr ANAGONOU Lary Lucrèce	Pédopsychiatrie
17.	Dr KLIKPO Elvyre	Psychiatrie Adulte
18.	Dr ADJOBIMEY Mênonli	Santé au Travail
19.	Dr AHOUNOU Ernest Stéphane	Anesthésie-Réanimation
20.	Dr HOUESSOU ENIANLOKO Nicole Zinhoué épse TCHIAKPE	Pédiatrie
21.	Dr DANGBEMEY Djima Patrice	Gynécologie-Obstétrique
22.	Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles	Biophysique
23.	Dr MIZEHOUN GbèdéconCarmelle	Nutrition et Diététique
24.	Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I.	Anatomie
25.	Dr AÏGBE Nestor	Ophtalmologie
26.	Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard	Psychiatrie
27.	Dr DADJO Kinski Aumar	Traumatologie Orthopédie
28.	Dr Alexis Do SANTOS ZOUNON	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
29.	Dr GOUKODADJA Oswald	Traumatologie Orthopédie
30.	Dr ASSANHOU Assogba Gabin	Pharmacie Galénique
31.	Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana	Hémétologie biologie

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé *
LE DOYEN

SEPTEMBRE 2019

EMERITES

1- Dr BASSABI Souleymane.....

2- Dr AHYI Réné A. Galbert.....

3- Dr PADONOU Nazaire.....

4- Dr HOUNKPE Célestin.....

5- Dr Do ANGO-PADONOU Florencia.....

6- Dr GNINAFON Martin.....

7- Dr ALIHONOU Eusèbe Magloire.....

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé * LE DOYEN

COLLABORATEURS

A- COLLABORATEURS EXTERIEURS

1- Dr LECLERCQ Joëlle.....	Professeur en Pharmacognosie à la Faculté de Médecine de l'Université Catholique de Louvain
2 - Dr CREPPY Edmond.....	Professeur de Toxicologie- Université de Bordeaux 2
3 - Dr ATINDEHOU Eugène.....	Professeur de Chimie Analytique à l'Université d'Abidjan (RCI)
4 - Dr GRISLAIN Luc.....	Professeur de Galénique à l'Université Bordeaux 2

5 - Dr POUPAERT Jacques.....	Professeur de Chimie Pharmaceutique à l'UCL (Belgique)
6 - Dr EVRARD Brigitte.....	Professeur de Galénique à l'Université de Liège
7-Dr ROBERT Jean-Michel	Professeur de Chimie Thérapeutique/UFR Pharmacie Université de Nantes
8- Dr ZIME DIAWARA H. Hermine	Maître-Assistant en Sciences Pharmaceutiques : Option Pharmacie Galénique (Burkina-Faso)



B- COLLABORATEURS NATIONAUX

1 - Dr MAKOUTODE Michel	Professeur Titulaire en Santé Publique à l'Institut Régional de Santé Publique (Retraité)
2 - Dr LOKO Frédéric Simplice	Professeur Titulaire de Biochimie à l'Ecole Polytechnique de l'UAC (Retraité)
3–Dr AHISSOU Hyacinthe.....	Professeur Titulaire de Biochimie à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC (Retraité)
4–Dr GBENOU Joachim	Professeur Titulaire de Chimie Organique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
5- Dr OUENDO Marie-Edgard Dona.....	Professeur Titulaire en Santé Publique, Epidémiologie, Nutrition
6- Dr AGUEH Victoire.....	Maître de Conférences Agrégé en Santé Publique (IRSP) (Retraité)
7–Dr JOSSE Roger Gérard	Professeur Titulairede Chimie Analytique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
8–Dr GBAGUIDI Fernand	Professeur Titulaire de Chimie Organique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
9–Dr WOTTO Valentin	Maître de Conférences de Chimie Physique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
10- Mr ATOHOUN Guy	Professeur Titulaire de Chimie Minérale
11- Dr EZIN Eugène.....	Maître de Conférences en Informatique à l'Institut de Mathématiques et de Sciences Physiques de l'UAC
12 – Dr OGOUYANDJOU Simplice.....	Maître de Conférences en Mathématiques

OCTOBRE 2019

13 - Dr KPOVIESSI Salomé	Maître de Conférences en Chimie et Applications à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
14- Dr DJEIGO Gaudens	Professeur Titulaire en Ecologie/Botanique
15- Mr AGBANI Benoît	Maître Assistant de Physique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
16- Dr MEDEGAN FAGLA Sèdami Romarique.....	Maître-Assistant en Chimie Organique.

OCTOBRE 2019

C- ENSEIGNANTS ASSOCIES

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé * LE DOYEN

1 - Mr JADIN Olivier	Kinésithérapie
2 - Mr YEHOUESSI Jacques	Soins infirmiers
3 - Mme QUENUM Marie	Soins infirmiers
4 - Mr AFANUH Matthew.....	Anglais
5- Dr HENADOU Martin	Législation Pharmaceutique
6 - Dr AHLONSOU Prosper	Législation Pharmaceutique
7 - Mr [illegible]ANI Yves.....	Techniques de kinésithérapie passive
8 - Mr ASSOGBA Franck.....	Techniques de kinésithérapie active
9 - Mr GNIMASSOU Karol.....	Techniques de kinésithérapie respiratoire
10- Mme DJIVOH Yolande.....	Périnéologie
11- Mr AHO Audrey	Electrothérapie
12 - Dr HOUNGBEDJI Germain	Analyse du mouvement, Biomatériaux et Thérapie Manuelle Orthopédique
13 - Mr SOGBOSSI Emmanuel.....	Anatomie palpatoire

14 - Mme ZOUNON Diane.....	Analyse du mouvement
15 - Mr OLOUKA Jean.....	Techniques de kinésithérapie en neurologie adulte
16 - Mme BABI Josiane.....	Techniques de kinésithérapie en neurologie-pédiatrie
17 - Mr ACAKPO Alfred.....	Nutrition
18- Mr KADI Christophe.....	Anglais
20 - Mr DJOSSOU A. K. Alfred.....	Anglais
21 - Mr SOUMANOU Mohamed.....	Technologiealimentaire
22 - Mr ABOU Adam.....	Technologie alimentaire
23 - Mme CAPO-CHICHI Callinice.....	Biologie moléculaire
24 - Mr SANNI Ambaliou.....	Biologie moléculaire
25 - Dr ALASSANI Adébayo.....	Médecine interne/Nutrition
26 - Mr MIKODE Denis.....	Nutrition
27 - Mme LOKOSSOU Céline.....	Nutrition
28 - Mme HOUNGBO Hermance.....	Nutrition
29 - Mr ADOMAHOU David.....	Nutrition
30 -Mme DOSSOU-SINTONDJI Reine.....	Nutrition
31- Dr SOSSA Charles.....	Nutrition
32 - Mr HESSOU Joseph.....	Nutrition
33 - Mme MELOME Marie Constance	Communication
34 - Mme COSSI Reine.....	Méthodologie
35 – Dr MOROU Karim	Nutrition
36– Dr AZANDJEME Colette	Nutrition
37-MmeNapporn Clarisse.....	Psychologie Sociale, (Maître-assistant à la FLASH)

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi * Faculté des Sciences de la Santé *
LE DOYEN

38 - Mr AÏHOU Mamère.....	Finances Publiques
39 -Mr AMOUSSOU YEYE Denis	Psychologie générale, Psychologie du couple
40- Dr BODEA Gilbert	Méthodologie de la recherche, Sociologie de la famille
41 - Mr ZANNOU Jules.....	Droit Administratif et Constitutionnel
42 - Mr KEKE Jean-Claude.....	Economie
43 - Mr AVOCE Viagamou.....	Economie
44- Mr EKPINSE Emile.....	Rédaction administrative
45 - Mme SAGBOHAN Mireille.....	Economie Familiale, Economie Sociale
46- Mr HOUEDJISSIN Benoit.....	Déviance et délinquance juvénile
47 - Mme AKINHOLA Valérie.....	Méthodologie d'intervention, intervention sociale d'aide à la personne
48 - Mme IDOSSOU Valérie.....	Introduction à la politique sociale, politique de protection des personnes âgées, cadre théorique, service social de groupe
49- Mr ADJAÏ Olivier.....	Politique de protection sociale de l'enfant
50 - Mr TONI Mathias.....	Politique de la jeunesse, Politique de protection sociale des personnes handicapées
51- Mr COMAHOUE Franck	Politique de protection sociale de l'enfant, TD devoir médico-social (Méthodologie d'intervention)
52- Mme SESSOU Fidélia	TD Devoir social (Méthodologie d'intervention)
53- Mme de SOUZA Pélagie.....	Socio-Anthropologie Générale
54 - Mr SOSSOU Janvier	Technique d'animation
55 - Mr HOUNTONDJI Albert	Droit du travail
56 - Mr HOUNTONDJI Jules	Service social communautaire
57- Mr ALADATIN Prévert	Droit Pénal Général, Procédure Pénal
58 - Dr IBIKUNLE Charles	Introduction au Droit, Droit civil
59 - Mme TCHIBOZO Pauline	Intervention d'aide à la personne

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey Calavi * Faculté des Sciences de la Santé *
LE DOYEN

60- Mr ATODJINOU Candide	Statistique
61- Mr AKOCHAYE Nicolas	Démographie
62 - Dr VISSOH Séraphin.....	Méthodologie de la Recherche
63 – Mr GBEHINTO Bruno	Gestion de projet
64- Mme DARBOUX Marie Antoinette Brigitte.	Littérature Anglaise et Américaine

Université d'Abomey Calavi * Faculté des Sciences de la Santé * LE DOYEN

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey Calavi * Faculté des Sciences de la Santé * LE DOYEN

Professeur Delphin K. MEHINTO

DEDICACES

A Dieu, Père, Fils et Esprit Saint :

A Toi tout honneur et toute gloire ;

Ta lumière m'a guidé sur ce long chemin,

Ton amour m'a rassuré,

Ta providence m'a soutenu.

Que Ta grâce m'accompagne dans cette profession pour qu'elle traduise tout ce que ton cœur miséricordieux m'a donné.

A la Ste Vierge Marie :

Merci pour ton intercession, pour tous ces nœuds que tu as démêlés dans ma vie. Avec toi, je veux encore rendre grâce au Seigneur. *Merci de toujours veiller sur moi et de me protéger.*

Aux Sts Jean-Marie Vianney, Philomène, Antoine, Joseph et Thérèse :

A travers les siècles, votre témoignage et vos enseignements m'ont accompagné. *Merci pour votre intercession*.

A feue ma grand-mère, Céline KOFFI ADONON

Merci pour tant d'amour, de confiance et de prières. Tu m'as donné une maman formidable… Aujourd'hui se réalise ta prédiction. J'espère être à la hauteur de tes attentes. *Repose en paix.*

A feu mon grand-père, René ADONON

Tu nous as quittés avant de voir l'aboutissement de ce travail. Merci pour le soutien et les encouragements. *Repose en paix*.

A ma Mère :

Pour tous les sacrifices et les renoncements, le courage et la force, la patience et tant d'amour… Je ne pourrai jamais te dire combien je suis reconnaissant.et combien je t'aime maman. Merci, infiniment. *Que Dieu t'accorde une longue vie, une parfaite santé, et nous donne de t'apporter davantage de joie.*

A mon Père :

Merci pour tes conseils, ta patience et ton esprit d'écoute. Ta sagesse et ton goût du travail bien fait m'ont toujours été précieux ; ils s'illustrent encore dans ce travail. *Que le Seigneur me donne la grâce de te rendre fier à l'image de toute l'admiration que je te porte.*

A ma sœur et à mes frères : Corynne, Ariel et Aurèle ADANHO

Je suis vraiment chanceux de vous avoir à mes côtés. Votre compassion, votre soutien et votre dévouement sont inestimables. *Que le Seigneur vous le rende et nous garde toujours unis.*

Aux Médecins Cne Espérance ESSOU et Elias SOGAN

Vos cœurs généreux n'ont jamais douté. Merci pour la mobilisation et le support depuis toutes ces années et pour m'avoir tiré si souvent d'embarras. *Que Dieu bénisse vos foyers et soutienne vos projets.*

A mon conseiller spirituel, Père Jean HOUELETE : Vos prières et la profondeur de vos enseignements ont littéralement soigné mon âme et m'ont arraché au désespoir. Que Dieu bénisse votre ministère et le fructifie davantage pour la gloire de Son Nom. *Demeurez comblé de de grâces*

A ces magnifiques personnes que j'ai la chance d'appeler mes amis :

Karell ATTOLOU, Lionel OYEDOKOU, Patrick SEMBEYA, Maryline SINLETE, Grâce QUENUM, Karen TOUDONOU, Spero ADEN HENRI, Cinna KANHONOU, Géronime LINO, Rudy AWANOU, Colombe HOSSOU, Gloria COTOMALE, Mardochée ZOSSOU, Christelle SEDJAME, Ruth CHOGOLOU, Fleur BIO YARA. Merci d'avoir toujours été présents.

Que Dieu rende fructueuses vos carrières et vous comble de bonheur.

A la communauté des élèves officiers médecins béninois de l'ESSAL :

Dr Fructueux GBAGUIDI, Dr Romuald BOTHON, Dr Achille KPETEKOUSSO, Dr Jean Baptiste AGAI, Dr Aurel ABILOGOUN CHOKKI, Dr Mariano EFIO, Dr Germain HOUNGUEVOU, Dr Jimy BATCHO, Dr Harishu DOKOTO, Dr Espérance ESSOU, Dr Rogelli DJOGBE, Dr Roméo TOGAN, Dr Elias SOGAN, Dr Rachid SANMA, Loutou AFFO, Crédo DOHOU, Euphrem LOKO, Alban AYA, Mardoché AVLESSI, Pascal ODJOUGBELE, Marcel LOKO, Naimath

BATOKO, Benedictes AYAKA, Espérance SOSSOU, Mouinath BAGOUDOU, Frenel HOUNKPE, Karelle LADEKPO, Nasrine BARE.
Vous m'avez porté comme une famille, je n'y serais jamais arrivé sans votre soutien constant et indéfectible.
Que Dieu vous le rende au centuple, vous bénisse et renforce la force de nos liens.

A mes parrains, Dr Jean Marie AMOUSSOU-K., Dr Roméo TOGAN : Vos précieux conseils, votre gentillesse et votre disponibilité, m'ont accompagné depuis mes premiers pas en médecine. Dans la crise vous m'avez permis de tenir debout. *Soyez bénis dans la prospérité*

A la 20ème promotion des élèves officiers médecins de l'ESSAL :
Je n'oublie pas les douloureuses épreuves que nous avons traversées ensemble. Avec courage et détermination on arrive toujours à bout.
Que Dieu nous donne toujours la force d'avancer.

A la 16ème promotion des Enfants de troupe du Prytanée Militaire de Bembérékè. *Restons toujours unis.*

A mes frères d'armes décédés : Hermann, Micaël, Guy-Alexandre, Merlin. *Reposez en paix.*

Au groupe de Génie en Herbe de la FSS de Cotonou : Si j'ai pu m'intégrer c'est grâce à vous tous, la connaissance et la culture ne connaissent ni limitations, ni frontières. *Restons unis pour relever des défis encore plus grands*.

REMERCIEMENTS

- **A tout le personnel du Centre de Santé de la Police Républicaine :**

Dr Bénito SANTOS, Dr Oswald GOUKODADJA, Dr Richard HOUEZE, Dr Secondine GNINTOUNGBE ; les infirmiers et infirmières.

Gratitude pour la confiance accordée

- **A mes précieux collègues de travail** :

Dr Romaric LANTONKPODE, Dr Abdel Majid ALI-KPARAH, Dr Mathieu GBODO, Dr Harold DJATO, Dr Véronique ABALO, Dr Mariette TAMEGNON.

Que Dieu vous garde

- **Au groupe de prière Ste Philomène :**

Merci pour les prières et la sollicitude.

Pluie de bénédictions

- **A tout le personnel de la CUMAS, spécialement Monsieur Bertin TOHOU**

Merci pour l'accueil, l'ambiance chaleureuse et la collaboration.

Sincères remerciements

- ***A tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail et qui m'ont soutenu par leurs actes ou prières, mais que je ne saurais citer de peur d'en oublier.***

Merci encore et que Dieu vous bénisse.

HOMMAGES

A notre maître et directeur de thèse,

Professeur titulaire Dorothée KINDE GAZARD

Cher maître, nous gardons de bons souvenirs de votre enseignement brillant et précieux. Votre dynamisme, votre rigueur et votre goût du travail bien fait nous ont profondément marqué. Au cours de ce travail, j'ai eu la chance de découvrir votre grand humanisme et votre patience, ce qui renforce ma profonde déférence. Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger cette thèse. Veuillez trouver à travers ce travail, cher maître, la manifestation de notre plus haute estime et de notre profond respect.

Hommages respectueux.

A nos maîtres et co-directeurs de thèse,

Docteur Alban ZOHOUN

Cher maître, vous avez bien voulu diriger ce travail et nous guider à chaque étape de sa réalisation par vos conseils et vos encouragements. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Travailler avec vous a été une très instructif sur tous les plans. Votre amabilité, votre abord facile et votre compassion suscitent notre admiration.

Hommages respectueux.

Docteur Tatiana BAGLO

Cher maître, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier la responsabilité de ce travail. Nous vous en remercions profondément. Nous vous sommes très reconnaissant pour le temps et les sacrifices que vous avez dû faire pour nous guider aux dépens de vos obligations, même au-delà des frontières.

Hommages respectueux.

Au Président du Jury

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos lourdes responsabilités. Vos critiques et observations contribueront à l'améliorer. Permettez-nous de vous exprimer ici, le témoignage de notre profond respect.

Hommages respectueux.

A nos maîtres, les honorables membres du jury

Chers maîtres, malgré vos multiples occupations, vous avez accepté avec de juger notre travail. Vos précieuses recommandations seront prises en compte pour améliorer la qualité de celui-ci. Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect.

Hommages respectueux.

A tous mes maîtres de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou

Pour cette chance que vous m'avez accordée en m'accueillant dans cette faculté, veuillez accepter mes remerciements les plus sincères. Il vous revient le mérite de nous avoir prodigué un enseignement profitable et une formation complète.

Profonde gratitude.

Par délibération, la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou a arrêté que les opinions émises dans cette thèse n'engagent que son auteur

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- CD 36 : Cluster de différenciation 36
- CNHU HKM : Centre National Hospitalo-Universitaire Hubert Koutoukou Maga
- CO : Monoxyde de Carbone
- CRP : C Reactive Protein
- CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
- CUMAS : Clinique Universitaire des Maladies du Sang
- CVO : Crise Vaso Occlusive
- DP : Densité Parasitaire
- Fl : femtolitre
- FS : Frottis Sanguin
- FvW : Facteur von Willebrand
- G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
- GE : Goutte épaisse
- Gpx : Glutathion peroxydase
- GR : globule rouge
- Hb : Hémoglobine
- HbS/F/A/E: Hémoglobine S/F/A/E
- HLA : Human Leukocyte Antigen
- HO-1 : Hème Oxygénase – 1
- Hte : Hématocrite
- IC : Intervalle de Confiance
- ICAM -1 : Intra Cellular Adhesion Molecule -1
- IgG/M : Immunoglobuline G/M
- IL-1/2/6 : Interleukine 1/2/6
- KEAP-1: kelch-like ECH associated protein-1
- LDH : Lactico Déshydrogénase

- MDA : malondialdehyde
- µL : microlitre
- MGG : May Grumwald Giemsa
- NO : Monoxyde d'Azote
- NRF-2: Nuclear Factor erythroïd 2- related factor 2
- OMS/WHO : Organisation Mondiale de la Santé
- P. : Plasmodium
- PCR : Polymerase chain Reaction
- Pg : picogramme
- RR : Risque relatif
- SDM : Syndrome Drépanocytaire Majeur
- SPH : Splénomégalie Palustre Hyperréactive
- STA : Syndrome Thoracique Aigu
- TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule - 1
- VGM : Volume Globulaire Moyen
- Vs : Versus

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I:	Signes de gravité du paludisme	24
Tableau II:	Répartition des cas selon la période et le mode d'admission	44
Tableau III:	Répartition selon les admissions pour paludisme	44
Tableau IV:	Répartition de la population en fonction de la profession	48
Tableau V:	Répartition des patients selon la qualité du suivi	49
Tableau VI :	Répartition des décès selon le sexe et le SDM.....	50
Tableau VII :	Répartition de la population par fréquence des symptômes.....	51
Tableau VIII :	Fréquence des complications aiguës de la drépanocytose	52
Tableau IX:	Répartition des foyers infectieux associés au paludisme	53
Tableau X :	Fréquence du paludisme grave en fonction du SDM.....	53
Tableau XI :	Analyse des signes de gravité de paludisme selon SDM	54
Tableau XII :	Stades parasitaires retrouvés sur les frottis sanguins réalisés	55
Tableau XIII :	Signes de gravité du paludisme en présence de gamétocytes chez les SS.	56
Tableau XIV :	Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme.....	57
Tableau XV :	Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme des SS....	58
Tableau XVI :	Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme des SC ...	59
Tableau XVII :	Comparaisons des valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme selon le phénotype de l'hémoglobine.	60
Tableau XVIII:	Fréquence des anomalies de l'hémogramme selon le phénotype de l'hémoglobine.	61
Tableau XIX :	Relation entre positivité de la CRP et co-infection.....	63
Tableau XX :	Relation entre élévation de la CRP et co-infection associée.....	63
Tableau XXI :	Positivité de la CRP et phénotype de l'hémoglobine	64
Tableau XXII :	Relation entre valeurs moyennes de la CRP et SDM.....	64
Tableau XXIII:	Relation entre positivité de la CRP et CVO.	65
Tableau XXIV:	Relation entre positivité de la CRP et gravité du paludisme.....	65

Tableau XXV: Relation entre valeurs moyennes de la CRP et gravité du paludisme..... 66

Tableau XXVI: Fréquence des anomalies de l'ionogramme en fonction du phénotype de l'hémoglobine..... 66

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Cycle évolutif de p.falciparum chez l'homme et l'anophèle 17
Figure 2: Répartition des cas de paludisme dans le monde entre 2010 et 2017 .. 18
Figure 3 : Répartition de la population selon le mode d'admission 43
Figure 4 : courbe des admissions de la saison 2017-2018 45
Figure 5 : courbe des admissions de la saison 2018-2019 45
Figure 6 : Répartition de la population selon la tranche d'âge 46
Figure 7: Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe. 47
Figure 8 : Répartition de la population selon l'ethnie..... 47
Figure 9 : Répartition de la population selon le taux d'hémoglobine basal 49
Figure 12: Répartition des patients en fonction du traitement anti paludique. 67

SOMMAIRE

DEDICACES XIV

REMERCIEMENTS XIX

HOMMAGES XXI

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS XXV

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES XXVIII

SOMMAIRE XXXII

INTRODUCTION 1

1. GENERALITES 5

2. CADRE ET METHODE D'ETUDE 35

3. RESULTATS 42

4. DISCUSSION 68

CONCLUSION ET SUGGESTIONS 87

REFERENCES 90

ANNEXES ..... A

TABLE DES MATIERES ..... E

INTRODUCTION

La drépanocytose est une affection héréditaire à transmission autosomale récessive, caractérisée par une anomalie de structure de l'hémoglobine, dans laquelle l'acide glutamique en position 6 sur la chaîne ß est remplacé par la valine. Elle entraine la production d'une hémoglobine structurellement anormale, l'hémoglobine S [1-3]. La drépanocytose désigne, outre la forme homozygote SS, plus fréquemment rencontrée, les hétérozygoties composites associant l'hémoglobine S à une autre anomalie de l'hémoglobine. De la nature de cette association dépendent des manifestations cliniques et biologiques. Certaines formes sont asymptomatiques, d'autres sont caractérisées par des signes cliniques et des anomalies hématologiques proches de la drépanocytose homozygote. Ces derniers sont désignés par le terme de « syndrome drépanocytaire majeur » [4]. Le syndrome drépanocytaire majeur (SDM ou Sickle Cell Disease), est représenté par les homozygotes SS et double hétérozygotes SC, Sß thalassémique, SE, SO Arab, et SD Punjab [1, 3, 5-7]. Il possède une grande variabilité d'expression clinique qu'on peut regrouper en trois grandes catégories : les phénomènes vaso-occlusifs, les infections et l'anémie hémolytique chronique avec des épisodes d'aggravation aiguë [5, 8].

Généralement, le syndrome drépanocytaire majeur évolue sur un mode chronique, entrecoupé de complications aiguës pour lesquelles la prise en charge doit être globale et pluridisciplinaire. Le Syndrome Drépanocytaire Majeur peut se révéler dès l'âge de 6 mois par le syndrome « mains-pieds » ou par des épisodes d'anémies aiguës déclenchées par des infections mettant en jeu le pronostic vital du nourrisson [8-10].

Le nombre de naissances de malades drépanocytaires dans le monde est estimé entre 200 000 à 400000 dont plus de 75% se retrouvent en Afrique subsaharienne [1,17, 19-21]. Le portage du gène dans cette région varie de 10 à 18% [21-22] et est estimé à 25% au Bénin [16]. La mortalité en cas de la drépanocytose reste élevée en Afrique noire, maximale chez l'enfant de moins de 5 ans, puis à l'âge adulte surtout chez la femme enceinte [19, 20]. Le paludisme, la pneumonie ou

toute autre infection présumée ou patente sont associées à l'augmentation de la morbi-mortalité des malades drépanocytaires en Afrique [18, 23-27]. Au Bénin, le paludisme était retrouvé chez 12,5% des sujets drépanocytaires dans la série de Rahimy [16]. De même, Dodo *et al.* [25] le retrouvaient associé à une urgence drépanocytaire chez 27,5% des malades hospitalisés.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas de paludisme en 2017 était estimé à 219 millions au niveau mondial dont 92% en Afrique. On estime que près de la moitié de la population mondiale, soit environ 3,3 milliards de personnes, vit en zone d'endémie, notamment en Afrique sub-saharienne où coexistent *P. falciparum*, *P. ovale* et de manière plus sporadique *P. malariae* [29]. Avec 99,7% des cas estimés en 2017, *P. falciparum* est l'espèce la plus prévalente dans la région Afrique [29]. Au Bénin, l'incidence du paludisme était de 155‰ avec une létalité de 1,1‰ en 2015. Les espèces retrouvées sont essentiellement *P. falciparum* (98%) et *P. malariae* [30].

Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions, et parfois, malgré la mise en place d'un traitement étiologique efficace [28, 30-32]. L'Organisation Mondiale de la Santé a défini des critères dont la présence associée à celle du plasmodium dans le sang, permet de distinguer un paludisme grave d'un paludisme simple [32].

Il existe une superposition entre les aires géographiques du paludisme et de la drépanocytose. Ainsi, certains auteurs ont expliqué la relation entre ces deux pathologies par un effet protecteur de l'hémoglobine S [59-61]. Néanmoins, en dépit d'une parasitémie plus faible que chez le sujet normal [33-35, 50-51, 54], le paludisme a été souvent associé, à la survenue de crises douloureuses chez le sujet drépanocytaire [10, 25, 63-64] et à la manifestation de formes graves [33, 34, 54, 50, 58, 62].

D'après les travaux de Makani [34], Komba [50], et Williams [51], l'incidence du paludisme semble être plus faible chez le malade drépanocytaire. Ces résultats n'ont pas été confirmés par Sangaré [35], ni par Owusu [36] qui n'ont pas trouvé de corrélation significative entre le phénotype d'hémoglobine et la prévalence du

paludisme en cas de Syndrome Drépanocytaire Majeur. Cependant, il existe une diversité clinique qui est fonction de l'espèce parasitaire et/ou du phénotype de l'hémoglobine.

Parmi les 974 cas de paludisme recensés par Daou et *al* [58] au Niger ; 13,24% concernaient des malades drépanocytaires avec 79,8% d'accès graves. La quasi-totalité d'entre eux soit 96,1% était représentée par les homozygotes SS**.** En Inde, l'étude menée par Prurohit et *al.* [33] chez 514 patients hospitalisés pour paludisme grave à *P. falciparum,* retrouvait 8,95% de drépanocytaires SS avec une mortalité élevée de 19,6% avec une différence statistiquement significative comparée aux patients Hb AA (p = 0,001)**.** De même, d'après les travaux de Makani et *al.* [34] en Tanzanie, le risque de décès était plus élevé chez un malade drépanocytaire hospitalisé avec une parasitémie positive que pour un malade drépanocytaire hospitalisé avec une parasitémie négative (9,5% Vs 2,1% ; OR : 4.9 ; p = 0.04).

Le paludisme et la drépanocytose représentent des problèmes de santé publique à l'échelle mondiale et font l'objet de recommandations périodiques particulières [19, 28]. Au regard de l'importance de ces deux pathologies caractérisées au Bénin par la prévalence élevée de la drépanocytose et le faciès endémique du paludisme, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'association syndrome drépanocytaire majeur et paludisme en milieu hospitalo-universitaire à Cotonou.

OBJECTIFS DE RECHERCHE

- Objectif principal :

  Contribuer à l'amélioration de la prise en charge du malade drépanocytaire atteint de paludisme.

- Objectifs secondaires
  - Décrire les caractéristiques épidémiologiques des malades drépanocytaires atteints de paludisme
  - Décrire les manifestations cliniques du paludisme en fonction du type de syndrome drépanocytaire majeur
  - Décrire les signes biologiques des patients drépanocytaires atteints de paludisme.

1. GENERALITES

1.1. Généralités sur le syndrome drépanocytaire majeur (SDM)

*1.1.1. **Définition***

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique et récessive qui se caractérise par la présence dans les globules rouges de l'hémoglobine S[1]. On regroupe sous le terme "syndrome drépanocytaire majeur" la forme homozygote S/S et les formes hétérozygotes composites S/C et S bêta + ou bêta-0- thalassémie qui ont une expression clinique voisine [4].

*1.1.2. **Epidémiologie***

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue dans le monde. Initialement, elle sévissait dans les populations exposées au paludisme en Afrique subsaharienne, dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Asie. Suite à d'importants mouvements de populations, au cours des siècles derniers, la distribution du gène drépanocytaire s'est progressivement étendue indépendamment de celle du paludisme, en Amérique, dans les Caraïbes et en Europe de l'Ouest [19-22]. Due à la sélection de nombreux gènes par le paludisme, il existe un polymorphisme équilibré favorisant la survie préférentielle des hétérozygotes [69,70].

Dans les populations d'origine africaine, la forme homozygote SS représente près de 70% des cas, suivie de la forme hétérozygote SC. La troisième forme la plus importante de syndrome drépanocytaire majeur survient lorsque le gène S est cohérité avec celui de la β-thalassémie responsable des formes Hb S/β-thalassémie [55, 57,79].

Il a été identifié quatre haplotypes du gène de l'Hb S en Afrique (Sénégal, Bénin, Bantu, Cameroun) et un en Asie (Arab) [15]. Dans notre pays, l'haplotype Benin est le plus représenté [16].

*1.1.3. **Physiopathologie***

L'hémoglobine S résulte de la mutation ponctuelle du codon 6 du gène de la globine bêta du chromosome 11, occasionnant une substitution de la glutamine

hydrophile par la valine hydrophobe. Ainsi, sous l'effet des interactions hydrophobes de l'HbS dans son état désoxygéné, les molécules d'hémoglobine se polymérisent et interagissent également avec la membrane des érythrocytes, formant ainsi les hématies falciformes. Celles-ci présentent une résistance mécanique et une élasticité amoindries [1, 2, 8, 9]. La falciformation de l'hématie est d'abord plusieurs fois réversible, puis l'hématie fragilisée ne retrouve plus sa forme normale avec une diminution notable de sa durée de vie. Le processus met toujours un certain temps à s'amorcer (*delay time*), et ce délai est inversement proportionnel, à une puissance élevée, à la concentration intracellulaire de l'hémoglobine [11].

Ce phénomène entraîne une cascade d'autres anomalies qui participent au mécanisme physiopathologique. Une dérégulation de l'homéostasie des cations, avec activation des canaux ioniques (co-transport K/Cl et canal potassique dépendant du calcium, ou canal Gardos) entraîne la perte de potassium et une déshydratation cellulaire. Il en résulte la polymérisation de la désoxy-HbS et la dénaturation de l'hémoglobine, s'accompagnant de la perte d'hème et de la libération de Fe^{3+}, qui favorise le stress oxydatif. On observe aussi une altération de la membrane cellulaire, favorisant l'adhérence à l'endothélium vasculaire et l'érythrophagocytose par les macrophages [1, 2, 8, 11, 12].

Ces anomalies constituent la base des deux manifestations majeures de la maladie, l'anémie hémolytique et la crise vaso-occlusive.

1.1.3.1. Les crises vaso-occlusives

La diminution de la déformabilité des hématies, est aggravée par la désoxygénation, ce qui augmente la viscosité et l'incapacité des érythrocytes à traverser la microcirculation. L'obstruction de la microcirculation surviendrait de suite par l'adhésion des jeunes hématies à l'endothélium, entrainant l'agrégation secondaire des cellules denses peu déformables.

Cette adhésion endothéliale met en jeu différents protagonistes : la *Vascular Cell Adhesion Molecule* -1 (VCAM-1), le fibrinogène, le facteur vWF, la fibronectine, la thrombospondine, des microparticules dérivées de l'activation des plaquettes et des IgG à la surface des hématies **[56].**

Au niveau de l'endothélium, la liaison du NO avec l'HbS et l'arginase libérées dans le plasma après l'hémolyse, peuvent entraîner une forte chute de concentration de NO dans le système vasculaire. Normalement, le NO synthétisé agit sur la musculature vasculaire lisse comme agent vasodilatateur et inhibe l'activation des thrombocytes. En conséquence, les basses concentrations de NO vont induire une vasoconstriction et une activation thrombocytaire à l'origine de la vasculopathie des syndromes drépanocytaires majeurs.

L'occlusion des petits vaisseaux par les drépanocytes irréversibles va entraîner des lésions ischémiques tissulaires et une inflammation dont la traduction clinique est la douleur.

En effet, l'activation et la dégranulation des mastocytes lors de l'inflammation stimulerait les terminaisons nociceptives par la libération de tryptase et de la substance P. Il en résulterait des phénomènes de vasodilatation et d'extravasation au niveau périphérique et la transmission de l'influx nociceptif via les fibres C non myélinisées jusqu'à la corne postérieure de la moelle **[67]**. L'anoxie induite par l'ischémie entretient à nouveau la falciformation **[55-57]** répétant le cycle précédemment décrit.

1.1.3.2. <u>Anémie chronique</u>

L'anémie de la drépanocytose est une anémie hémolytique intravasculaire et intratissulaire, régénérative mais partiellement compensée en raison du dépassement des capacités de l'érythropoïèse. Il existe généralement un taux d'équilibre entre érythropoïese et hémolyse qui détermine le taux de base.

La fragilité mécanique des globules rouges dans le flux circulatoire et la destruction des drépanocytes par les macrophages du système réticulo-endothélial contribue grandement à la réduction de leur durée de vie **[11,12, 55-57]**.

Comparée à d'autres situations similaires d'anémie, la réponse érythropoïétique est insuffisante chez le drépanocytaire SS. En effet, la réponse des progéniteurs érythroïdes dépend des taux d'érythropoïétine, eux-mêmes dépendants de récepteurs tissulaires à l'O_2, selon le niveau d'hémoglobine circulante. L'HbS a une faible affinité pour l'O_2, d'une part du fait de la polymérisation de la désoxy-HbS ; et d'autre part du fait de à la réponse physiologique du métabolisme glycolytique érythrocytaire à l'hypoxie [56,57].

Cette faible affinité entraîne une libération accrue d'O_2 aux tissus, masquant l'hypoxie réelle liée à l'anémie, réduisant ainsi la sensibilité des récepteurs à l'O_2 et la synthèse de l'érythropoïétine. Cela favorise une tolérance relative de l'anémie chez les sujets drépanocytaires [55-57].

De plus, cette érythropoïèse continuellement sollicitée épuise les réserves de l'organisme notamment en folates ce qui associe progressivement à l'anémie hémolytique un caractère carentiel.

1.1.3.3. Sensibilités aux infections

L'infection chez le drépanocytaire est la conséquence de l'asplénie fonctionnelle, d'anomalies de la réponse humorale, cellulaire, et du complément. Les crises vaso-occlusives récidivantes rendent la rate rapidement non fonctionnelle ; du fait d'un choc circulatoire aigu ou de vaso-occlusions moins importantes mais répétées. Le risque d'infection par des bactéries encapsulées est donc élevé.

Le ralentissement circulatoire ; les infarcissements osseux, pulmonaires et digestifs aggravent le risque de sepsis. De même les taux élevés de bilirubine circulante dus à l'hémolyse chronique sont responsables de lithiases favorisant les infections des voies biliaires [8,9, 55-57].

*1.1.4. **Histoire naturelle***

Le syndrome drépanocytaire majeur forme un groupe non homogène en termes de sévérité et de pronostic [11]. Les caractères déterminant la sévérité de la maladie

sont fonction du degré de polymérisation de l'HbS ou de l'association à un autre type d'hémoglobine. On peut insister sur la plus grande fréquence des atteintes sensorielles chez les drépanocytaires à hématocrite élevé que sont les drépanocytaires SC, ou Sβ+ thalassémie. Les facteurs modulant les concentrations d'Hb S comme les alpha-thalassémies ou la persistance héréditaire de taux élevés d'Hb F réduisent l'hémolyse et préviennent les épisodes vaso-occlusifs [8,11].

1.1.5. Manifestations cliniques

1.1.5.1. Complications vaso-occlusives

Les crises vaso-occlusives s'expriment principalement par des douleurs musculo - squelettiques, témoins de l'ischémie ou de la nécrose ostéomédullaire.

- ***Crise vaso-occlusive osseuse « simple »***

Elle peut être provoquée par toutes les situations favorisant la falciformation des hématies. Il s'agit entre autres de l'acidose, de la fièvre ou de toute réaction inflammatoire liées à une infection intercurrente ; des variations thermiques, de la déshydratation liée à une pathologie, à un effort sportif ou à un coup de chaleur. Elle se manifeste par une douleur osseuse intense pouvant toucher un ou plusieurs segments osseux. Elle peut s'accompagner d'une fièvre parfois élevée, même en l'absence de complications infectieuses. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une augmentation des lacticodéshydrogénases (LDH) sont présentes. En l'absence de complication, le taux d'hémoglobine est peu modifié par rapport aux valeurs observées à l'état basal. Si la majorité des crises vaso-occlusives ont une évolution rapidement favorable, il existe toujours un risque d'aggravation avec apparition d'une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès [55-57].

- ***Crises vaso-occlusives « compliquées »***

Il s'agit de situations urgentes où le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu.

- *Priapisme* :

Le priapisme est l'impossibilité douloureuse de détumescence de la verge. C'est une érection sans désir sexuel. Le priapisme grave peut aboutir à une nécrose des corps caverneux et à une impuissance définitive. Les épisodes de priapisme grave sont souvent précédés par des épisodes de priapisme intermittent souvent sous-estimés par le patient [55-57].

- *Syndrome thoracique aigu (STA)* :

Il est défini par la survenue de manifestations thoraciques (douleurs thoraciques, dyspnée, toux) associées à un infiltrat radiologique accompagné de fièvre. Il peut être associé à une crise vaso-occlusive osseuse. Sa physiopathologie n'est pas univoque (atélectasies, infarctus in situ, infection, embolie graisseuse) : des infarctus de la moelle peuvent occasionner des emboles se localisant secondairement dans les poumons traduisant le syndrome thoracique aigu [55-57].

- *Accidents vasculaires cérébraux (AVC)* :

Il s'agit d'une complication grave, le plus souvent d'origine ischémique par thrombose des gros troncs artériels, plus rarement de nature hémorragique en rapport avec la rupture de malformations vasculaires acquises à type de « moya-moya ». Les accidents graves sont parfois précédés par des manifestations neurologiques transitoires [55-57].

- *Syndrome douloureux abdominal*

Une crise vaso-occlusive peut être à l'origine d'un syndrome douloureux abdominal pseudo chirurgical par ischémie mésentérique, infarctus et/ou séquestration splénique (ou hépatique). Les crises vaso-occlusives à expression abdominale sont observées surtout chez l'enfant [9, 57].

Les patients drépanocytaires sont en particulier exposés au risque de lithiase vésiculaire pigmentaire pouvant se compliquer d'accident infectieux

(cholécystite) ou de migration lithiasique (pancréatite, angiocholite). Les accidents infectieux à type de pyélonéphrite sont également fréquents [55-57].

1.1.5.2. Crises anémiques

Ce sont des épisodes d'anémie aiguë sévère, pouvant engager le pronostic vital. Il s'agit essentiellement d'enfants atteints de crise aplasique liée au parvovirus B19, ou de séquestration splénique. L'anémie chronique peut être aggravée par une carence associée en folates et parfois une carence martiale, particulièrement chez la jeune fille ou la femme en période d'activité génitale. Elle est souvent entretenue par des troubles nutritionnels. Particulièrement, dans notre contexte endémique, une anémie aiguë ou qui se majore fait suspecter un accès palustre surtout si elle s'accompagne de fièvre [8, 9, 56].

*1.1.6. **Aspects thérapeutiques***

1.1.6.1. Prévention

Elle consiste au respect de mesures hygiéno-diététiques simples à savoir une hydratation suffisante et abondante, l'éviction des facteurs de stress et des variations de température, la supplémentation en folates, en zinc et une alimentation équilibrée. La vaccination contre les germes encapsulés et une prophylaxie à base de pénicilline réduisent le risque infectieux [5,6].

La pertinence d'une chimioprophylaxie contre le paludisme est discutée en zone endémique [53,80]. Un suivi régulier avec recours aux services sanitaires précoce est recommandé en cas crises [5].

1.1.6.2. Traitement curatif

Ils ont pour objectif de s'opposer à la polymérisation de l'hémoglobine et peuvent être proposés dans les formes les plus sévères.

- *Hydroxyurée*

Elle agirait principalement en augmentant la synthèse d'hémoglobine fœtale qui inhibe la polymérisation de la molécule d'hémoglobine et donc la falciformation des hématies. Elle pourrait réduire l'incidence du paludisme. [82]

Même si des études décrivent une bonne tolérance et peu d'effets secondaires nocifs à court et moyen terme [82, 83] ; les effets de cet agent cytotoxique restent cependant mal connus à long terme ce qui réserve en fait généralement son emploi aux malades les plus sévèrement atteints [1,6].

- *Greffe de moelle osseuse et thérapie génique*

Elle permet d'espérer une guérison mais au prix d'une morbidité et d'une mortalité élevées. Elle suscite de grands espoirs pour la guérison de la maladie malgré son coût prohibitif. Elle consiste à la réimplantation d'une moelle d'un donneur compatible ou d'une autologue modifiée par le génie génétique [1].

- *Transfusion sanguine et chélation du fer*

La transfusion sanguine et la chélation du fer joue un rôle dans la gestion des complications aiguës ou chroniques du SDM. La transfusion corrige l'anémie, réduit le pourcentage d'Hb S, réduit la falciformation et l'hémolyse. Il s'agit d'administration de concentrés de globules rouges (CGR) soit en addition ou en remplacement d'un volume sanguin. L'échange transfusionnel est plus indiqué si le taux d'hémoglobine initial est élevé ou s'il y a une nécessité de faire rapidement baisser ce taux sans élever l'hématocrite et la viscosité sanguine, typiquement chez le patient drépanocytaire présentant des signes neurologiques [1, 5, 6].

1.2. Généralités sur le paludisme

1.2.1. *Définition*

Le paludisme est une parasitose due à des hématozoaires du genre Plasmodium, transmise par la piqûre des moustiques femelle du genre *Anopheles* [28].

1.2.2. *Agent pathogène*

Le paludisme est transmis par un protozoaire appartenant au genre Plasmodium. On retrouve cinq espèces en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium*

malariae et *Plasmodium knowlesi*. Trois de ces espèces à savoir *P falciparum*, *P. vivax* et *P. knowlesi* sont responsables d'accès graves potentiellement mortels [28].

- *Plasmodium falciparum :* Il est le plus largement répandu à travers le monde. Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en périodes chaudes et humides. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours. On n'observe pas de rechutes tardives comme avec les autres espèces [28].

- *Plasmodium vivax* : Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne [28].

- *Plasmodium ovale* : Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest ainsi que dans certaines régions du Pacifique. Il provoque une fièvre tierce bénigne, comme *P. vivax* dont il est très proche. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Son évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives (5 ans). Schématiquement on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où il n'existe pas [28].

- *Plasmodium malariae* : Il sévit sur les trois continents, de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives [28].

- *Plasmodium knowlesi* : Il sévit en Asie du Sud-Est, en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme et le singe. Il est morphologiquement proche de *P. malariae* [28].

1.2.3. ***Vecteur***

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anopheles* au moment de son repas sanguin. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces anthropophiles et les espèces endophiles. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie.

Des facteurs climatiques et/ou environnementaux, peuvent modifier la répartition des anophèles dans une région donnée et par conséquent influencer la transmission du paludisme. Certaines espèces ont pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température avec un optimum entre 20 et 30°C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours [28, 66].

1.2.4. **Cycle**

Le cycle se déroule successivement chez l'homme et chez l'anophèle.

1.2.4.1. Chez l'homme : phase sexuée

Le cycle est lui-même divisé en 2 phases. La phase hépatique ou pré-érythrocytaire correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique. La phase sanguine ou érythrocytaire correspond à la phase clinique de la maladie.

- ***Schizogonie pré-érythrocytaire***

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle, lors de son repas sanguin, restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires ou « corps bleus » qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes [28].

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après

la piqûre du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces.

Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum*. Ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni-semble-t-il pour *P. knowlesi* [28].

- ***Schizogonie érythrocytaire***

Après liaison aux récepteurs membranaires, et formation d'une vacuole parasitophore, les mérozoïtes pénètrent ensuite dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en trophozoïtes puis en schizontes prend 24, 48 ou 72 heures en fonction de l'espèce et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes.

Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. En l'absence de traitement, tous les parasites deviennent synchrones. Les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, selon la durée de maturation de l'espèce infestante. En pratique, on observe que la fièvre tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone [28, 45, 46].

Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle, qui vont rester en circulation dans le sang pendant 10 à 15 jours [28, 45, 46].

1.2.4.2. Chez l'anophèle femelle : phase asexuée

Les gamétocytes, ingérés par l'anophèle femelle lors d'un repas sanguin, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre, mobile appelé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes

qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques et de l'espèce [28,66].

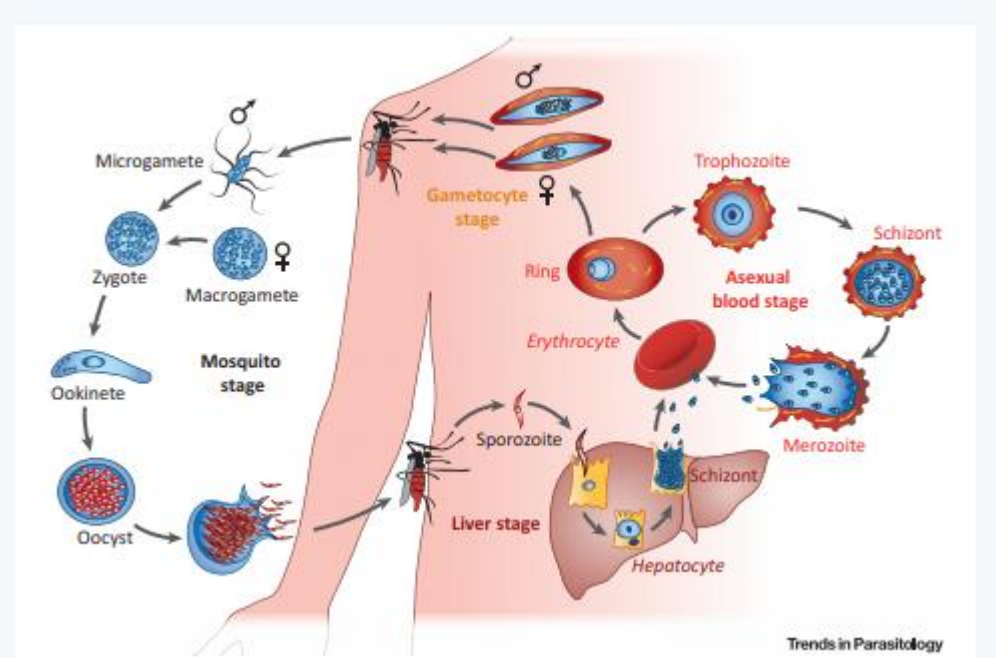


Figure 1*: Cycle évolutif de p.falciparum chez l'homme et l'anophèle (d'après Maier et al.)* [68]

1.2.5. Modalités de transmission

Le paludisme est transmis par la piqûre de l'anophèle femelle. La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé [28,66].

1.2.6. Répartition géographique du paludisme

Le paludisme se transmet activement principalement dans la zone intertropicale de tous les continents à l'exception de l'Amérique du Nord et de l'Europe Occidentale [28, 29].

D'après l'OMS, la transmission a globalement diminué dans le monde avec de nombreux pays ayant éliminé ou en passe d'éliminer la transmission. Cependant le paludisme d'importation est une réalité dans ces pays.

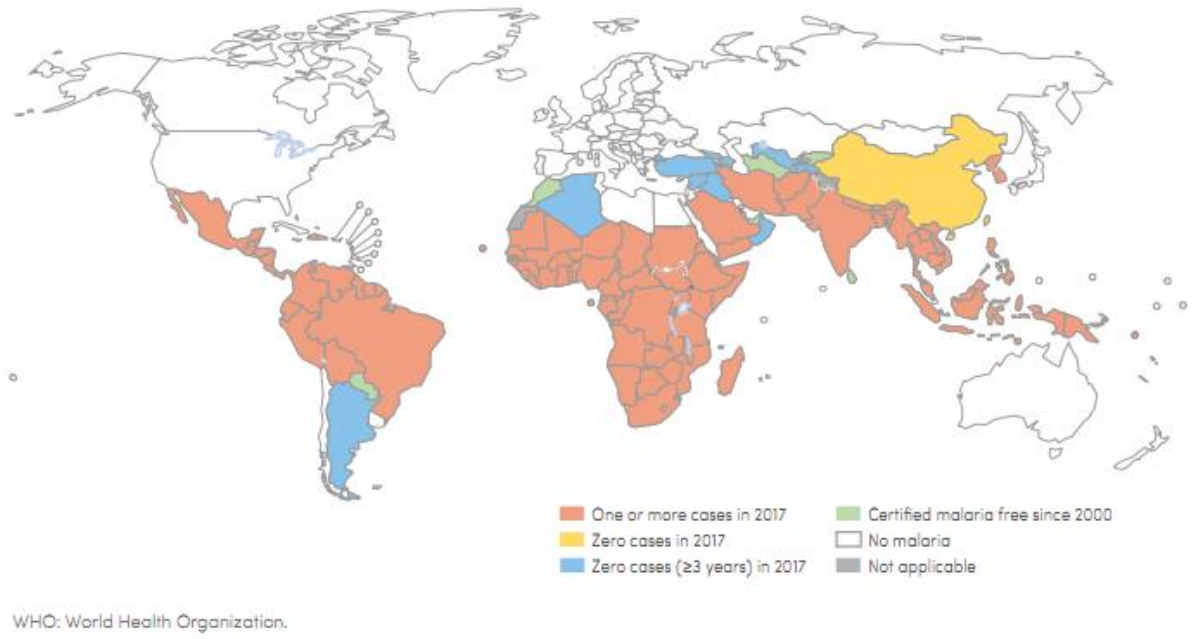


Figure 2: Répartition des cas de paludisme dans le monde entre 2010 et 2017

1.2.7. **Résistance au paludisme**

La réponse clinique à l'infestation palustre est extrêmement variable allant de l'infection asymptomatique à la survenue d'un accès grave pouvant entraîner la mort du patient [37, 38].

1.2.7.1. Immunité naturelle

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle ou tout au moins partielle. Ainsi, le paludisme a pu sélectionner des gènes conférant une résistance aux individus qui en sont porteurs. Différentes méthodes ont permis de confirmer cette hypothèse, notamment la constatation de corrélations géographiques entre la répartition de l'affection et certaines anomalies de l'hémoglobine ou des érythrocytes. Ainsi on évoque des facteurs érythrocytaires (trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), thalassémie, déficit en G6PD, groupe sanguin Duffy

négatif) et des facteurs non érythrocytaires (groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune) [28, 59-62].

1.2.7.2. Immunité acquise

Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. En raison des caractéristiques de cette protection, on utilise plus volontiers le terme d'état de prémunition. Cette immunité n'est pas stérilisante et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique [28].

Cette immunité est « non stérilisante », fonction de l'espèce, et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible (nouveau-nés). En revanche elle n'est jamais totale, ni définitive. Un sujet l'ayant et séjournant en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection [28].

1.2.8. **Physiopathologie**

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue ; elle implique des mécanismes cellulaires, humoraux et immunologiques qui s'avèrent complexes et intriqués [28, 47].

1.2.8.1. Hémolyse aiguë

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules d'hémozoïne. Leur libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Le

pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes [28, 47].

1.2.8.2. Séquestration des hématies parasitées

L'intensité de la séquestration est au moins en partie corrélée avec la gravité du paludisme. Elle difficile à quantifier car la parasitémie ne représente que la biomasse parasitaire circulante. On la décompose schématiquement en 3 mécanismes : la cyto-adhérence, la formation de rosettes et l'auto-agglutination [28, 47].

La cyto-adhérence est le mécanisme prépondérant et correspond à l'adhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales. Elle se déroule principalement dans les capillaires de la microcirculation profonde. La *P. falciparum* membrane Protein -1 (PfEMP-1) s'exprime à la surface des hématies parasitées comme des protubérances électrodenses (knobs). Elle permet leur adhérence aux cellules endothéliales, ce qui leur permet d'éviter d'être entrainées par le flux circulatoire et d'être éliminées par la rate [48,73]. La pfemp-1 se lie spécifiquement au récepteurs CD36 et ICAM-1 portés par les monocytes et les cellules endothéliales. Les interactions des cellules exprimant les récepteurs CD36 seraient impliquées dans le recrutement des monocytes et des plaquettes, la fibrinogenèse et la libération de cytokines et autres médiateur inflammatoires issus des cellules endothéliales et des monocytes [28, 47].

La PfEMP-1 lie aussi le récepteur 1 du complément aux hématies non parasitées pour former les rosettes.

L'auto-agglutination correspond à l'adhérence entre plusieurs hématies parasitées.

Les amas d'hématies, parasitées ou non, par cyto-adhérence, rosetting et auto-agglutination, réduisent le flux sanguin au niveau des microvaisseaux profonds, principalement cérébraux qui ralentissent le flux circulatoire. Ce phénomène d'altération du flux est aggravé par la réduction de la déformabilité des hématies

parasitées et causent des lésions ischémiques. L'hypoxémie et la perfusion tissulaire inadéquates, aggravées par l'anémie et l'hypoglycémie, sont responsables de lésions tissulaires variables selon leur localisation.

1.2.8.3. Réponse immunitaire

L'infestation par *P. falciparum* stimule la réponse immunitaire de l'hôte. Ces réponses mettent en jeu le système immunitaire inné aussi bien que le système adaptatif. L'immunité innée se mobilise dès les premières heures de l'infection, et l'immunité adaptative est opérationnelle dans les 10 jours suivants.

Le rôle des cytokines dans la pathogénie n'est pas connu avec précision. Le TNF est la cytokine pro-inflammatoire la plus étudiée. La sécrétion de TNF, cytokine pyrogène essentiellement produite par les macrophages activés, serait secondaire à la rupture paroxystique des schizontes qui libèrent les mérozoïtes. Au stade précoce de la maladie, le TNF pourrait jouer un rôle protecteur, alors qu'il jouerait le rôle inverse au stade tardif [28, 47].

1.2.8.4. Rôle des plaquettes

Les plaquettes, avec d'autres types de cellules, peuvent moduler l'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1) et la production de cytokines comme l'IL-6 par les cellules endothéliales via le relargage d'IL-1. Ainsi, elles peuvent améliorer l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales et augmenter la susceptibilité des cellules endothéliales au TNF. Ces mécanismes peuvent participer à la séquestration et favoriser les hémorragies. Ensuite, les microparticules dérivées des plaquettes modulent le métabolisme endothélial et augmentent l'adhérence entre les plaquettes, les leucocytes et les cellules endothéliales par une régulation positive de l'expression des molécules d'adhésion et des intégrines comme ICAM-1 et le récepteur aux macrophages. Enfin, les plaquettes jouent le rôle d'intermédiaire dans l'agglutination des hématies parasitées. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation

biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre [28, 47].

1.2.8.5. Rôle de la rate

Lors de leur passage par la rate, les globules rouges entrent en contact étroit avec les macrophages de la pulpe rouge et sont alors phagocytés si leur surface est altérée ou opsonisée. Les globules rouges franchissant cette première étape, traversent ensuite la paroi sinusale qui retient ceux qui sont insuffisamment déformables. L'activité phagocytaire concerne les globules rouges parasités, les débris cellulaires, le pigment parasitaire. La rate joue aussi un rôle important dans la clairance parasitaire sous traitement antipaludique notamment par les dérivés d'artémisine par le phénomène « d'épépinage » [47, 48].

1.2.8.6. Le foie

On observe une hyperplasie des cellules de Küpffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires [28, 47].

1.2.9. Manifestations cliniques

1.2.9.1. Accès palustre de primo-invasion [28]

Il comprend la phase d'incubation et la phase d'invasion. La phase d'incubation correspond à la durée de la phase hépatocytaire et est totalement asymptomatique.

A la phase d'invasion, le tableau clinique est non spécifique. Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs. L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont

rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpès labial.

1.2.9.2. Accès palustre à fièvre périodique [28]

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : « frissons, chaleur, sueurs » survenant tous les 2 ou 3 jours. En pratique elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial.

L'accès est souvent précédé d'une phase prodromique, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs.

Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire. La répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissante.

1.2.10. Le paludisme grave

Le paludisme grave se définit par la mise en évidence clinique ou au laboratoire du dysfonctionnement d'un organe vital associé à la présence du parasite lors d'un prélèvement sanguin [28, 29, 32].

L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme (Tableau I) dont les manifestations peuvent survenir isolément ou en association chez un même patient [28, 32].

***Tableau I**: Signes de gravité du paludisme*

Signes cliniques	Signes paracliniques
Troubles de la conscience Score de Glasgow ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant	**Hypoglycémie** glycémie < 2,2 mmol/L ou < 40 mg/dL)
Prostration faiblesse généralisée, le patient est incapable de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans assistance	**acidose métabolique** bicarbonate plasmatique < 15 mmol/L ou pH < 7,35
Convulsions répétées plus de deux épisodes en 24 h	**anémie sévère** enfant : taux d' hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15%; adulte : taux d'hémoglobine < 7g/dL ou hématocrite < 20%
Détresse respiratoire respiration profonde et de type acidosique ;	**œdème pulmonaire** objectivé à la radiographie
Collapsus circulatoire adulte TAS < 80 mm Hg enfant TAS < 50 mm Hg	**hyperlactatémie** lactate > 5 mmol/L;
Lésion rénale aiguë adulte : diurèse < 400 mL/24h enfant : diurèse < 12mL/kg/24h	**Insuffisance rénale aiguë** créatinine sérique > 265 µmol/L ;
Ictère clinique avec mise en évidence d'autres dysfonctionnements d'organes vitaux ;	**Ictère biologique** bilirubine > 50 µmol/L
Anomalies hémorragiques : Saignement anormal	**hyper-parasitémie** : 4% hématies parasitées
Hémoglobinurie Urines rouge foncé ou noires ;	**Hémoglobinurie** à la bandelette urinaire

1.2.11. Autres complications [28]

L'infestation palustre peut entraîner, de manière directe ou indirecte d'autres complications. Ces complications sont la conséquence d'infestations chroniques. Il s'agit du paludisme viscéral évolutif, de la splénomégalie palustre hyper-réactive et de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

1.2.12. Diagnostic [28, 30, 32]

- ***Goutte épaisse***

Cette technique très ancienne réalise une micro-concentration, et reste la méthode de référence. Elle consiste à examiner quelques µL de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa.

- ***Frottis mince***

La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges.

- ***Autres techniques***

- Test rapide : Pour tenter de simplifier et d'améliorer le diagnostic biologique du paludisme, d'autres techniques ont été développées dont les tests rapides par immuno-chromatographie sur bandelette.
- La biologie moléculaire (PCR) présente une excellente sensibilité et permettent un diagnostic d'espèce. Sa technique de réalisation et son coût ne permet pas, à l'heure actuelle, de l'envisager en diagnostic de routine.
- La sérologie n'est d'aucun apport pour le diagnostic d'urgence de l'accès palustre ; une sérologie positive signe uniquement un contact préalable avec le parasite.

1.2.13. **Traitement** [28, 30, 32]

1.2.13.1. Traitement curatif.

a. Prise en charge d'une forme non compliquée

- Accès palustre à *P. falciparum :*

En absence de signes de gravité, l'OMS recommande un traitement ambulatoire à base de combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).

- Accès palustre à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi :*

La chloroquine reste indiquée malgré une chimiorésistance concernent *P. vivax*, en Asie du Sud-Est essentiellement. Dans ce cas, il faut utiliser les CTA.

Pour prévenir les accès de reviviscence à *P.vivax* ou *P.ovale*, la primaquine, active sur les formes hépatocytaires (hypnozoïtes) est recommandée dès le premier accès, après avoir éliminé un déficit en G6PD chez le patient.

b. Prise en charge d'un paludisme grave

Elle se fait en hospitalisation ou au besoin dans une unité de réanimation selon les modalités suivantes :

- Artésunate : 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. Les trois premières doses sont obligatoires. Le relais sera fait par une CTA pendant une durée de trois jours.

- Artéméther : 3,2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour. Le relais sera fait par voie orale par une CTA pendant trois jours dès que le sujet est capable de s'alimenter.
- Dichlorhydrate de quinine : 10 mg/kg toutes les 8 h sans dépasser 1800 mg par jour. Les trois premières doses sont obligatoires. Le relais sera fait par de la quinine orale à la même posologie pour une durée totale de sept jours.

La prise en charge des complications s'effectue selon des protocoles bien définis selon le cas en milieu spécialisé.

1.2.13.2. Traitement préventif

a. Prévention individuelle

- *Lutte contre les piqûres de moustiques* :

Il faut porter des vêtements longs le soir, si possible imprégnés d'insecticide ; mettre des répulsifs sur les parties découvertes ; et utiliser des tortillons fumigènes à l'extérieur des habitations. Il faut également installer des moustiquaires aux portes et aux fenêtres et à l'intérieur des habitations dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide.

- *Chimioprophylaxie médicamenteuse* :

Sauf certains cas particuliers l'OMS ne recommande pas la chimioprophylaxie. Chez la femme enceinte, l'OMS recommande le traitement préventif intermittent à base de sulfadoxine et de pyriméthamine à partir du 2ème trimestre de grossesse : 3 doses en prise unique espacées de 3 mois.

En cas de Syndrome Drépanocytaire Majeur, elle se base sur l'utilisation de la chloroquine ou de la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine **[19]**. Cependant son efficacité sur la protection contre le paludisme est ne fait pas l'unanimité **[16, 53, 80, 84]**. En effet, certaines études révèlent des mécanismes de résistance développés chez drépanocytaires mis sous chimioprophylaxie **[78, 81, 84]**.

Chez les sujets non immuns en zone d'endémie, il s'agit de combinaisons de chloroquine, de méfloquine, d'halofantrine, d'atovaquine et/ou de proguanil. La chimioprophylaxie varie en n fonction de la zone géographique, de l'âge, du sexe. Elle peut durer 3 à 4 semaines. **[28, 32]**

b. Prévention collective

Elle repose sur l'utilisation généralisée de moustiquaires imprégnées dans toute la population, prioritairement chez les plus exposés et par une prise en charge rapide et adaptée des accès palustres. Au niveau des pays, il faut poursuivre la lutte anti vectorielle par le contrôle des gîtes à moustiques, la pulvérisation intra

domiciliaire d'insecticide, les programmes de stérilisation des vecteurs, et la recherche de prédateurs naturels.

1.3. Paludisme chez le patient drépanocytaire

1.3.1. ***Epidémiologie***

Si le rôle protecteur de l'Hb S contre le paludisme a été évoqué de longue date [21, 22, 38, 41, 69, 70], les bases génétiques n'ont pas encore été décrites en ce qui concerne l'Hb S. De nombreuses hypothèses ont été mises en avant pour expliquer la relation entre la drépanocytose et le paludisme [51].

La persistance de l'allèle S dans le patrimoine génétique humain, particulièrement en Afrique subsaharienne s'expliquerait par un avantage sélectif des hétérozygotes en zone d'endémie palustre. Cependant les bases biochimiques de cette résistance sont floues [61].

1.3.1.1.La « Malaria Hypothesis » [22, 69, 70, 76]

La première hypothèse élaborée par Haldane puis renforcée par Allison, s'articule autour d'un avantage sélectif de certaines hémoglobinopathies notamment la thalassémie vis-à-vis du paludisme. Le paludisme aurait donc sélectionné au fil des générations les individus et notamment ceux capables de transmettre le caractère à leur descendance puisque la plupart des décès surviennent dans l'enfance. De ce fait, toute hémoglobinopathie comme la drépanocytose qui peut mettre en échec le développement du plasmodium sera un critère darwinien de sélection naturelle.

1.3.1.2.Le polymorphisme équilibré [22, 40, 70, 76]

Il traduit le rôle protecteur des formes hétérozygotes AS contre le paludisme. Cette donnée a été notablement confirmée par de nombreuses études conduites dans de nombreux pays [22, 39-44, 70, 76]. La drépanocytose étant une maladie autosomique récessive, seuls les homozygotes SS sont malades tandis que les AS sont quasiment asymptomatiques. En exploitant l'hypothèse de

Haldane, Allison a déterminé que non seulement les zones endémiques de paludisme se superposaient à celle de forte transmission du gène de S, mais que les hétérozygotes AS étaient également moins sujets au paludisme. Ainsi on observait une coexistence entre les SS, moins nombreux et désavantagés par les complications du SDM, et les hétérozygotes AS avantagés cliniquement. Il s'agit d'un cas polymorphisme équilibré pour le gène β de l'hémoglobine [40, 76].

1.3.2. Considérations théoriques

1.3.2.1. Résistance au paludisme

Les mutations de la chaîne bêta de l'hémoglobine humaine, Hb S, Hb C et Hb E conféreraient un avantage contre le paludisme. Même s'ils sont imparfaitement compris, ces mécanismes regroupent probablement une réduction de la croissance parasitaire et une élimination accentuée des hématies parasitées par la rate selon des processus immunologiques innés ou acquis [59, 71].

a. Modifications de la membrane plasmique [73-76, 79]

Chez les sujets drépanocytaires, les hématies adoptent une forme caractéristique anormale en forme de faucille et présentent une altération de leurs propriétés biophysiques. Les hématies des malades drépanocytaires ont une modification de leur membrane plasmique les rendant plus difficiles à pénétrer.

Les gènes de l'Hb S et Hb C modifient la membrane érythrocytaire de sorte à interférer avec la capacité des parasites à remodeler efficacement la surface des cellules hôtes. Les hématies Hb S et Hb C contiennent une proportion importante de protéines dénaturées : hémichrones, agrégats de protéines (immunoglobulines, complément, albumine), protéines du cytosquelette. Celles-ci pourraient perturber la disposition des knobs ou des PfEMP-1. Diverses expérimentations in vitro retrouvaient une réduction de l'expression des PfEMP-1 chez les hématies parasitées des porteurs de l'Hb C comme de l'Hb S en relation avec une réduction du phénomène de cyto-adhérence, et de la formation de rosettes. Il en résulterait une baisse de l'activité des cellules endothéliales, monocytaires et phagocytaires.

Cet effet va réduire l'inflammation associée à la séquestration dans la physiopathologie du paludisme grave.

*b. **Modifications biochimiques***

Il a aussi été évoqué que le développement intra-érythrocytaire des parasites n'est pas adapté à l'environnement des drépanocytes. En effet, la présence de l'Hb S ne favoriserait pas la croissance du plasmodium. On estime que la tolérance au paludisme est due à une inhibition de la croissance du parasite qui est oxygéno-dépendante. En effet, la polymérisation de l'hémoglobine à l'état désoxygéné au sein des hématies falciformes ainsi que leur faible durée de vie, inhiberaient considérablement la croissance et la maturation des plasmodies [58].

A l'état homozygote, du fait des mutations de la chaine de l'hémoglobine, notamment la forme Hb S, on observe une hémolyse et ainsi l'accumulation de globine libre et de l'hème dans le plasma. Des études suggèrent que, comparé aux non porteurs, les hétérozygotes comme les homozygotes pour l'allèle Hb S, ont des taux plus élevés d'hème libre quoique plus faible chez les hétérozygotes [60, 61]. Une fois détachée de la molécule d'hémoglobine, l'hème est cytotoxique. Ses effets nocifs sont régulés par l'hème oxygénase 1 (HO-1), qui convertit l'hème libre en biliverdine, fer et monoxyde de carbone. L'expression de l'HO-1 est induite par l'hème libre par un mécanisme d'ubiquitination dégradation de la proteine Keap 1 (*kelch-like ECH associated protein-1*), un répresseur cytoplasmique du Nrf2 (*Nuclear Factor erythroïd 2- related factor 2*). Par translocation nucléaire, le Nrf2 lie les éléments de la réponse oxydative au niveau du promoteur Hmox-1 qui code pour l'HO-1. Ce mécanisme de régulation joue un rôle central dans le contrôle de l'expression de l'Hmox1 en réponse à la libération de la molécule d'hème. L'HO-1 joue un rôle protecteur contre un certain nombre de maladies inflammatoires comme dans le neuropaludisme. Cet effet est assuré par le CO qui lie l'hémoglobine libre et inhibe son oxydation tout en empêchant la libération de l'hème à l'état oxygéné de l'hémoglobine [60, 61].

c. ***Mécanismes immunologiques*** [60, 61]

Ferreira *et al.* [60] suggèrent que l'HO-1 convertit l'hème libre en molécules antioxydantes qui pourraient protéger contre le stress oxydatif induit par le paludisme et prévenir une éventuelle réponse auto immune pathologique. Leurs travaux ont aussi montré que l'HO-1 et un des produits de son activité le CO peut préserver les souris infectées contre les formes neurologiques fatales de paludisme dans des modèles de simulation. Tandis que le CO est toxique à forte concentration, à faible concentration il joue un rôle physiologique important comme neurotransmetteur, vasodilatateur et anti-inflammatoire. Chez la souris, la réponse immunitaire et inflammatoire joue un rôle clé dans la physiopathologie du neuropaludisme. Il a été démontré que l'HO-1 et le CO réduisent l'inflammation neurologique en particulier l'accumulation des T CD8+ dans le cerveau [60, 61].

Une caractéristique particulière du modèle murin du neuropaludisme est le faible nombre de lymphocytes T CD8+ qui ont un effet délétère dans le neuropaludisme. Ferreira *et al.*[60] montrent que l'HbS, l'HO-1 et le CO inhibent de façon conséquente l'accumulation de lymphocytes T CD8+ dans le cerveau. De ce fait, il est donc probable que l'Hb S protège du neuropaludisme, du moins partiellement, en inhibant la réponse immunitaire T CD8.

D'un autre côté, l'immunité acquise pourrait jouer un rôle protecteur supplémentaire chez les porteurs de l'Hb S. En effet la production d'anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques du plasmodium et contre la PfEMP-1 pourrait renforcer l'effet des anomalies retrouvées au niveau de la membrane des hématies parasitées [74, 79].

1.3.2.2. Limites [51, 60, 61]

Il semble y avoir un mince équilibre qui détermine si la molécule d'hème joue un rôle pathogénique ou protecteur durant le paludisme. Tandis qu'une augmentation mineure de l'hème libre peut protéger les hétérozygotes AS du

neuropaludisme en augmentant l'activité de l'HO-1, une plus importante élevation du taux d'hème circulante serait pathologique en épuisant le NO. En effet, une diminution du taux de NO est à l'origine de la pathologie vasculaire observée dans le SDM chez l'être humain et au développement de signes de gravité dans les modèles murins [51, 60, 61].

Cependant même si les porteurs de l'Hb S semblent mieux équipés pour gérer le stress oxydatif, il reste à savoir si ces phénomènes se déroulent pendant le neuropaludisme, étant donné l'activité métabolique oxydative réduite dans le cerveau durant cette maladie. Paradoxalement, l'HO-1 a été détectée dans les globules blancs du cerveau de patients décédés de neuropaludisme. Des travaux futurs pourraient permettre d'établir si l'HO-1 joue un rôle protecteur du tissu cérébral dans le neuropaludisme et si son taux est plus élevé chez les patients qui en survivent par rapport à ceux qui en meurent [51].

1.3.3. **Physiopathologie de l'accès grave chez le malade drépanocytaire**

1.3.3.1. Multiplication intraérythrocytaire [51,71]

L'hémolyse chronique dans le SDM est associée à une réticulocytose accentuée, dépassant généralement 10%. En conséquence il serait possible que l'efficacité accentuée d'infestation par les espèces *P. falciparum*, qui cible préférentiellement les érythrocytes jeunes métaboliquement plus actifs et *P. vivax* qui n'envahit que les érythrocytes plus vieux, rendent les patients drépanocytaires plus susceptibles au paludisme. Cette hypothèse semble être bien illustrée par les travaux de Glushakova *et al.* qui retrouvent *in vitro* des indices de multiplication pour *P. falciparum* plus élevés chez les sujets à phénotype hémoglobinique SS comparativement aux autres hémoglobinopathies [71].

De plus, le patrimoine génétique individuel et l'espèce parasitaire pourraient influencer le risque lié au paludisme. Par exemple, une association avec d'autres anomalies de l'hémoglobine comme l'α-thalassémie [77] pourrait expliquer la disparité observée lors des différentes études cliniques.

1.3.3.2. Défaillance du système hématopoïétique

Une caractéristique majeure du SDM est la détérioration de la fonction splénique par des infarctus aboutissant à une incapacité à éliminer les cellules parasitées [76].

De plus, les patients SDM sont en état d'anémie chronique avec des taux de base oscillant entre 6 et 8 g/dL. La destruction des hématies par le paludisme pouvant être accentuée dans les SDM, une chute rapide de ce taux du fait de l'hémolyse ou de l'érythropoïèse inefficace accompagnant souvent le paludisme est souvent catastrophique [51, 76].

Enfin, l'hypoxie tissulaire et les processus inflammatoires qui accompagnent typiquement le paludisme pourraient déclenchent des crises de séquestration des globules rouges dans la rate, les poumons et autres organes profonds occasionnant une chute rapide du taux d'hémoglobine périphérique [51, 54].

En effet, les globules rouges parasités pourraient adhérer plus fortement in vivo à l'endothélium que les hématies non parasitées. A travers le phénomène de séquestration, les hématies parasitées adhèrent à l'endothélium, simulant l'attachement des leucocytes lors de l'inflammation ce qui est à la base de la pathogénie des formes sévères du paludisme [54].

1.3.3.3. Stress oxydatif

Les travaux réalisés par Atiku *et al.* [72] démontrent une augmentation des marqueurs de stress chez les drépanocytaires atteints de paludisme. Ils ont observé une élévation du malondialdehyde (MDA), Glutathion peroxydase (Gpx) et de la catalase (CAT) avec une diminution du Glutathion chez les sujets atteint par *P. falciparum* par rapport aux cas témoins.

Dans le SDM, la fréquence de polymérisation de l'Hb S augmente avec sa concentration. Ceci entraine une hémolyse accrue et la libération de l'hème. Pendant la période de reperfusion, l'hème s'auto-oxyde en présence de l'oxygène en méthémoglobine et en ion super oxyde (O_2^-). Tandis que l'hémoglobine normale peut se dégrader en composants inoffensifs, l'Hb S produit de l'H_2O_2 qui

réagit avec la méthémoglobine et produit des ions Fe^{2+}. Le peroxyde d'hydrogène va ensuite réagir avec le Fe^{2+} et libérer les radicaux –OH très réactifs et nocifs. Ainsi donc, la dégradation de l'Hb S en cas de paludisme produit plus de plus grandes quantités de radicaux libres : O_2^-, H_2O_2, -OH, ce qui accroit le stress oxydatif et ses effets délétères.

De plus, le phénomène d'adhérence des hématies parasitées entrainerait une réaction vasculaire facilitant l'inflammation, aggravée par les enzymes parasitaires pro inflammatoires et l'hémozoïne. Les cellules endothéliales expriment un phénotype endothélial activé marqué par la présence à leur surface de molécules d'adhérence dont la VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule - 1*), l'ICAM-1 (*Integrin Cellular Adhesion Molecule – 1)* et d'autres sélectines **[56]**.

La conjugaison de l'adhérence et de l'inflammation favoriserait ainsi la survenue de crises occlusives, du fait de l'augmentation du fibrinogène, de VCAM-1 à la surface endothéliale, ou de la reconnaissance par les cellules endothéliales des IgG présentes à la surface des hématies **[56]**.

2. CADRE ET METHODE D'ETUDE

2.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée à la Clinique Universitaire des Maladies du Sang (CUMAS) du Centre National Hospitalier Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou.

2.1.1. ***Présentation du CNHU-HKM***

C'est l'hôpital de référence de la République du Bénin, il est installé dans la ville de Cotonou et tient lieu en même temps de Centre Hospitalo-universitaire où se déroulent des activités de soins, d'enseignements et de recherche des activités. Ancien « hôpital 350 lits », il est érigé en Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU) par décret n°73/008 du 10 janvier 1973 et en Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU/HKM) depuis le 03 Décembre 2001.

Les missions du CNHU-HKM sont :

- D'offrir des soins de référence ne pouvant être dispensés dans les autres formations sanitaires
- D'assurer la formation de base des agents de santé
- D'assurer la recherche opérationnelle et fondamentale ;
- D'offrir l'expertise médicale dans les différents domaines.

Le CNHU est organisé en départements regroupant :

- Les urgences médico- chirurgicales
- La chirurgie et spécialités chirurgicales ;
- La médecine et spécialités médicales ;
- Les services de biologie et d'imagerie ;
- La santé maternelle et infantile.

2.1.2. ***Présentation de la CUMAS***

La Clinique Universitaire des Maladies du Sang (CUMAS) du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert K. MAGA de Cotonou assure des activités de soins, de préventions et d'enseignements. Ces activités se déroulent

dans une ambiance de franche collaboration entre le personnel médical, paramédical et administratif exerçant au sein du service. Cette même relation est entretenue avec les différents laboratoires du CNHU-HKM et notamment la Banque de Sang et le Laboratoire d'hématologie.

La CUMAS demeure à ce jour le seul service de prise en charge spécialisée des hémopathies bénignes et malignes et le centre de référence au Bénin.

a. Activités

Les activités quotidiennes de la CUMAS sont de plusieurs ordres. On distingue les activités internes comprenant :

- le staff qui réunit tous les intervenants médicaux et paramédicaux,
- l'accueil et la réception des urgences 24h/24 par une équipe de médecins, infirmiers, étudiants et aides-soignants,
- la consultation médicale externe des malades,
- la visite quotidienne des malades hospitalisés,
- la visite générale bi hebdomadaire dirigée par le Professeur,
- les soins infirmiers aux malades.

La CUMAS reçoit une population d'environ deux mille patients par an dont la moitié environ est constituée par les malades drépanocytaires âgés de plus de 5 ans.

b. Personnel

La CUMAS emploie vingt-quatre (24) agents qui se répartissent comme suit :

- Huit (09) médecins dont un (01) professeur chef de service, un (01) Maître-assistant, un (01) assistant et six (06) praticiens hospitaliers ;
- Sept (07) infirmiers diplômés d'état ;
- Une (01) infirmière de santé ;
- Six (06) aides – soignants ;
- Un (01) secrétaire administratif.

2.2. Méthode d'étude

2.2.1. ***Type et période d'étude***

Il s'est agi d'une étude transversale descriptive à visée analytique. Elle a porté sur une période de 24 mois soit du 1er Décembre 2017 au 30 Novembre 2019.

2.2.2. ***Population d'étude***

La population d'étude était constituée de tous les patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur confirmée par électrophorèse quantitative ou qualitative de l'hémoglobine, ayant une goutte épaisse ou un frottis positif au paludisme, et ayant consulté à la CUMAS pendant la période d'étude.

2.2.3. ***Echantillonnage***

La technique de recrutement était exhaustive. En effet, tous les sujets qui remplissaient les critères d'inclusion pendant la période d'étude ont été retenus.

2.2.4. ***Collecte des données***

- Technique :

Pour le déroulement de la collecte les cas ont été recensés d'après les registres de consultation et d'hospitalisation. Les informations issues des dossiers d'observation médicale ont été exploitées pour le remplissage des fiches d'enquête. Les patients ont été contactés au besoin pour complément d'informations.

- Outils de collecte :

Les outils utilisés pour la collecte des données comportaient : la fiche d'enquête, les dossiers des patients, les différents registres de consultation, d'hospitalisation, de soins curatifs et de transfusion.

2.2.5. ***Variables***

Les informations suivantes ont été recueillies :

2.2.5.1. *Les caractéristiques sociodémographiques* :

Il s'agissait de l'ethnie, de l'âge, du sexe, de la profession et du niveau scolaire.

2.2.5.2. Antécédents et mode de vie :

- Paludisme :

Les patients enquêtés ne bénéficiaient pas, en principe, de chimioprophylaxie anti paludique. Le nombre d'accès palustres a été déterminé d'après le nombre de consultations dans le service où un paludisme a été confirmé pendant la période d'étude. Les épisodes survenant moins de 30 jours après mise sous traitement n'ont pas été considérés.

- Régularité du suivi :

Les patients enregistrés dans les registres de la CUMAS ont été considérés comme « suivis », seuls ceux ayant respecté les dates de rendez-vous pendant la période d'étude ont été qualifiés de « suivi régulier »

- Taux d'hémoglobine de base :

Il a été déterminé d'après les valeurs habituelles du taux d'hémoglobine des sujets suivis en consultation, en phase inter critique et à au moins 30 jours d'une précédente transfusion sanguine.

2.2.5.3. Signes cliniques :

- Constantes :

La fièvre a été définie par une température supérieure ou égale à 37,5°C. Les autres paramètres (pouls, saturation, fréquence respiratoire, pression artérielle, poids, taille) ont été interprétés compte tenu de l'âge du patient.

- Signes cliniques :

Ils ont été recherchés activement sur la base des plaintes à l'admission et des données de l'examen clinique.

- Paludisme :

Le paludisme était considéré comme grave en présence d'au moins un signe de gravité défini par l'OMS et simple dans le cas contraire.

- Complications aiguës de la drépanocytose :

Le diagnostic de crise vaso-occlusive a été retenu sur la base des caractéristiques de la douleur, de l'évolution sous l'effet des protocoles thérapeutiques correspondants, et en absence de tout autre diagnostic alternatif au moins aussi probable.

La crise anémique aiguë a été définie comme une diminution d'au moins 2g/dL du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur basale. Quand le taux basal était inconnu, elle était considérée comme telle lorsque le taux d'hémoglobine était inférieur à 5g/dL.

Les autres complications ont été identifiées d'après les résultats des différentes explorations cliniques et paracliniques réalisées.

- Existence d'une co infection :

Elle était considérée comme certaine lorsqu'un foyer évident était clairement identifié cliniquement ou après les explorations paracliniques appropriées. Elle était considérée comme « absente » en absence de signe d'appels et d'évolution favorable sous traitement anti paludique et en absence de traitement antibiotique. En dehors de ces deux situations elle était considérée comme « indéterminée ».

2.2.5.4. Signes paracliniques :

Ils ont été obtenus à partir des résultats de l'hémogramme, de l'ionogramme, du dosage de la CRP, de la bandelette urinaire et de la créatininémie.

2.2.5.5. Données thérapeutiques :

La qualité et l'efficacité de la prise en charge ont pu être appréciées selon les modalités des traitement anti paludique et adjuvants selon les divers protocoles thérapeutiques.

2.2.5.6. Evolution :

Il s'agissait du nombre de jours d'hospitalisation, de l'issue et du mode de sortie en ce qui concerne les patients hospitalisés. Pour les patients suivis en

ambulatoire, l'évolution a été appréciée lors des contrôles cliniques après le traitement.

2.2.6. Traitement et analyse des données

Les données recueillies ont été saisies sous forme de base de données avec les logiciels Microsoft Office Access© 2019 et l'analyse faite par les logiciels Microsoft Office Excel© 2019 et XLSTAT© 2020.3.1.

Les tableaux et graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel 2019.

La description de l'échantillon a été faite selon les statistiques usuelles. L'expression des variables quantitatives s'est faite selon les moyennes avec leur écart-type et leur intervalle de confiance. Les moyennes des variables quantitatives ont été comparées selon le test de Student.

Les fréquences des événements ont été calculées dans chaque sous-groupe puis ont été comparées entre elles à l'aide du test du Chi2.

Le seuil de significativité a été défini à 5%. Quand la p-value dégagée de l'association de deux ou plusieurs variables étaient inférieure à ce seuil, nous en avons déduit que l'association était statistiquement significative.

2.3. Considérations éthiques et administratives

L'étude a pu démarrer après avoir obtenu l'autorisation des autorités administratives et le consentement des patients. Le personnel de santé de la structure a ensuite informé de la réalisation de l'étude et plus particulièrement ceux qui sont dans les secteurs de consultation, d'hospitalisation et des archives. Conformément au principe du secret médical, la confidentialité a été rigoureusement respectée au cours de cette enquête en particulier l'anonymat des informations relatives à chaque patient. Les données recueillies ont été traitées en respect des normes éthiques et morales.

3. RESULTATS

3.1. Données épidémiologiques

3.1.1. Répartition des cas de paludisme selon le phénotype hémoglobinique

Deux cents trente-trois (233) cas de paludisme ont été recensés. On notait 169 (72,53%) cas d'homozygotie SS ; 63 (27,04%) cas d'hétérozygotie SC et 01 (0,43%) cas de S-β-thalassémie.

3.1.2. Mode et fréquence des admissions

3.1.2.1. *Mode d'admission* :

La majorité des cas de notre échantillon, soit 69,96% (163/233) ont été admis en urgence contre 30,04% qui ont été diagnostiqués en consultation de routine (figure 3).

Les patients vus en consultation étaient représentés par 61,43% (43/70) de patients SS pour 38,57% (27/70) de patients SC. De même 77,3% (126/163) des patients reçus aux urgences étaient des SS contre 22,09% (36/163) de SC et 0,61% (1/163) de S-beta (Figure 3).

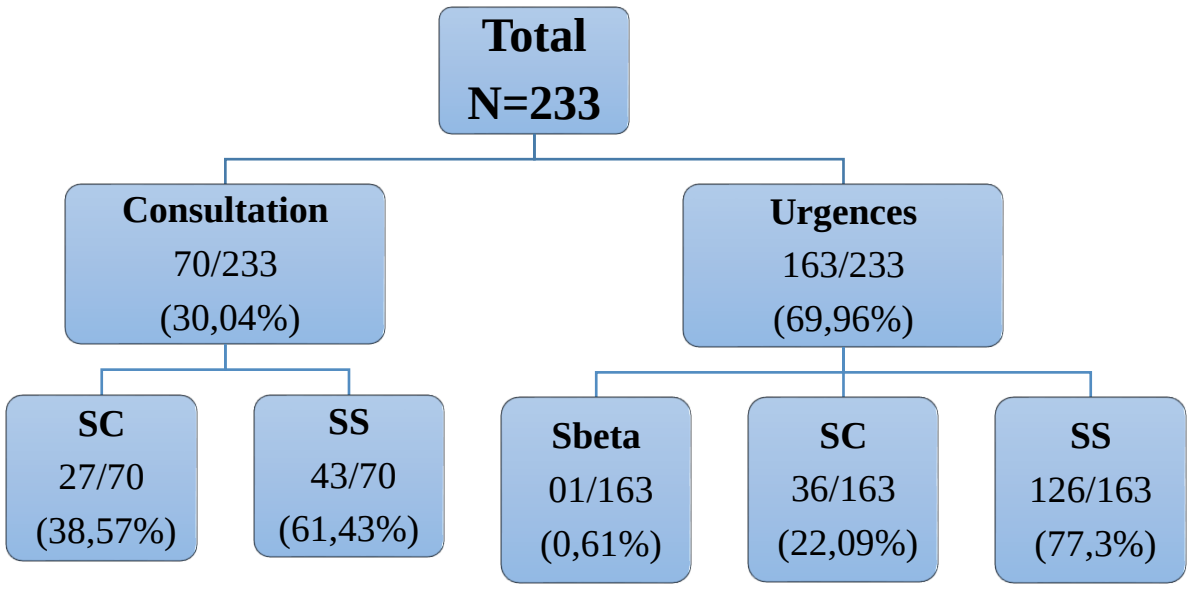


Figure 3 : Répartition de la population selon le mode d'admission

De 2018 à 2019, le nombre de cas passait de 94 à 139 soit une hausse de 32,37% (Tableau II).

Tableau II *: Répartition des cas selon la période et le mode d'admission*

	Consultation (%)	**Urgences (%)**	**Total**
2017-2018	33 (35,1)	61 (64,9)	94
2018-2019	37 (36,27)	102 (63,73)	139
Total	70 (30,04)	163 (69,96)	233

3.2.1.2. Nombre d'admissions, nombre d'infections et réinfections

Sur les 233 cas de paludisme recensés, 65 (28,9%) correspondaient à des réinfections palustres dont le nombre a varié de 2 à 4 (Tableau III). Le nombre de patients ayant consulté pendant cette période était de 196 dont 140 SS, 55 SC et un (01) S-beta thalassémique.

Tableau III *: Répartition selon les admissions pour paludisme*

Admissions	**Effectif**	**%**
1	168	72,10
2	42	18,03
3	15	6,44
4	08	3,43
Total	233	100

La proportion de patients ayant fait au moins deux épisodes de paludisme, pendant la période d'étude, était de 30,18% pour les patients SS contre 22,22% pour les SC.

3.2.1.3. *Délai de consultation*

Le délai moyen de consultation à la CUMAS était de 5,14 ± 1,23 jours avec des extrêmes de 0 à 90 jours. Pour les patients SS, il était de 4,52 ± 0,76 jours tandis qu'il était de 6,77 ± 3,92 jours pour les SC.

3.2.1.4. *Période d'admission*

Le nombre moyen d'admission était de 9,7 patients/mois avec des extrêmes de 3 patients en décembre 2017 et avril 2018 (figure 5) et de 20 patients en juin 2019 (figure 6).

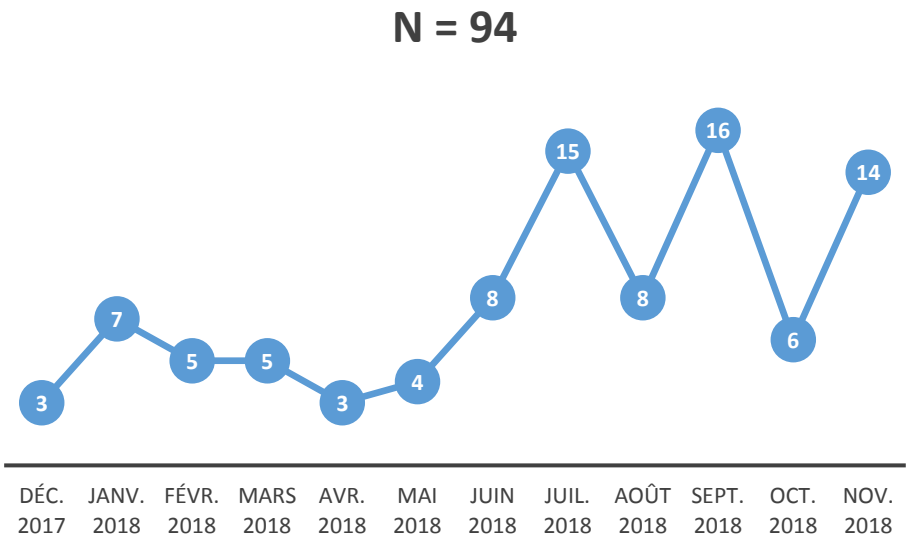


Figure 4 *: courbe des admissions de la saison 2017-2018*

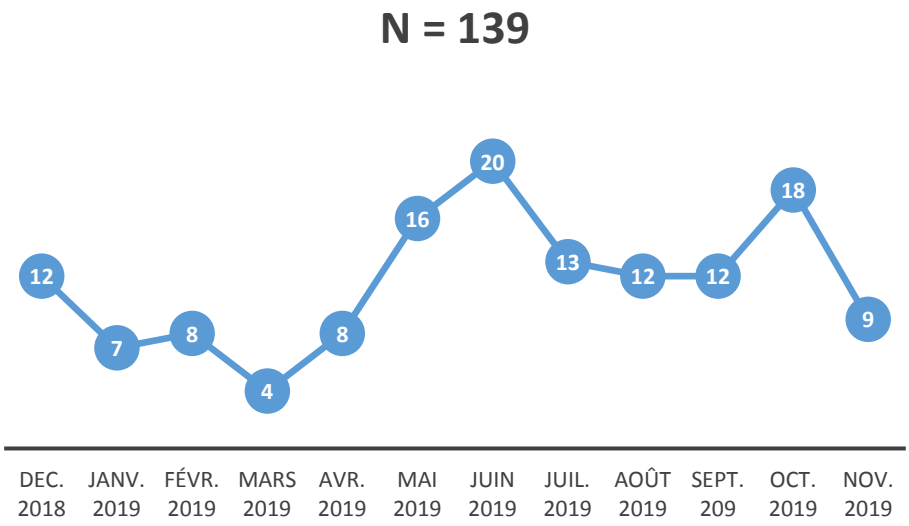


Figure 5 *: courbe des admissions de la saison 2018-2019*

On observait une augmentation du nombre de cas de paludisme de mai à juillet puis entre septembre et octobre. Le nombre des admissions diminuait en saison sèche.

3.1.3. Paramètres socio-démographiques

3.1.3.1. *Age*

La moyenne d'âge était de 25,64 ± 1,66 ans (σ = 12.95 ; IC = 95%) avec des extrêmes de 4 et 68 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 18 à 29 ans (figure 6).

Pour les patients SS, elle était de 24,83 ± 1,88 ans (σ =12,23 IC=95%) avec des extrêmes de 4 et 68 ans et pour les patients SC 27,88 ± 3,57 (σ = 14,46 ; IC = 95%) et des extrêmes de 8 et 66 ans.

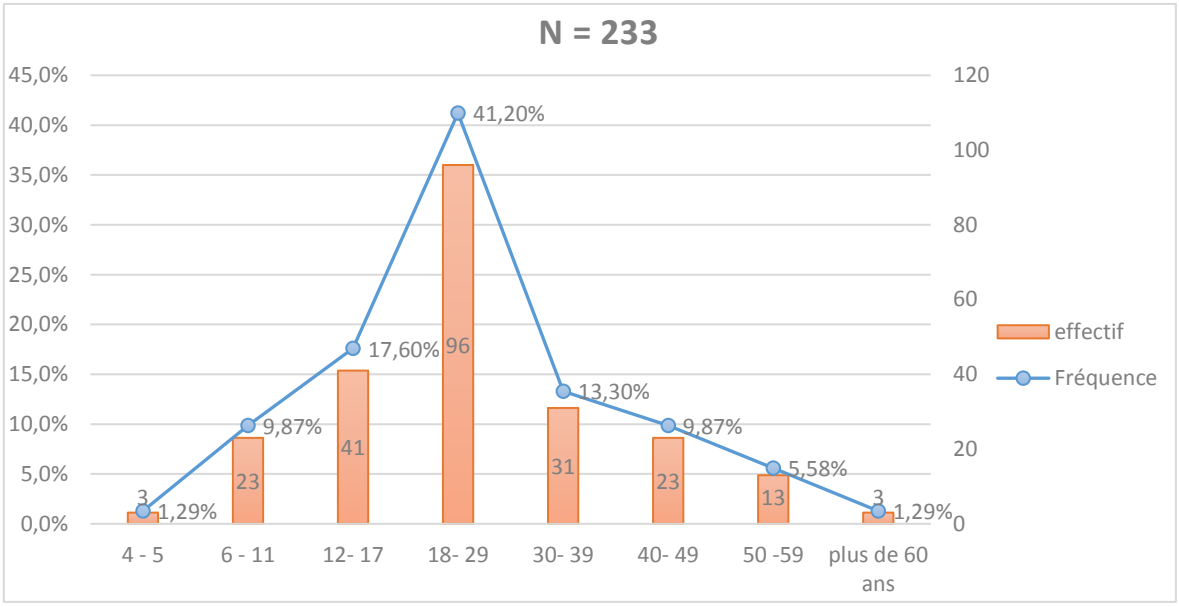


Figure 6 *: Répartition de la population selon la tranche d'âge*

3.1.3.2. *Sexe*

Les patients de sexe masculin étaient au nombre de 113 (48,5%) pour 120 cas (51,5%) de sexe féminin. Le sex-ratio H/F était de 0,94. Ce rapport était conservé chez les patients SS (82/87) comme chez les patients SC (30/33) de notre série.

L'étude de notre échantillon en fonction de l'âge et du sexe a révélé que la proportion de cas survenus chez les sujets de sexe féminin augmentait avec l'âge à l'inverse de la proportion des cas survenus chez ceux de sexe masculin. Ainsi on observait une prédominance masculine (35/32) avant 18 ans (H/F=1,09) et une prédominance féminine (30/40) après 30 ans (H/F = 0,75) (Figure 7).

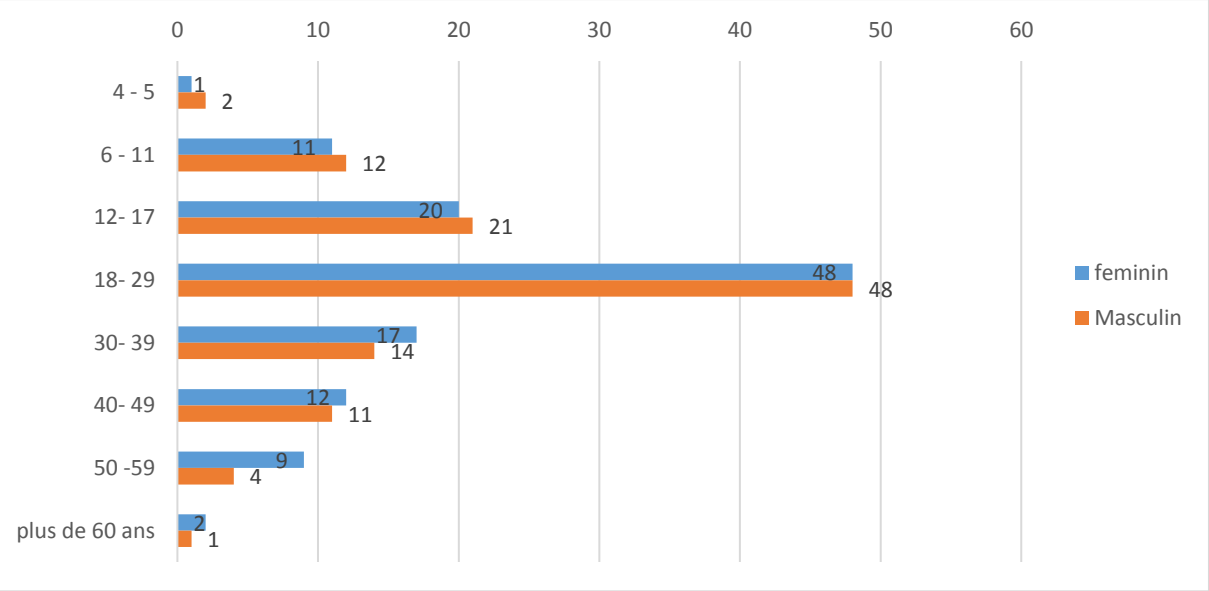


***Figure 7**: Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe.*

3.1.3.3. Ethnie

Les fons et leurs apparentés étaient les plus représentés avec 103 cas (44,2%), suivis par les gouns avec 38 cas (16,3%). Les yoroubas et les nagos regroupaient 11,2% de l'effectif avec 26 cas (figure 8).

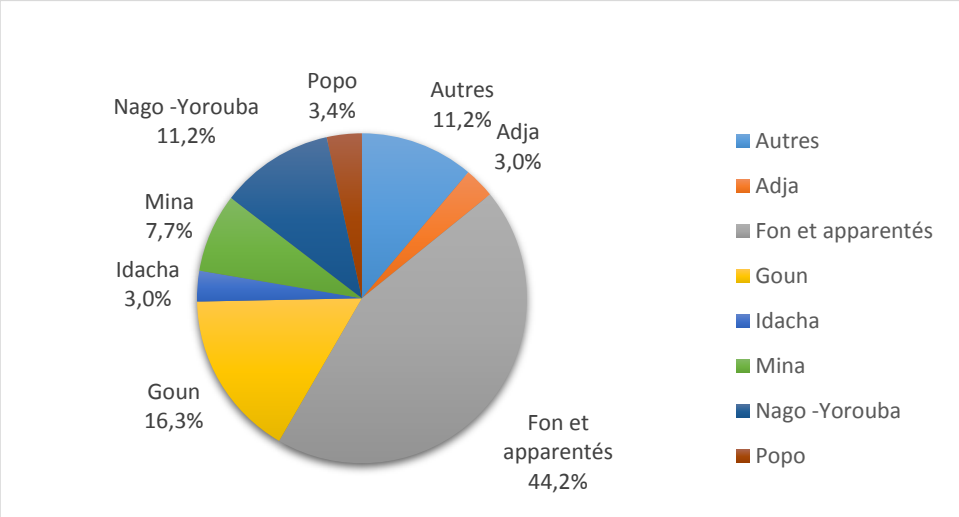


***Figure 8** : Répartition de la population selon l'ethnie*

3.1.3.4. *Profession* :

La majorité des patients soit 44,64% (104/233) était constituée par les élèves et les étudiants. On retrouvait ensuite les commerçants avec 10,73% (25/233) des patients puis les cadres administratifs représentés par 7,73% (18/233) (Tableau IV).

***Tableau IV** : Répartition de la population en fonction de la profession*

Professions	Effectif	%
Elèves - Etudiants	104	44,64
Commerçants	25	10,73
Cadres administratifs	18	07,73
Artisans	12	05,15
Agents de santé	10	04,29
Sans emploi	07	03,0
Employés de bureau	06	02,58
Techniciens	05	02,15
Enseignants	05	02,15
Retraités	04	01,72
Assistants Sociaux	03	01,29
Non renseigné	34	14,59
Total	233	100

3.1.4. Antécédents

3.1.4.1. Qualité et régularité du suivi

En ce qui concerne les antécédents des patients, 84 (36,05%) des cas de drépanocytaires atteints de paludisme n'étaient pas suivis à la CUMAS et 82 (35,19%) provenaient de patients suivis de façon intermittente. Les cas de patients bien suivis étaient au nombre de 67 (28,76%) (Tableau V).

La proportion de patients bien suivis était plus grande chez les homozygotes SS (30,77%) que chez les hétérozygotes SC (23,81%). La prise d'acide folique

était observée par 59,73% (89/149) des patients suivis (réguliers et intermittents) en prophylaxie de l'anémie. Elle était respectée par 66,96% (77/115) des patients SS contre 35,29% (12/34) de patients SC.

Tableau V : Répartition des patients selon la qualité du suivi

Suivi	S-β	SC	SS	Total
	N	N (%)	N (%)	N (%)
Régulier		15 (23,81%)	52 (30,77%)	67 (28,76%)
Intermittent		19 (30,16%)	63 (37,28%)	82 (35,19%)
Non suivi	01	29 (46,03%)	54 (31,95%)	84 (36,05%)

3.1.4.2. Taux d'hémoglobine basal

Le taux d'hémoglobine de base était connu dans 52,8% (123/233) des cas. Cette proportion était représentée par 55,03% (93/169) des sujets SS contre 47,62% (30/63) des sujets SC. Les valeurs moyennes étaient de 7,8 g/dL chez les homozygotes SS et de 10,6 g/dL chez les hétérozygotes SC.

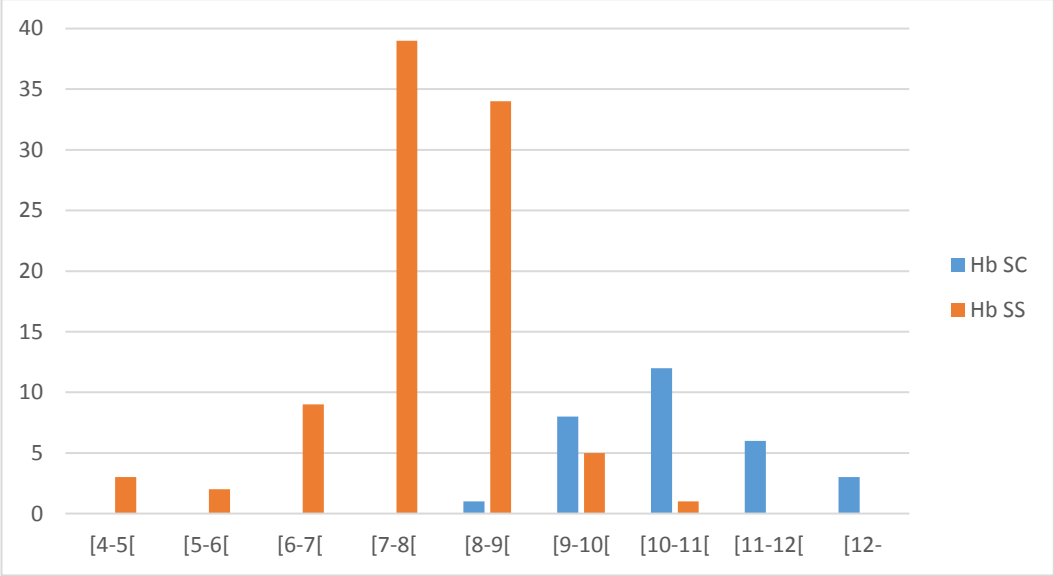


***Figure 9** : Répartition de la population selon le taux d'hémoglobine basal*

Soixante-treize patients SS (73/93) soit 78,49% avaient un taux d'hémoglobine de base compris entre 7 et 9 g/dL. Le nombre de patients SS ayant un taux d'hémoglobine basal inférieur à 7g/dL était de 14 (15,05%).

On retrouvait 66,67% (20/30) de malades SC avec un taux d'hémoglobine basal compris entre 9 et 11 g/dL (Figure 9).

3.1.5. Evolution

3.1.5.1. Hospitalisation

La proportion de patients hospitalisés était de 74,68% (174/233). La durée moyenne d'hospitalisation dans notre série était de 4,9 ± 0,6 jours. Elle était de 3,7 ± 1,1 jours pour les patients SC contre 5,4 ± 0,8 jours pour les patients SS. Cette différence était statistiquement significative (p = 0,018 ; α = 0,05).

Cinquante-neuf patients (25,32%) dont 40 homozygotes SS (23,67%) et 19 hétérozygotes SC (30,16%) n'ont pas fait objet d'hospitalisation.

3.1.5.2. Décès

Six (06) décès ont été recensés sur la période d'étude soit une létalité de 2,57% (Tableau VI). L'âge moyen du décès était de 22,5 ans avec des extrêmes de 16 et de 29 ans. La létalité était plus élevée chez les femmes (3,33%) par rapport hommes (1,76%).

***Tableau VI** : Répartition des décès selon le sexe et le SDM*

	Féminin	**Masculin**	**Total**
SC	00	01	**01**
SS	04	01	**05**
Total	**04**	**02**	**06**

On observait plus de décès chez les homozygotes SS (2,96% ; n = 05) que chez les hétérozygotes SC (1,59% ; n = 01).

3.2. Données cliniques

3.2.1. Symptômes

Les symptômes les plus fréquents étaient respectivement la pâleur (72,1%), les douleurs ostéoarticulaires (63,09%), la fièvre (61,37%) et l'asthénie (35,19%) (Tableau VII). La température moyenne de la population était de 37,7 ± 0,1°C avec des extrêmes de 36°C et de 40°C ; Chez les SS elle était de 37,8 ± 0,1°C et chez les SC de 37,6 ± 0,2°C.

***Tableau VII** : Répartition de la population par fréquence des symptômes*

Symptômes	Total	SS	SC	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Pâleur	168 (72,10)	143 (84,62)	25 (39,68)	< 0,0001
Douleurs ostéoarticulaires	147 (63,09)	105 (62,13)	41 (65,08)	0,7605
Fièvre	143 (61,37)	110 (65,09)	33 (52,38)	0,0949
Asthénie	82 (35,19)	68 (40,24)	14 (22,22)	0,0132
Hémoglobinurie	75 (32,19)	68 (40,24)	07 (11,11)	< 0,0001
Ictère	62 (26,61)	54 (31,95)	08 (12,70)	0,0027
Céphalées	55 (23,61)	46 (27,22)	09 (14,29)	0,0552
Vomissements	54 (23,18)	44 (26,04)	10(15,87)	0,1179
Douleur abdominale	30 (12,88)	24 (14,20)	06 (9,52)	0,3889
Hépatomégalie	21 (9,01)	19 (11,24)	02 (3,17)	0,0568
Atteinte neurologique	20 (8,58)	17 (10,06)	03 (4,76)	0,2935
Splénomégalie	19 (8,15)	13 (7,69)	06 (9,52)	0,6509
Anorexie	18 (7,73)	13 (7,69)	05 (7,94)	0.9999
Dyspnée	06 (2,58)	03 (1,78)	03(4,76)	0,3483
Aucun	12 (5,15)	08 (4,73)	04 (6,35)	0,7393

La pâleur (84,62% Vs 39,68%), l'asthénie (40,24% Vs 22,22 %), l'hémoglobinurie (40,24% Vs 11,11%) et l'ictère (31,95% Vs 12,70%) étaient significativement plus élevés chez les malades SS que chez les malades SC.

La proportion de douleurs ostéoarticulaires était similaire dans les deux groupes de population (SS : 62,13% Vs SC : 65,08%) (Tableau VII).

3.2.2. Complications de la drépanocytose

3.2.2.1. Urgences drépanocytaires

Les crises vaso-occlusives étaient les complications aiguës les plus fréquentes chez 68,24% (159/233) des malades suivies par les crises anémiques aiguës chez 30,90% (72/233) des patients (Tableau VIII).

Tableau VIII *: Fréquence des complications aiguës de la drépanocytose*

Complications	**Total**	**Sβ**	**SS**	**SC**	
	N (%)	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**	p
CVO	159 (68,24)	01 (0,63)	111 (65,68)	47 (74,60)	0,2093
Crise anémique	72 (30,90)	0(0)	68 (40,24)	04 (6,35)	<0,0001
STA	09 (3,86)	0(0)	06 (3,55)	03 (4,76)	0,7066
Séquestration Splénique	09 (3,86)	0(0)	07 (4,14)	02 (3,17)	0,9999
Priapisme	01 (0,43)	0(0)	0 (0)	01 (1,59)	
Aucune	43 (18,45)	0(0)	32 (18,93)	11 (17,46)	0,8517

Les aggravations anémiques aiguës survenaient plus fréquemment chez les SS que chez les SC (40,24% Vs 6,35% ; p < 0,0001).

3.2.2.2. Co-infection

Le paludisme était associé à une infection patente dans 29,61% (69/233). Il n'y avait aucune co-infection chez 40,77% (95/233) des malades de notre série.

Les foyers infectieux les plus fréquemment retrouvés en cas de co-infection étaient respectivement pulmonaire chez 37 patients (15,88% ; n = 95) ; et/ou ORL chez 18 patients (7,73% ; n = 95) (Tableau IX).

Tableau IX: *Répartition des foyers infectieux associés au paludisme*

Foyers	Total	SS	SC
	N (%)	N (%)	N (%)
Pulmonaire	37 (15,88)	30 (17,75)	07 (11,11)
ORL	18 (7,73)	13 (7,69)	05 (7,94)
Urinaire	08 (3,43)	06 (3,55)	02 (3,17)
Osseux	05 (2,15)	04 (2,37)	01 (1,59)
Voie biliaire	04 (1,72)	03 (1,78)	01 (1,59)

3.2.3. Caractéristiques des accès palustres

3.2.3.1. Gravité du paludisme

Nous rapportons 137 (58,8%) cas de paludisme grave pour 96 (41,2%) cas de paludisme simple d'après les critères de l'OMS (Tableau X). Le paludisme grave représentait 18,57% (13/70) des cas issus des consultations et 76,07% (124/163) des admissions aux urgences du service.

Tableau X *: Fréquence du paludisme grave en fonction du SDM*

	SC	SS	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Paludisme grave	19 (30,16)	118 (69,82)	137 (58,8)
Paludisme simple	44 (69,84)	51 (30,18)	95 (41,2)

Le paludisme grave était plus fréquent chez les patients SS (69,82%) que chez les patients SC (30,16%) (Tableau X). Cette différence est statistiquement significative (RR : 3,31 ; $p < 0,00001$; $\alpha = 0,05$).

3.2.3.2. Signes de gravité

L'anémie (78,81%), l'hémoglobinurie (57,63%) et l'ictère (50%) étaient les trois signes de gravité les plus fréquents chez les patients SS (n = 118). Chez les hétérozygotes SC (n = 19) ; il s'agissait de l'ictère (47,37%) ; de l'hémoglobinurie (36,84%) et de la détresse respiratoire (26,32%) (tableau XI).

***Tableau XI** : Analyse des signes de gravité de paludisme selon SDM*

Items	Total (n=137)	SC (n=19)	SS (n=118)	
	N (%)	N (%)	N (%)	p
Anémie*	**97 (70,80)**	**04 (21,05)**	**93 (78,81)**	**< 0,0001**
Hémoglobinurie	75 (54,74)	07 (36,84)	68 (57,63)	0,1350
Ictère	68 (49,64)	09 (47,37)	59 (50,00)	0,1350
Détresse respiratoire	36 (26,28)	05 (26,32)	31 (26,27)	1,0000
Prostration	13 (9,49)	01 (5,26)	12 (10,17)	0,6939
Hyperparasitémie	04 (2,92)	00	04 (3,39)	-
Coma	04 (2,92)	00	04 (3,39)	-
Agitation*	**04 (2,92)**	**02 (10,52)**	**02 (1,69)**	**0,0338**
Convulsion	03 (2,19)	00	03 (2,54)	-
Hypotension	02 (1,46)	00	02 (1,69)	-
Saignement anormal	02 (1,46)	00	02 (1,69)	-

*Différences statistiquement significatives

- *Anémie* :

L'anémie était significativement plus fréquente chez les patients SS que chez les patients SC (78,81% vs 21,05% ; RR : 3,74 ; p < 0,0001) en cas de paludisme grave (Tableau XII).

- *Atteinte neurologique* :

Vingt (20) patients (14,6%) dont 17 homozygotes SS et trois (03) hétérozygote SC avaient manifesté une complication neurologique. La fréquence des formes neurologiques était légèrement plus grande chez les patients SC que chez les patients SS (15,79% Vs 14,41% ; RR : 1,1 p = 0,8741). L'agitation était

significativement plus fréquente chez les SC que chez les SS (10,52% Vs 1,69% ; RR : 6,22 ; p = 0,0338) (Tableau XI). Il n'y avait pas de convulsion, ni de coma chez les patients SC.

- *Autres signes* :

La proportion de détresse respiratoire est la même chez les malades SC (26,32%) que chez les malades SS (26,27% ; RR : 1,001 ; p :1,0). De même que celle de l'ictère (SC : 47,37% ; SS 50% ; p = 0,1350 ; RR : 1,05).

3.3. Données biologiques

3.3.1. Paludisme

3.3.1.1. Goutte épaisse

Plasmodium falciparum était retrouvé en monoparasitisme dans 98,71% (230/233) des cas. Il y avait un seul cas de monoparasitisme à *Plasmodium ovale*. La prévalence de *P. ovale* était de 0,86% et celle de *P. malariae* de 0,43%.
Sur deux frottis (0,86%), *P. falciparum* était associé respectivement à *P. malariae* et à *P. ovale.*

3.3.1.2. Stade parasitaire

Les trophozoïtes étaient présents sur 231 soit 99,14% des frottis réalisés. Les gamétocytes étaient retrouvés dans 8,58% des frottis. Ils étaient plus fréquemment observés chez les patients SS que chez les patients SC mais cette différence n'était pas statistiquement significative (10,65% vs 3,17% ; p = 0,071 ; α = 0,05). Les quatre frottis contenant des schizontes n'étaient observés que chez les malades SS (Tableau XII).

***Tableau XII** : Stades parasitaires retrouvés sur les frottis sanguins réalisés*

Stade parasitaire	SS (n=169) N (%)	SC (n=63) N (%)	Total N (%)
Trophozoïtes	168 (99,41)	62 (98,41)	231 (99,14)
Gamétocytes	18 (10,65)	02 (3,17)	20 (8,58)
Schizontes	04 (2,37)	00	04 (1,72)

Tous les homozygotes SS ayant présenté des gamétocytes ont fait une forme grave de paludisme. L'anémie (16/18) et l'hémoglobinurie (13/18) étaient les signes de gravité les plus fréquents (Tableau XIII).

Tableau XIII *: Signes de gravité du paludisme en présence de gamétocytes chez les SS.*

Signes de gravité	Effectif	Fréquence (n=18)
Anémie	16	88,89%
Hémoglobinurie	13	72,22%
Ictère	07	38,89%
Détresse respiratoire	05	27,78%
Insuffisance rénale	03	16,67%
Prostration	02	11,11%
Coma	01	5,56%
Convulsions	01	5,56%

3.3.1.3. Densité parasitaire

La densité parasitaire moyenne était de 3387,2 ± 1531,0 trophozoïtes/µL avec des extrêmes de 12 et 137307 trophozoïtes/µL. Elle était significativement plus élevée chez les homozygotes SS (4112,6 ± 2057,3) que chez les hétérozygotes SC (1493,6 ± 1021,0 ; $p<0,0001$; $\alpha = 0,05$). Dans deux cas, l'absence de trophozoïtes était remplacée par la présence de gamétocytes.

3.3.2. Hémogramme

3.3.2.1. Paramètres de l'hémogramme

Le profil de l'hémogramme du patient drépanocytaire atteint de paludisme est celui d'une anémie normocytaire normochrome avec une hyperleucocytose constante à prédominance neutrophile (Tableau XIV).

***Tableau XIV** : Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme*

Paramètres		N	µ	IC95%	σ
Lignée rouge					
Hématies (T/L)		208	2,73	2,73 ± 0,14	1,04
Hémoglobine (g/dL)	Total	221	7,2	7,2 ± 0,3	2,4
	Féminin	112	7,3	7,3±0,44	2,4
	Masculin	109	7,1	7,1±0.45	2,4
Hématocrite (%)		215	21,61	21,61 ± 0,91	6,81
VGM (fL)		211	82,31	82,31 ± 1,45	10,71
TCMH (pg)		208	27,39	27,39 ± 0,46	3,39
Lignée plaquettaire					
Plaquettes (G/L)		190	280	280 ± 22	156
Lignée blanche					
Leucocytes (G/L)		213	14,972	14,972 ± 1,021	7,605
P. Neutrophiles (G/L)		209	9,205	9,205 ± 0,748	5,518
P. Eosinophiles (G/L)		188	0,148	0,148 ± 0,038	0,263
P. Basophiles (G/L)		188	0,032	0,032 ± 0,011	0,077
Monocytes (G/L)		192	0,817	0,817 ± 0,098	0,691
Lymphocytes		209	4,530	4,530 ±0,446	3,287

N : effectif ; µ : moyenne ; σ : écart type

- *Profil de l'hémogramme des homozygotes SS*

Le profil chez les homozygotes SS est celui d'une anémie sévère normocytaire normochrome associée à une hyperleucocytose à prédominance neutrophile et hyperlymphocytose (Tableau XV).

***Tableau XV** : Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme chez les SS*

Paramètres		SS			
		N	μ	IC95%	σ
Taux d'hémoglobine (g/dL)	Total	162	6,3	6,3±0,3	1,8
	Féminin	82	6,3	6,3±0.4	1,9
	Masculin	80	6,3	6,3±0.4	1,8
Hématies (T/L)		152	2,32	2,32± 0,12	0,76
Hématocrite (%)		158	19,19	19,19± 0,88	5,64
VGM (fL)		155	85,09	85,09± 1,56	9,89
TCMH (pg)		152	27,96	27,96± 0,53	3,35
Plaquettes (G/L)		140	307	307± 27	165
Leucocytes (G/L)		156	16,576	16,576± 1,206	7,684
Neutrophiles (G/L)		155	10,045	10,045± 0,893	5,670
Eosinophiles (G/L)		143	0,175	0,175± 0,048	0,293
Basophiles (G/L)		143	0,035	0,035± 0,013	0,076
Monocytes (G/L)		145	0,888	0,888± 0,122	0,750
Lymphocytes (G/L)		155	5,103	5,103± 0,557	3,537

N : effectif ; μ : moyenne ; σ: écart type

- *Profil de l'hémogramme des SC*

Chez les hétérozygotes SC atteints de paludisme, nous retrouvons une anémie microcytaire normochrome associée à une hyperleucocytose à prédominance neutrophile (Tableau XVI).

Tableau XVI *: Valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme chez les SC*

Paramètres		SC			
		N	μ	IC95%	σ
Taux d'hémoglobine (g/dL)	**Total**	58	9,8	9,8±0,4	1,7
	Féminin	30	10,0	10,0±0,4	1,1
	Masculin	28	9,6	9,6±0,8	2,2
Hématies (T/L)		55	3,84	3,84 ± 0,22	0,84
Hématocrite (%)		56	28,33	28,33± ,33	5,09
VGM (fL)		55	74,90	74,90± 2,33	8,83
TCMH (pg)		55	25,94	25,94 ± 0,77	2,93
Plaquettes (G/L)		49	203	203 ± 26	94
Leucocytes (G/L)		56	10,630	10,630 ±1,401	5,349
Neutrophiles (G/L)		53	6,815	6,815 ± 1,144	4,249
Eosinophiles(G/L)		44	0,063	0,063 ± 0,022	0,074
Basophiles (G/L)		44	0,024	0,024 ± 0,023	0,078
Monocytes (G/L)		46	0,590	0,590 ±0,113	0,390
Lymphocytes (G/L)		53	2,915	2,915 ±0,405	1,505

N : effectif ; μ : moyenne ; σ: écart type

- *Différences de l'hémogramme entre SS et SC*

Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine, du nombre de globules rouges, et de l'hématocrite des SC étaient significativement supérieures à celles des SS.

D'un autre côté, les valeurs moyennes du VGM, de la TCMH, de la numération plaquettaire et de la numération blanche était significativement supérieures chez les SS. (Tableau XVII).

Tableau XVII *: Comparaisons des valeurs moyennes des paramètres de l'hémogramme selon le phénotype de l'hémoglobine*.

Paramètres		**SC**		**SS**		p
		N	**IC95%**	**N**	**IC95%**	
Hémoglobine (g/dL)	T	58	9,8 ± 0,4	162	6,3 ± 0,3	<0,0001
	F	30	10,0 ± 0,4	82	6,3±0.4	
	M	28	9,6 ± 0,8	80	6,3±0.4	
Hématies (T/L)		55	3,84 ± 0,22	152	2,32± 0,12	<0,0001
Hématocrite (%)		56	28,33± 1,33	158	19,19± 0,88	<0,0001
VGM (fl)		55	74,90 ± 2,33	155	85,09± 1,56	<0,0001
TCMH (pg)		55	25,94 ± 0,77	152	27,96± 0,53	0,0001
Plaquettes (G/L)		49	203 ± 26	140	307± 27	<0,0001
Leucocytes (G/L)		56	10,630 ±1,401	156	16,576± ,206	<0,0001
Neutrophiles (G/L)		53	6,815± 1,144	155	10,045± ,893	<0,0001
Eosinophiles (G/L)		44	0,063 ± 0,022	143	0,175± 0,048	0,0004
Basophiles (G/L)		44	0,024 ± 0,023	143	0,035± 0,013	0,4393
Monocytes (G/L)		46	0,590 ±0,113	145	0,888± 0,122	0,0013
Lymphocytes(G/L)		53	2,915 ±0,405	155	5,103± 0,557	<0,0001

3.3.2.2. Anomalies de l'hémogramme

Tableau XVIII : *Fréquence des anomalies de l'hémogramme selon le phénotype de l'hémoglobine.*

Paramètres	SC	SS	Total	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Lignée rouge				
Hémoglobine < 5 g/L	01 (1,72)	45 (27,78)	46 (20,81)	< 0,0001
Hématocrite < 20%	04 (6,90)	85 (53,80)	89 (41,40)	< 0,0001
TCMH < 25 pg	23 (41,82)	25 (16,45)	49 (23,56)	0,0001
VGM <80 fL	38 (69,09)	43 (27,74)	82 (38,86)	<0,0001
VGM>90 fL	02 (3,64)	49 (31,61)	51 (24,17)	0,0002
Lignée blanche				
Leucocytes > 10G/L	24 (42,86)	130 (83,33)	154 (72,30)	< 0,0001
Neutrophiles > 6 G/L	26 (49,06)	113 (72,90)	139 (66,51)	0,0015
Monocytes > 1 G/L	08 (17,39)	49 (33,79)	57 (29,69)	0,0416
Eosinophiles > 0,5 G/L	00	18 (12,59)	18 (9,57)	-
Basophiles > 0,2 G/L	02 (4,55)	08 (5,59)	10 (5,32)	0,9430
Lymphocytes < 1,5G/L	06 (11,32)	12 (7,74)	19 (9,09)	0,4079
Lymphocytes > 4G/L	11 (20,75)	88 (56,77)	99 (47,37)	<0,0001
Lignée plaquettaire				
Plaquettes > 450 G/L	02 (4,08)	23 (16,43)	25 (13,16)	0,0280
Plaquettes < 150 G/L	18 (36,73)	20 (14,29)	38 (20,00)	0,0016

- *Lignée rouge*

En ce qui concerne la lignée rouge, on observait significativement plus d'anémie sévère (27,78% Vs 1,72% ; RR : 16,15 ; p <0,0001), de macrocytose (31,61% Vs 3,64% ; RR :8,68 ; p=0,0002) chez les malades SS que chez les malades SC (Tableau XVIII).

Inversement, il y avait significativement plus de microcytose (69,09% Vs 27,74% ; RR : 2,49 ; p < 0,0001) et d'hypochromie (41,82% Vs 16,45% ; RR : 2,54 ; p=0,0001) chez les patients SC que chez les patients SS.

- *Lignée blanche*

Au niveau de la lignée blanche, les malades SS présentaient des hyperleucocytoses (83,33% Vs 42,86% ; RR : 1,94 ; p <0,0001), des neutrophilies (72,90% Vs 49,06% ; RR : 1,49 ; p = 0,0015) et des lymphocytoses (56,77% Vs 20,75% ; RR :2,73 ; p <0,001) en proportions significativement plus élevées que les malades SC (Tableau XVIII).

- *Lignée plaquettaire*

Au niveau de la lignée plaquettaire il y avait de façon statistiquement significative plus de thrombocytoses chez les malades SS que chez les malades SC (16,43% Vs 4,08% ; RR : 4,03 ; p = 0,028) et inversement plus de thrombopénies chez les malades SC que chez les malades SS (36,73% Vs 14,29% ; RR : 2,57 ; p = 0,0016) (Tableau XVIII).

3.3.3. Dosage de protéine C réactive

La CRP a été réalisée par 156 patients ; elle était positive chez 127 patients (81,41%) et négative chez 29 patients (18,59%) (Tableau XIX). Sa valeur moyenne était de 50,38 ± 7,91 mg/L.

3.3.3.1. Co-infection

- *Elévation de la CRP et infection associée au paludisme*

La CRP était davantage positive que négative en cas d'infection associée au paludisme (31,5%Vs 27,59%, p=0,842). De même, elle était plus fréquemment négative que positive en absence de co-infection (51,72% Vs 32,28%, p=0,056). Cependant, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. (Tableau XIX).

Tableau XIX : *Relation entre positivité de la CRP et co-infection*

	CRP > 6 mg/L	**CRP < 6 mg/L**	
	N (%)	**N (%)**	**p**
Co-infection	40 (31,50)	08 (27,59)	0,8245
Pas de co-infection	41 (32,28)	15 (51,72)	0,0561
Indéterminé*	46 (36,22)	06 (20,69)	0,1297
Total	**127 (81,41)**	**29 (18,59)**	

*= preuve non établie

- *Valeur de la CRP et infection associée au paludisme*

La valeur moyenne de la CRP était significativement plus élevée lorsqu'il y avait un foyer infectieux associé au paludisme qu'en absence de co-infection (56,88 ± 14,81 mg/L Vs 33,86 ± 15,23 mg/L ; p =0,0132) (Tableau XX).

Tableau XX *: Relation entre élévation de la CRP et co-infection associée*

Co-infection	**N**	**µ (mg/L)**	**IC 95% (mg/L)**	**p**
Oui	48	56,88	56,88 ±14,81	0,0132
Non	56	33,86	33,86±15,23	
Indéterminé*	52	62,17	62,17±9,68	
Total	**156**	**50,38**	**50,38 ± 7,91**	

*N=effectif, µ=moyenne, *=preuve non établie*

3.3.3.2. CRP et syndrome drépanocytaire majeur

- *Elévation de la CRP et phénotype de l'hémoglobine*

Il n'y avait pas de différences significatives (p=0,473) entre les fréquences de positivité (82,73% Vs 77,78%) comme de négativité (17,27% Vs 22,22%) de la CRP, respectivement chez les patients SS par rapport aux patients SC (Tableau XXI).

***Tableau XXI** : Positivité de la CRP et phénotype de l'hémoglobine*

	SC	SS	
	N (%)	**N (%)**	**p**
CRP > 6 mg/L	35 (77,78)	91 (82,73)	0,4732
CRP < 6 mg/L	10 (22,22)	19 (17,27)	
Total	45 (100)	110 (100)	

- *Valeur de la CRP et phénotype de l'hémoglobine*

La valeur moyenne de la CRP était de 53,2 ±10,13 mg/L dans notre série. Elle était en moyenne plus élevée chez les malades SS (53,2 ±10,13 mg/L) que chez les malades SC (43,54 ± 11,49 mg/L), mais cette différence n'était pas significative (p =0,217) (Tableau XXII).

***Tableau XXII** : Relation entre valeurs moyennes de la CRP et SDM*

Paramètres	**N**	**μ (mg/L)**	**IC 95% (mg/L)**	**σ**	p
SS	110	53,2	53,2 ±10,13	54,21	**0,217**
SC	45	43,54	43,54 ± 11,49	39,34	
Total	156	50,38	50,38 ± 7,91	50,38	

N : effectif ; μ =Moyenne ; IC = Intervalle de Confiance ; σ = écart type

- *Elévation de la CRP et crise vaso-occlusive*

La CRP était davantage positive que négative en cas de crise vaso-occlusive (74,8% Vs 58,62%). Elle était plus fréquemment négative que positive (41,38% Vs 25,2%) en absence de crise vaso-occlusive. Ces différences n'étaient toutefois pas significatives (p = 0,081) (Tableau XXIII).

Tableau XXIII *: Relation entre positivité de la CRP et CVO.*

CVO	**CRP > 6 mg/L**	**CRP ≤ 6 mg/L**	p
	N (%)	**N (%)**	
Oui	95 (74,80)	17 (58,62)	0,081
Non	32 (25,20)	12 (41,38)	
Total	**127 (81,41)**	**29 (18,59)**	

3.3.3.3. CRP et paludisme

- *Elévation de la CRP et gravité du paludisme*

La protéine C réactive était davantage positive et de façon statistiquement significative (p = 0,0065) en cas de paludisme grave (62,2% Vs 37,8%). De même elle était plus fréquemment négative en cas de paludisme simple (65,52% Vs 34,48%) (Tableau XXIV).

Tableau XXIV *: Relation entre positivité de la CRP et gravité du paludisme*

	CRP > 6 mg/L	**CRP ≤ 6 mg/L**	**p**
	N (%)	**N (%)**	
Paludisme grave	79 (62,20)	10 (34,48)	0,0065
Paludisme simple	48 (37,80)	19 (65,52)	
Total	**127 (81,41)**	**29 (18,59)**	

- *Valeur de la CRP et gravité du paludisme*

La CRP était significativement plus élevée en cas de paludisme grave qu'en cas de paludisme simple (60,36 ±11,28 mg/L Vs 37,12 ± 9,82mg/L ; p = 0,0029). (Tableau XXV).

Tableau XXV : *Relation entre valeurs moyennes de la CRP et gravité du paludisme.*

	N	µ (mg/L)	IC 95% (mg/L)	p
Paludisme grave	89	60,36	60,36±11,28	0,0029
Paludisme simple	67	37,12	37,12±9,82	
Total	**156**	**50,38**	**50,38 ± 7,91**	

N : effectif ; µ =Moyenne ; IC = Intervalle de Confiance

3.3.4. Ionogramme

Quatre-vingt-dix-neuf ionogrammes ont été réalisés dont 70 chez les patients SS et 29 chez les patients SC. L'ionogramme était normal dans 68,69% des cas (68/99). Les anomalies les plus retrouvées étaient respectivement l'hyponatrémie (18,18%), l'hypokaliémie (11,11%) et l'hyperkaliémie (5,05%). Il n'y avait pas de différence significative parmi les anomalies retrouvées chez les malades SS et les SC (Tableau XXVI).

Tableau XXVI *: Fréquence des anomalies de l'ionogramme en fonction du phénotype de l'hémoglobine.*

Paramètres	SC	SS	T	
	N (%)	N (%)	N (%)	p
Normal	22 (75,86)	46 (65,71)	68 (68,69)	0,3218
Na <135 meq/L	05 (17,24)	13 (18,57)	18 (18,18)	0,8759
K < 3,5 meq/L	03 (10,34)	08 (11,43)	11 (11,11)	0,9999
K >5,4 meq/L	01 (3,45)	04 (5,71)	05 (5,05)	1,0000

3.3.5. Créatininémie

La créatininémie a été réalisée par 110 patients. Sa valeur moyenne était de 10,5±3,3 mg/L. Elle était de 11,2±4,2 mg/L chez les SS et de 8,2±2,3 mg/L chez les SC

3.4. Données thérapeutiques

3.4.1. Transfusion sanguine

Soixante-dix-sept transfusions (33,05%) ont été réalisées sur la période d'étude. 72 (93,5%) d'entre elles concernaient les malades SS et 5 (6,5%) ont été réalisées chez les malades SC. On notait plus de transfusions (44,2%) chez les malades SS que chez les malades SC (8,2%).

3.4.2. Traitement antipaludique

Deux-cent huit patients ont pu observer le protocole thérapeutique indiqué. La grande majorité soit 85,10% (177/208) a été traité selon le protocole recommandé de l'OMS avec de l'artésunate injectable et/ou un relais par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. Trente et un patients (14,90%) ont reçu de la quinine (figure 12).

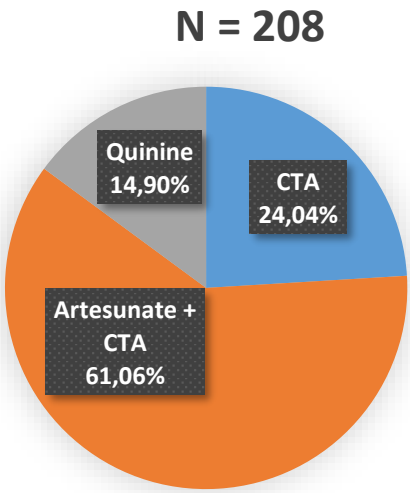


***Figure 10**: Répartition des patients en fonction du traitement anti paludique.*

4. DISCUSSION

4.1. Profil épidémiologique

4.1.1. ***Phénotype hémoglobinique*** :

Notre série retrouvait une prédominance de la forme SS avec 72,53% (169/233) contre 27,04% (63/233) de forme SC et 0,43% (01/233) de forme S-β thalassémie. Cette prédominance était également retrouvée dans les séries de :

- Daou *et al.* [58] en 2018 qui rapportait 93,8% (121/129) de forme SS et 6,2% (08/129) de forme SC ;
- Diallo *et al.* [78] en 2016 avec des fréquences de 68,75% (11/16) de forme SS ; 6,25% (2/16) de forme SC et 18,75% (3/16) de forme S-β-Thal (2 $S\beta^+$ et 01 $S\beta^0$) ;
- N'Siah *et al.* [54] en 2010 retrouvaient 57,97% (40/69) de forme SS, 33,33% (23/69) de forme SC et 8,7% (6/69) de formes indéterminées ;
- Sangaré *et al.* [35] en 1990, recensaient 46,15% (18/39) de SSFA2 ; 15,38% (6/39) de SC et 23,08% (9/39) de SFA2.

Ces résultats pourraient s'expliquer d'une part par la grande prévalence de la forme SS parmi les syndromes drépanocytaires majeurs [34, 51, 79] et d'autre part par une résistance plus efficace de la forme SC contre le paludisme [74 ,75, 86, 87]. Cependant la proportion de la forme S-β-thalassémie pourrait être sous-estimée au profit de la forme SS dans notre étude. En effet, tous les patients ne disposaient pas d'une électrophorèse quantitative de l'hémoglobine.

4.1.2. Admissions

4.1.2.1. Mode des admissions

Les urgences étaient le mode principal d'admission à 69,96% (163/233) de notre population contre 30,04% de cas issus des consultations de suivi. On retrouvait une fréquence de paludisme grave de 76,07% parmi les urgences et de 18,57% parmi les consultations. Ces données sont similaires à celles rapportées

par Makani *et al.* [34] en Tanzanie avec une prévalence des cas de paludisme grave de 11/21 chez les patients SS hospitalisés ; la proportion de cas graves chez les patients vus en consultation était de 10,53% (8/76). Néanmoins, le mode d'admission principal de cette série était la consultation à 87,36% (76/87) contre 24,14% (21/87) pour les hospitalisations directes.

Si la forte prévalence de cas graves parmi les hospitalisations se justifie par le caractère hospitalier des deux études, la différence par rapport au mode d'admission s'explique par le type de recrutement des deux séries. En effet, les patients drépanocytaires de la série de Makani *et al.* [34] étaient issus de la population générale ayant consulté en ambulatoire ou en hospitalisation. Par opposition, la CUMAS est le centre de référence où sont adressés les malades drépanocytaires pour le suivi ou les cas d'urgence.

La répartition des patients admis aux urgences dans notre série était le reflet de la répartition globale de l'échantillon avec 77,3% de patients SS ; 22,09% de patients SC et 0,61% de patients S-β-Thalassémie. La fréquence des urgences était significativement plus élevée chez les SS que chez les SC (74,56% Vs 57,14% ; P = 0,015 ; RR = 1.3).

4.1.2.2. Délai de consultation

Le délai de consultation était plus court pour les malades SS que les malades SC (4,52 ± 0,76 jours vs 6,77 ± 3,92 jours) ce qui traduit l'apparition plus précoce chez les sujets SS de complications ou de signes nécessitant un recours aux soins.

4.1.2.3. Nombre et période des admissions

Le nombre d'admission moyen de notre série était de 9,7 patients/mois. Il était nettement supérieur à celui des séries de Prurohit *et al.* [33] (46 patients/41 mois) et de *Makani et al.* [34] (97 patients/60 mois) qui retrouvaient respectivement 1,12 et 1,62 patients par mois. Il restait aussi supérieur aux moyennes obtenues par Daou *et al.* [58] (129 patients/24 mois) et N'Siah *et al.* [54] (69 patients /14 mois)

avec respectivement 5,37 et 4,93 patients/mois. De même qu'à celle de Bupeshwari *et al.* [63] (44 patients/12 mois) soit 3,67 patients par mois.

Cette plus grande fréquence s'explique par le statut particulier de notre cadre d'étude qui est un centre de référence pour la prise en charge de la drépanocytose contrairement aux autres études qui ont été menées dans des services non spécialisés.

La hausse de cas de 32,37% entre les saisons 2017-2018 et 2018-2019 est probablement due à la fermeture de nombreux centres de santé périphériques.

De même que N'Siah [54], nous avons constaté un nombre de cas de paludisme plus élevé en saison pluvieuse par rapport à la saison sèche. Les services d'assainissement devraient être renforcés pour limiter la prolifération des gites larvaires en temps de pluie pour limiter la prolifération des moustiques, vecteurs de la maladie [80].

4.1.3. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation dans notre série était de 4,9 ± 0,6 jours. Elle était significativement plus courte chez les malades SC que pour les malades SS (3,7 ± 1,1 jours vs 5,4 ± 0,8 jours ; p = 0,018). Cette donnée traduit une évolution favorable plus rapide de l'infection palustre chez les malades SC.

4.1.4. Sexe

On observait une discrète prédominance féminine en général avec un sex-ratio H/F de 0,94. Cette prédominance était également constatée par Makani *et al.* [34] en Tanzanie avec un sex-ratio H/F de 0,86 (45/52) et par N'siah et *al.* [54] en 2010 au Ghana avec un sex-ratio H/F de 0,82 (31/38).

Prurohit *et al.* [33] en Inde par contre retrouvait une prédominance masculine chez les patients SS avec un sexe-ratio H/F de 1,42. De même, Komba et *al.* [50] au Kenya observait une prédominance masculine avec un sex-ratio H/F de 1,31 (315/240)

La prédominance masculine retrouvée par Komba et *al.* [50] a été observée dans une population pédiatrique, ce qui concorde avec nos observations et la prédominance masculine (H/F=1,09) notée avant 18 ans (35/32).

L'espérance de vie plus grande des femmes drépanocytaires par rapport aux hommes [27] permet d'expliquer la proportion légèrement supérieure du sexe féminin dans notre série. Le sexe n'influencerait donc pas la survenue du paludisme.

4.1.5. Age

La moyenne d'âge était de 25,64 ± 1,66 ans avec des extrêmes de 4 et 68 ans. Elle était pratiquement identique à celle observée par Prurohit *et al*. [33] dans sa série soit 25,4 ± 8,8 ans. Makani *et al.* [34] en Tanzanie observaient par contre une moyenne d'âge comprise entre 10,8 et 11 ans avec des extrêmes de 4 mois à 47 ans. Chez M'Banya et *al.*[64] au Cameroun, la moyenne est de 15 à 17 ans avec des extrêmes de 1 an à 38 ans.

Ces différences s'expliquent par la plus grande taille et l'amplitude de notre échantillon. D'autre part, la prise en charge et le suivi par le service de pédiatrie des malades drépanocytaires dépistés avant 5 ans pourrait expliquer la moyenne d'âge plus élevée de notre population. Cependant Galactéros [11] constatait une plus grande vulnérabilité du jeune adulte drépanocytaire du fait du relâchement des mesures de prophylaxie.

4.1.6. Létalité

La létalité était de 2,57% (6/233) dans notre série. Elle se rapproche de celles retrouvées par Daou et *al.* [58] et Makani et *al.* [34] avec respectivement 3,1% (4/129) et 2,06% (2/97). Komba et *al.* [50] dans leur série, rapportaient une létalité plus élevée avec un taux de 4,65% (4/86). La létalité était plus importante dans la série de Prurohit et *al.* [33] à 19,6% (9/46).

Les différences observées par rapport aux travaux de Komba et *al*. [50] et de Prurohit et *al*. [33] sont dues aux populations ciblées par ces deux études

respectivement composées d'enfants de moins de cinq ans et de sujets atteints de formes sévères de paludisme.

L'étude de la mortalité selon le phénotype mettait en évidence une létalité de 2,96% (5/169) chez les sujets SS, plus élevée que chez les sujets SC avec une fréquence de 1,59% (1/63). Ces résultats sont similaires à ceux de Daou et *al*. [58] chez les sujets SS soit 2,48% (3/121).

En effet, les travaux moléculaires de Fairhust et *al*. [75, 86] et de Verra et *al*.[74] sont en faveur d'une plus grande résistance des porteurs de l'hémoglobine C vis-à-vis du paludisme.

4.2. Signes cliniques

4.2.1. Signes généraux

Dans notre série, les signes prédominants étaient respectivement la pâleur (72,10%), les douleurs ostéoarticulaires (63,09%) et la fièvre (61,37%). Peu d'études ont exploré de façon exhaustive la symptomatologie du paludisme chez les patients drépanocytaires majeurs notamment chez les SC.

4.2.1.1. Douleur ostéoarticulaire et fièvre

La douleur ostéoarticulaire concernait tous les patients de la série de Bupeshwari et *al*. [63] et la quasi-totalité (22/24) des patients de la série de Sangaré et *al*. [35]. Dans notre série, la fréquence des douleurs ostéoarticulaires était de 68,24%. En effet, tous les patients des séries de Bupeshwari et Sangaré étaient fébriles contre seulement 61,37% de notre population d'étude. Le rapport entre fièvre et crises douloureuses a été mis en évidence par d'autres travaux tels que ceux de Muthui *et al*.[18] et Mbanya *et al*. [64].

4.2.1.2. Pâleur muqueuse et ictère

La pâleur était présente chez 14 des 24 cas de paludisme recensés par Sangaré *et al*. [35] inférieure aux 72,1% (168/233) retrouvés par notre étude. L'ictère était par contre plus fréquent chez Sangaré *et al*. [35] avec 11 cas sur 24 contre 26,61% (62/233) dans notre travail.

4.2.1.3. Autres signes

Les céphalées (19/24), les vomissements (18/24), l'hépatomégalie (7/24) et la splénomégalie (14/24) étaient plus représentés dans la série de Sangaré et *al.*[35]. Dans la nôtre, ces prévalences étaient plus faibles, respectivement de 23,61% (55/233) ; 23,18% (54/233) ; 9,01% (21/233) et de 8,15% (19/233).

Les différences observées par rapport à la série de Sangaré *et al.* [35] pourraient s'expliquer par la faible taille de son échantillon. De plus, contrairement à notre étude, les signes cliniques de la série de Sangaré et *al.* ont été exclusivement recherchés chez les patients dont la densité parasitaire était supérieure ou égale à 1000 trophozoïtes par mm^3 [35]. Ce qui pourrait donc surestimer la prévalence de ces symptômes dans sa série.

4.2.1.4. Analyse selon le phénotype

La proportion de patients fébriles était faible chez les sujets SS de la série de Makani *et al.* [34] avec une fréquence de 13,68% (13/95) contre 65,09% (110/163) dans la nôtre. Cette différence pourrait s'expliquer par la forte proportion de patients en ambulatoire de leur série (77,89% Vs 30,05%) tandis que la nôtre présentait une proportion importante de patients hospitalisés (69,95% Vs 22,11%). La proportion d'hépatomégalie était de 11,24% (19/163) dans notre série et de 8,77% (5/57) dans celle de Makani et *al.* [34]

Makani *et al.* [35] retrouvaient 21,83% (19/87) de splénomégalie contre 7,69% (13/163) dans notre série. En effet, l'enquête de Makani *et al*. s'était déroulée dans une population pédiatrique [34], ce qui pourrait justifier la fréquence plus importante de la splénomégalie dans leur série [1,11].

La pâleur (84,62% vs 39,68%), l'asthénie (40,24% vs 22,22 %), l'hémoglobinurie (40,24% vs 11,11%) et l'ictère (31,95% vs 12,70%) étaient significativement plus élevés chez les malades SS que chez les malades SC de notre série. Ce qui traduit le caractère anémique volontiers hémolytique du paludisme chez les malades SS par comparaison avec les malades SC.

4.2.2. Signes cliniques du paludisme

4.2.2.1. Fréquence globale du paludisme grave

La proportion de paludisme grave dans notre étude était de 58,8% (137/233). Elle était plus élevée dans celle de Daou *et al.* [58] avec 79,8% (103/129). Toutefois, cette fréquence hospitalière observée au Niger est comparable à celle de notre série (76,07%) quand nous la rapportons à la population des cas de paludisme graves admis en situation d'urgence (124/163).

La prévalence du paludisme grave était cependant plus faible dans d'autres séries. Ainsi elle était de 48% dans la série de Bhupeshwari *et al.* [63] en Inde, de 19,59% (19/97) dans l'étude de Makani *et al.* [34] au Kenya, et de 16,3% (14/86) en Tanzanie d'après les travaux de Komba *et al.* [50].

Ces fréquences faibles observées par Komba et *al*. ainsi que par Makani *et al.* s'expliquent d'une part, par les critères de définition de la gravité du paludisme dans leurs études et d'autre part, par la stratégie de collecte qui était accentuée sur le dépistage des cas en ambulatoire ou dans la communauté [34, 50]. En effet, Makani *et al*. n'avaient considéré que l'anémie comme signe de gravité [34]. De leur côté, Komba et *al*. ne considéraient le paludisme comme grave qu'en association avec une densité parasitaire supérieure ou égale à 10000 parasites/µL[50].

Quant à la stratégie de collecte employée dans ces deux études, elle a pu réduire le retard au diagnostic et donc l'apparition des signes de gravité [34]. Cette hypothèse est renforcée par la fréquence de 18,57% (13/70) que nous avons pu observer chez nos patients vus en consultation, ce qui est proche de leurs observations.

4.2.2.2. Analyse selon le phénotype

Nous avons observé une tendance statistiquement significative des patients SS à faire un paludisme grave comparé aux malades SC (69,82% vs 30,16% RR : 3,31 ; $p < 0,00001$). Daou *et al.* [58] confirmaient cette tendance avec

une prévalence de paludisme grave chez les patients SS de 81,82% (99/121) contre 4/8 chez les patients SC. La faible représentativité des sujets SC (3,8%) dans la population des patients atteints de paludisme grave dans l'étude de Daou *et al.* [58] est un argument en faveur du risque plus faible de paludisme grave chez les malades SC.

4.2.2.3. Signes de gravité du paludisme

En dehors de l'anémie et de l'hémoglobinurie prédominante chez les sujets SS, la plupart des signes de gravité étaient retrouvés en proportions similaires chez les malades SS et SC de notre série.

a. Anémie

C'était le principal signe de gravité retrouvé chez les patients de notre série. Elle était présente dans 70,8% (97/137) des cas de paludisme grave. De façon comparable, on observait chez Daou *et al.* [58] comme chez Bhupeshwari *et al*. [63], l'anémie comme principal facteur de gravité avec des fréquences respectives de 78,51% (95/121) et 80%.

Le paludisme grave chez les homozygotes SS de notre série était caractérisé par une prédominance de l'anémie évaluée à 78,81% (93/118).

En se basant sur les critères de définition de l'OMS, on observait également une prévalence de l'anémie chez les patients SS de la série de Komba *et al*. [50] à 44,2% (38/86). Dans celle de Prurohit *et al*. [33], la fréquence de l'anémie comme signe de gravité était plus faible à 21,7% (10/46). Néanmoins, Komba *et al*. ont calculé leur fréquence par rapport à l'ensemble des cas de paludisme tandis que la nôtre était relative aux formes graves [50]. Nous supposons que la faible fréquence de l'anémie dans les travaux de Prurohit *et al.* est imputable à un profil génétique particulier [86].

Chez les patients SC, la prévalence de l'anémie était significativement plus faible que chez les patients SS (21,05% vs 78,81% ; RR : 3,74 ; $p < 0,0001$). Cette faible prévalence se justifie d'une part, par les particularités des hématies

des sujets SC, moins sensibles à la pénétration et à l'hémolyse [74-76, 86, 87] et d'autre part, par un taux basal d'hémoglobine plus élevé par rapport aux sujets SS (SS : 7,8g/dL vs SC : 10,6g/dL). Ainsi quand bien même l'anémie palustre surviendrait chez les sujets SC ; elle leur permettrait de rester au-dessus du seuil de gravité fixé par l'OMS.

b. Ictère et hémoglobinurie

L'ictère représentait 49,64% (68/137) des atteintes graves de paludisme dans notre série. Cette proportion était semblable à celle retrouvée par Sangaré *et al.* [34] avec 11/24 des patients drépanocytaires dans leur série.

Chez les patients SS de notre série, la fréquence de l'ictère était de 50% (50/118) supérieure aux 43,5% (20/46) rapportés par Prurohit *et al.* [33]. Cette fréquence était proche de celle des sujets SC dans notre série avec 47,37% (9/19).

L'hémoglobinurie était présente dans 54,74% (75/137) des cas de paludisme grave. Elle était plus fréquente, mais de façon non significative, chez les malades SS que chez les malades SC (57,63% Vs 36,84% ; p=0,135).

Ces données reflètent l'accentuation de l'hémolyse induite pas le paludisme qui vient aggraver celle chronique, caractéristique les syndromes drépanocytaires majeurs.

c. Atteinte neurologique

Elle concernait 20 patients (14,6%) et comportait 13 cas (9,49%) de prostration, 04 cas (2,92%) de coma, 04 cas (2,92%) d'agitation et 03 cas (2,19%) de convulsions. Daou *et al.* [58], dans leur travail, ne rapportaient que 4,85% (5/103) de convulsions.

Chez les patients SS, les signes neurologiques étaient présents chez 17 patients (14,41%). Les travaux de Prurohit *et al.* [33] rapportaient une plus grande fréquence d'atteintes neurologiques dans 37% (17/46) des cas. Elles étaient moins importantes dans la série de Komba *et al.* [50] avec 6,98% (6/86).

Chez les patients SC, l'atteinte neurologique en cas de paludisme grave ne concernait que trois patients (15,79%). Cette fréquence est proche de celle des sujets SS.

De nombreux travaux sont en faveur d'une forme de protection des malades drépanocytaires contre les formes neurologiques du paludisme [35,51, 59-61], ce qui justifie les faibles fréquences observées dans notre série.

4.2.3. Complications aiguës de la drépanocytose

4.2.3.1. Crises vaso-occlusives

Les crises douloureuses vaso-occlusives étaient les complications aiguës les plus fréquentes de notre étude avec 68,24% (159/233). Elles étaient en proportion largement plus importante soit la quasi-totalité (22/24) de la population de Sangaré *et al*. [35].

Ces résultats pourraient s'expliquer par les critères d'inclusion utilisés dans leur travail, qui comportaient l'hyperthermie à 38°C. Néanmoins, Sangaré *et al*. n'avaient pu mettre en évidence « aucune corrélation statistiquement significative entre les accès palustres et la survenue de crises aiguës drépanocytaires » [35]. Par contre, Mbanya *et al.* [64] associaient le paludisme au déclenchement des CVO. En effet, leurs travaux notaient une fréquence significativement plus grande de parasitémie positive en cas de crise douloureuse qu'en leur absence (66,6% vs 35,0% ; p = 0,003). Dans la même perspective, Mabiala – Babela *et al*. [18] identifiaient le paludisme comme la première étiologie de crise vaso-occlusive avec une prévalence de 48,9% (92/188) chez les malades SS de leur série.

Une étude comparative de la fréquence des crises douloureuses dans une population drépanocytaire avec une parasitémie négative permettrait d'apprécier réellement l'influence du paludisme sur le déclenchement des CVO.

Chez les malades SS, la fréquence des CVO était de 65,68% (111/169). Elle était inférieure mais sans être statistiquement significative à celle des malades SC (74,6% ; n = 63 ; p = 0,2093).

4.2.3.2. Les aggravations anémiques aiguës

Elles survenaient chez 30,90% des patients. La proportion d'aggravation anémique aiguë était significativement plus élevée chez les sujets SS que chez les sujets SC (40,24% vs 6,35% ; RR : 3,34 ; p < 0,00001). Les hématies des sujets SC seraient moins susceptibles d'être infectées par le *Plasmodium falciparum* [71-76,86,87], ce qui diminuerait le risque d'hémolyse et donc d'épisodes anémiques aigus. Les modifications membranaires, induites par le plasmodium, favoriseraient la destruction accentuée des hématies SS par le système réticulo-endothélial [87].

4.2.3.3. Absence de complications

La proportion de cas n'ayant pas présenté de complications aiguës de la drépanocytose était de 18,45% (43/233). On observait une proportion similaire chez les malades SS (18,93%) comme chez les malades SC (17,43%).

Dans la série de Sangaré *et al.*[35] ; cette proportion était plus faible (2/24), ce qui est vraisemblablement en rapport avec les critères d'inclusion de l'étude.

4.3. Examens biologiques

4.3.1. Goutte épaisse et densité parasitaire

4.3.1.1. Stade parasitaire

Les gamétocytes seuls ou associés au trophozoïtes et/ou aux schizontes étaient présents dans 8,58% des cas. On retrouvait plus fréquemment de gamétocytes chez les patients SS que chez les patients SC mais cette différence n'était pas statistiquement significative (10,65% vs 3,17% ; p = 0,071). Cette donnée traduit, d'après les travaux de Muthui *et al.* [18], une prémunition moins bonne contre les antigènes parasitaires du plasmodium. Labie [37] au contraire, suggérait que la présence de l'hémoglobine C serait un facteur favorisant la formation de gamétocytes.

Les sujets SS auraient donc un degré de prémunition plus faible que ceux SC contre le paludisme. Cela pourrait expliquer pourquoi tous les homozygotes SS ayant présenté des gamétocytes ont fait une forme grave de paludisme.

4.3.1.2. Espèces parasitaires

La quasi-totalité des infestations palustres soit 98,71% (230/233) était due à *Plasmodium falciparum*. Sangaré *et al.* [34] dans leur travail, observaient similairement une prédominance de *P. falciparum* à 74,35% suivi de *P. malariae* avec 15,58%. Chez Bhupeshwari *et al.*[63] par contre, l'espèce dominante était *P. vivax* (58%), suivie par *P. falciparum* (42%).

Les résultats de notre série se justifient du fait de la forte prévalence de *P. falciparum* au Bénin qui est estimée à 98% [30].

4.3.1.3. Densité parasitaire

Dans l'enquête menée par Diallo *et al.* [78], la densité parasitaire moyenne était évaluée à 691,9 trophozoïtes/µL. Dans la nôtre, on trouvait 3387,2 ± 1531,0 trophozoïtes/µL avec des extrêmes de 12 et de 137307. Signalons toutefois que, par opposition à ceux de notre série, les patients de la série de Diallo et *al.* [78] avait bénéficié d'une chimioprophylaxie contre le paludisme. Ce qui peut justifier la parasitémie plus faible de leur travail.

Chez les patients SS de la série de Komba *et al.*[50], la densité parasitaire moyenne était de 2205 (1384–3513) trophozoïtes/µL, inférieure à celle enregistrée dans notre série. Chez les homozygotes de la série de M'Dila *et al.* [85], la densité parasitaire était supérieure avec une moyenne de 8850 (2103–37 235) trophozoïtes/µL. Les travaux de M'Dila *et al.* [85] portaient toutefois sur des patients atteints de formes sévères de paludisme.

Dans notre travail, la parasitémie était significativement plus élevée chez les patients SS (4112,6 ± 2057,3 Vs 1493,6 ± 1021,0 ; $p < 0,0001$) que chez les patients SC.

La densité parasitaire significativement plus faible chez les sujets SC pourrait s'expliquer par la structure particulière des récepteurs *pfemp-1* des hématies contenant l'hémoglobine C qui limite l'adhérence de *P. falciparum* [75,86, 87]. Toutefois, de nombreuses études [51,59-62] démontrent une plus faible parasitémie chez les homozygotes, du fait des modifications induites par le gène de l'hémoglobine S, empêchant l'adhérence et la multiplication intra-érythrocytaire du parasite. Cependant, Fairhust [86] n'exclut pas la possibilité de mutation pour certaines espèces de *P. falciparum*. D'après les travaux de Pellè *et al*. [46], ces espèces pourraient ainsi acquérir des moyens de contourner cette immunité naturelle, et transmettre ces modifications à leur descendance.

D'autre part, Glushakova *et al.* [71] observaient in vitro chez les sujets SS, un indice de multiplication intra-érythrocytaire des plasmodies plus élevé par rapport aux autres hémoglobinopathies.

Ainsi pourrait-on comprendre les variations constatées dans les parasitémies relevées par différents auteurs. Il serait donc intéressant d'étudier les marqueurs génétiques des espèces plasmodiales infectant les drépanocytaires afin d'identifier les facteurs de virulence.

4.3.2. Hémogramme

Le profil de l'hémogramme de notre série était celui d'une anémie normocytaire normochrome avec une hyperleucocytose à prédominance neutrophile. Chez les patients SS, il s'y ajoutait une lymphocytose tandis que chez les patients SC, on observait plutôt une anémie microcytaire normochrome régénérative associée à une hyperleucocytose à prédominance neutrophile.

4.2.3.1. Lignée rouge :

a. Taux d'hémoglobine et hématocrite

Le taux d'hémoglobine moyen était de 7,2 ± 0,3 g/dL. Il était pratiquement identique à celui retrouvé par Diallo *et al.* [78] avec 7,16 ±1,0 g/dL mais inférieur à celui retrouvé par N'Siah [54] *et al.* soit 8,16g/dL ± 0,43 g/dL.

Chez les patients SS de notre série, la valeur moyenne du taux d'hémoglobine était de à 6,3 ± 0,3 g/dL. Ces observations sont similaires à celles de Makani *et al*. [34] qui retrouvaient respectivement 6,7 ± 1,4 g/dL et 5,56 ± 2,1 g/dL chez les patients SS non hospitalisés et hospitalisés pour paludisme.

En Inde, Prurohit *et al.* [33] rapportaient un taux d'hémoglobine moyen de 7,4 ± 2,3 g/dL chez les patients SS.

Le taux d'hémoglobine des sujets SS était significativement inférieur à celui des sujets SC chez qui il était évalué à 9,8 ± 0,4 g/dL ($p < 0,0001$). Cette valeur correspondait à une chute de 1,5 g/dL soit 19,3% (6,3 g/dL sur 7,8 g/dL) du taux d'hémoglobine basal des sujets SS. Chez les SC, cette chute était presque deux fois moins importante avec 0,8 g/dL (7,55%) d'hémoglobine en moins sur la valeur moyenne (9,8 g/dL sur 10,6 g/dL).

La valeur moyenne de l'hématocrite dans notre population était de 21,61 ± 0,91%. Elle était, de façon statistiquement significative, plus basse chez les malades SS (19,19% vs 28,33%, $p < 0,0001$) que chez les SS. On observait de même que 53,8% (85/158) de SS avaient un hématocrite inférieur à 20% contre 6,9% (4/56) pour les malades SC.

Ces paramètres illustrent le caractère particulièrement hémolytique du paludisme notamment chez les sujets SS et la meilleure tolérance des sujets SC. En effet, les faibles valeurs basales du taux d'hémoglobine rendent les sujets SS plus vulnérables à l'anémie induite par le paludisme, par rapport aux sujets SC.

b. Volume globulaire moyen

Nous avons mis en évidence, une valeur moyenne du VGM de 82,31± 1,45 fL. La normocytose est compatible avec le caractère hémolytique de l'anémie palustre. Néanmoins, dans l'étude de N'Siah *et al.* [54], les auteurs indiquaient plutôt une microcytose avec une valeur moyenne de 75,4 ± 3,9 fL.

La fréquence de la microcytose (VGM < 80 fL) était de 38,86% (82/211) dans notre travail ; tandis que celle de la macrocytose (VGM > 90 fL) était de 24,17% (51/211).

Chez les sujets SS, le volume globulaire moyen était de 85,09 ± 1,56 fL. Cette normocytose était pareillement observée chez Prurohit *et al*. [33] avec 80,4 ± 13,0 fL et par Makani *et al.* [34] chez les patients hospitalisés ou en ambulatoire respectivement avec 87,9 ± 10,2 fL et de 85,8 ± 12,9 fL. Néanmoins l'échantillon de Prurohit [33] comportait 50% (23/46) de microcytose.

Chez les sujets SC, le VGM moyen était de 74,90 ± 2,33 fL, soit une plus grande fréquence de microcytose avec une différence statistiquement significative (69,09% vs 27,74% ; p < 0,0001) comparé à celui des sujets SS. En effet, la microcytose est caractéristique de l'hétérozygotie SC [88, 89].

c. Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

Dans notre échantillon, la valeur moyenne de la TCMH était de 27,39 ± 0,46 pg. Elle était respectivement de 27,96± 0,53 pg et 25,94 ± 0,77 pg chez les sujets SS de et chez les sujets SC. Prurohit *et al.* [33] observaient une moyenne de TCMH proche de la nôtre avec 26,8 ± 4,0 pg.

Nous avons observé une fréquence de l'hypochromie qui était significativement plus importante chez les patients SC que chez les patients SS (41,82% vs 16,45%, p = 0,0001). Cependant elle n'est pas inhabituelle chez les malades SC [88].

4.2.3.2. <u>Lignée blanche</u>

La valeur moyenne du nombre de globules blancs était de 14,972 ± 1,021 G/L dans notre population. Dans l'étude de Diallo *et al.* [78], elle était de 16,650 G/L avec des extrêmes de 7,7 G/L et 42,1 G/L. N'Siah *et al.* [54] dans leur série rapportaient une valeur de 11,0 ±1,1G/L.

Chez les malades SS, la valeur moyenne du nombre de leucocytes était de 16,576 ± 1,206 G/L. Tafteng *et al*. [65] ainsi que Makani [34] *et al*. ont observé des

valeurs moyennes plus élevées. En effet Tafteng *et al.* [65] déterminaient une moyenne de 21,226 ± 3,45 G/L chez les malades SS de leur série. Quant à Makani *et al*. [34], les valeurs moyennes retrouvées étaient respectivement de 21,8 ± 11,7 G/L et 28,8 ±19,9 G/L en ambulatoire et en hospitalisation.

Les travaux de Prurohit *et al.* [33] notaient une moyenne de leucocytes de 10,2 ± 6,5 G/L chez les patients SS inférieure à celle de notre série.

Avec une valeur moyenne de 10,630 ± 1,401 G/L, l'hyperleucocytose était également constatée chez les sujets SC dans notre série bien que de façon significativement inférieure à celle des SS. Ainsi avait-on 42,86% (24/56) d'hyperleucocytose chez les malades SC contre 83,33% (130/156) chez les malades SS ($p < 0,0001$).

L'hyperleucocytose accompagne généralement la réticulocytose en cas de syndrome drépanocytaire majeur. Elle est l'expression de la réaction médullaire compensatoire de l'anémie et des mécanismes inflammatoires résultant de l'infestation palustre [54,78].

Chez les patients SS, cette hyperleucocytose était à prédominance neutrophile avec une légère lymphocytose. Chez les patients SC, on retrouvait juste une neutrophilie légère.

4.2.3.3. Lignée plaquettaire

La numération plaquettaire moyenne était de 280 ± 22 G/L. Il y avait significativement plus de thrombopénie chez les patients SC que chez les patients SS (36,73% vs 14,29% ; $p = 0,0016$). Le paludisme peut induire une thrombopénie par consommation de plaquettes lors du phénomène de « rosetting » [47]. Chez les patients SS de notre série, les effets du « rosetting » pourraient être compensés par la stimulation médullaire induite par l'anémie. Ainsi pouvons-nous expliquer la grande fréquence de thrombocytose chez les sujets SS (16,43% vs 4,08% ; $p = 0,0280$) par opposition à la faible prévalence de la thrombopénie.

4.3.3. Dosage de la CRP

4.3.3.1. Co-infection et phénotype de l'hémoglobine

La CRP était positive chez 81,41% (127/156) des sujets testés avec une valeur moyenne de 50,38 ± 7,91 mg/L. Cette valeur était significativement plus élevée chez les patients ayant une infection associée au paludisme (56,88 mg/L vs 33,86 mg/L, p = 0,0132). Cependant la présence ou non de co-infection n'entrainait pas de différence significative sur la fréquence de test CRP positifs (p=0,8245).

Les phénomènes inflammatoires issus des mécanismes de réponse anti infectieux seraient donc à l'origine des variations de la CRP constatées. Celles-ci ne seraient donc pas spécifiques d'un foyer infectieux associé au paludisme.

De même, la CRP était davantage positive chez les malades SS comparativement aux malades SC (82,73% vs 77,78% ; p = 0,4732) avec une valeur moyenne plus élevée (53,2 ± 10,13 mg/L vs 43,54 ± 11,49 mg/L ; p = 0,217). Néanmoins, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Le phénotype ne semble pas donc influencer l'élévation de la CRP en cas de paludisme.

De même, nous n'avons pas trouvé de relation significative (p = 0,081) entre la positivité de la CRP et la survenue de crises vaso-occlusive en cas de paludisme.

4.3.3.2. Paludisme

La valeur moyenne de la CRP était significativement plus élevée (60,36 mg/L vs 37,12 ± 9,82 mg/L ; p = 0,0029) en cas de paludisme grave. Elle était de même plus fréquemment positive (62,2% Vs 37,8%, p= 0,0065) qu'en cas de paludisme simple. Inversement, la CRP était plus fréquemment négative que positive en cas de paludisme simple.

L'élévation de la CRP serait donc corrélée à la gravité du paludisme chez les patients drépanocytaires en dehors de tout contexte infectieux.

4.4. Données thérapeutiques

4.4.1. Transfusion sanguine

Elle concernait pratiquement un tiers des admissions (33,05%) et la quasi-totalité (93,5%) des patients SS. La fréquence de la transfusion était ainsi de façon statistiquement significative plus élevée chez les malades SS (44,2% vs 8,2%, p < 0,0001, RR : 5,39) que chez les patients SC. Ces résultats se justifient par la forte proportion d'anémie chez les patients SS. En effet, l'accentuation de l'anémie en cas de paludisme serait davantage mal tolérée par les malades SS qui ont des valeurs basales faibles du taux d'hémoglobine.

4.4.2. Traitement anti paludique

La disponibilité de l'artésunate et des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine a permis son utilisation chez la majorité des patients soit 85,1%. Cependant, elle restait inaccessible à une partie de notre population du fait de la prise en charge globale qui reste coûteuse surtout en cas d'admission aux urgences chez le drépanocytaire [25].

CONCLUSION ET SUGGESTIONS

CONCLUSION

Du 1er décembre 2017 au 31 Novembre 2019, nous avons recensé au terme de cette étude, 233 cas de paludisme chez les patients de la CUMAS atteints de syndrome drépanocytaire majeur. Notre population d'étude se composait de 72,53% de patients SS, 27,04% de patients SC et 0,43% de patients S-β-Thalassémie. Les urgences étaient le principal mode d'admission (69,96%) avec une augmentation des admissions en saison pluvieuse.

Le paludisme grave concernait 58,8% des cas avec 70,8% d'anémie hémolytique. Les infestations étaient presque exclusivement dues à *Plasmodium falciparum* (98,71%). Les homozygotes SS ont présenté une plus grande vulnérabilité que les hétérozygotes SC par rapport au paludisme. Cette vulnérabilité se traduisait d'une part, par une fréquence significativement plus élevée des cas de paludisme grave avec anémie ($p< 0,00001$) ; et d'autre part par une densité parasitaire moyenne significativement plus élevée ($p<0,0001$) et une tendance plus marquée à l'hémolyse. La létalité globale était de 2,57%.

La CRP était plus souvent positive ($p = 0,0065$) et davantage élevée ($p = 0,0029$) en cas de paludisme grave. Son élévation importante, en dehors de tout contexte infectieux pourrait ainsi être associée à la gravité du paludisme chez les malades drépanocytaires.

SUGGESTIONS

➢ Aux responsables politiques et administratifs, selon leurs niveaux respectifs de compétence :

- Rendre accessible à tous, et à coût abordable le dépistage des anomalies de l'hémoglobine par l'électrophorèse quantitative de l'hémoglobine
- Renforcer les politiques d'information et de sensibilisation sur le paludisme et la drépanocytose en insistant sur la réalisation du bilan prénuptial.
- Promouvoir la formation d'agents de santé pour le dépistage précoce et la prise en charge adaptée du paludisme chez les malades drépanocytaires.
- Organiser des campagnes d'éradication des vecteurs du paludisme par les campagnes d'assainissement, d'éradication des gites larvaires.
- Subventionner et promouvoir la recherche pour la découverte d'un vaccin contre le paludisme.
- Promouvoir le don de sang pour une meilleure disponibilité des PSL
- Organiser des campagnes de dépistage et de traitement du paludisme pendant les saisons pluvieuses.

➢ Aux patients drépanocytaires et à leurs familles

- Respecter les rendez-vous de suivi et recourir systématiquement à un centre de santé au moindre signe d'appel.
- Appliquer les mesures de protection individuelles contre le paludisme (moustiquaires, vêtements longs, grillages, répulsifs).
- Ne pas relâcher mesures d'accompagnement : vaccination, acide, folique, hydratation.

➢ Aux agents de santé :

- Rechercher le paludisme en cas de fièvre chez le patient drépanocytaire
- Veiller à l'observance du traitement de fond des patients drépanocytaires.
- Sensibiliser les couples et les familles des consultants sur la nécessité de connaître son statut vis-à-vis de la drépanocytose.

REFERENCES

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010; 376:2018–31. DOI:10.1016/S0140- 6736(10)61029-X.

2. Steinberg MH. "Sickling" in vertebrates: Animal studies vs. sickle cell disease. Blood. 2019; 36:88-94. DOI: 10.1016/j.blre.2019.05.001.

3. Bégué P, Castello-Herbreteau B. La drépanocytose : de l'enfant à l'adolescent, prise en charge en 2001. Bull Soc Pathol Exot. 2001 ; 94(2) : 85-89.

4. Girot R, Bégué P, Galacteros F. Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. Dans : Girot R, directeur, La Drépanocytose. Paris. John Libbey Eurotext. 2003. p. 13-28.

5. Haute Autorité de santé (HAS). Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. 2005.

6. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement et suivi des enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM). Aperçu comparatif des protocoles de traitement et de suivi. 2013.

7. Godeau B. Prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs. Le point de vue de l'interniste. Bull Soc Pathol Exot. 2001 ; 94(2) : 90-1.

8. Schmugge M, Speer O, Ozsahin AH, Martin G. La drépanocytose en Suisse 1re partie : Physiopathologie, clinique. Forum Med Suisse. 2008 ; 8(33) : 582–6.

9. Beyeme-Owono M, Chiabi A. Physiopathologie et clinique de la drépanocytose chez l'enfant. Clin Mother Child Health. 2004; 1(1): 37-42.

10. Mabiala Babela JR, Nzingoula S, Senga P. Les crises vaso-occlusives drépanocytaires chez l'enfant et l'adolescent à Brazzaville, Congo. Étude rétrospective de 587 cas. Bull Soc Pathol Exot. 2005 ; 98(5) : 365-370.

11. Galacteros F. Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. Bull Soc Pathol Exot. 2001 ; 94 (2) : 77-9.

12. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. J Clin Invest. 2017; 3(127):750–60. DOI :10.1172/JCI89741

13. Agbeko F, Fiawoo M, Tchagbele O-B, Azoumah KD, Gbadoe AD, Agbere AD. Profils clinique et biologique du syndrome drépanocytaire majeur à Sokodé dans la Région Centrale au Togo. J Afr Pediatr Genet Med. 2017 ; 2 :54-8.

14. Elola A, Hien FM, Ouattara M, Fatao-Fataho B, Kouassi B. Drépanocytose majeure et hypoacousie : à propos de 112 cas relevés à Yopougon, Côte d'Ivoire. Bull Soc Pathol Exot. 2009 ; 102(3):173-4. DOI : 10.3185/pathexo3435

15. Loggetto SR. Sickle cell anemia: clinical diversity and beta S-globin haplotypes. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013;35(3):153-62 DOI: 10.5581/1516-8484.20130048

16. Rahimy MC, Gangbo A, Ahouignan G, Adjou R, Deguenon C, Goussanou S, Alihonou E. Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. Blood. 2003; 3(102):834-8. DOI 10.1182/blood-2002-05-1453.

17. Ansong D, Akoto AO, Ocloo D, Ohene-Frempong K. Sickle Cell Disease: Management Options and Challenges in Developing Countries. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013; 5(1): e2013062, 6p. DOI: 10.4084/MJHID.2013.062

18. Muthui MK, Kamau A, Bousema T, Blagborough AM, Bejon P, Kapulu MC. Immune responses to gametocyte antigens in malaria endemic population – the african falciparum context: a systematic review and meta-analysis. Front.Immunol. 2019; 10:2480 DOI:10.3389/fimmu.2019.02480. Erratum in: Front.Immunol.2020; 11:389. DOI:10.3389/fimmu.2020.00389.

19. Organisation Mondiale de la Santé, Comité Régional De l'Afrique ; Drépanocytose : Une Stratégie Pour La Région africaine de l'OMS : Rapport du Directeur régional. 2010 :1-9. AFR/RC60/8.

20. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. 2010;115 (22):4331-6. DOI: 10.1182/blood-2010-01-251348.

21. Piel FB. Distribution géographique de la drépanocytose en 2010. M/S. 2013 ; 11(29) : 965-7. DOI :10.1051/medsci/20132911012.

22. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Wiliams TN et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. Nat. Comms. 2010; 1(104):1-7. DOI: 10.1038/ncomms1104.

23. Elira-Dokekias A. Etude analytique des facteurs d'aggravation de la maladie drépanocytaire au Congo. Med Afr Noire. 1996 ; 43(5) :279-85.

24. Douamba S, Nagalo K, Tamini L, Traoré I, Madibèlè K, Koueta F et al. Syndromes drépanocytaires majeurs et infections associées chez l'enfant au Burkina Faso. Pan Afric Med J. 2017; 26(7) :1-6. DOI :10.11604/pamj.2017.26.7.9971.

25. Dodo R, Zohoun A, Baglo T, Mehou J, Anani L. Urgences drépanocytaires au Service des Maladies du Sang du Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga de Cotonou, Benin. Pan Afr Med J. 2018; 30(192) :1-9. DOI : 10.11604/pamj.2018.30.192.15931.

26. Koko J, Dufillot D, M'Ba-Meyo J, Gahouma D, Kani F. Mortalité des enfants drépanocytaires dans un service de pédiatrie en Afrique Centrale. Arch Pédiatr. 1998 ; 5 : 965-9.

27. Mulumba LL, Wilson L. Sickle cell disease among children in Africa: An integrative literature review and global recommendations. Int J Afr Nursing Sciences. 2015; 3: 56–64. DOI : 10.1016/j.ijans.2015.08.002

28. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), Paludisme. UMVF. 2014. https://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html

29. World Health Organization World Malaria Report 2018; 2018: xxii-xxix; 1-2. ISBN 978-92-4156565-3.

30. Ministère De La Santé de la République Du Bénin. Directives nationales de prise en charge des cas de paludisme. 2017 ;5-9. 20-26.

31. Soumaré M, Seydi M, Diop SA, Ba TA, Ndour CT, Dieng Y et al. Place du paludisme dans un service de pathologie infectieuse à Dakar (Sénégal). Med Trop. 2008 ; 68(5): 485-90.

32. Organisation mondiale de la Santé. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave. 3e éd. Genève : OMS ; 2013. 90p

33. Purohit P, Mohanty PK, Patel S, Das P, Panigrahi, Das K. Comparative study of clinical presentation and hematological indices in hospitalized sickle cell patients with severe *Plasmodium falciparum* malaria. J.Inf Public Health. 2018; 11: 321–5. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.08.013

34. Makani J, Komba AN, Cox SE, Oruo J, Mwamtemi K, Kitundu J et al. Malaria in patients with sickle cell anemia: Burden, risk factors, and outcome at the outpatient clinic and during hospitalization. Blood. 2010; 2(115): 215–20. DOI : 10.1182/blood-2009-07-233528.

35. Sangare A, Sanogo I, Ebongo E, Meite M, Kple Faget P, Sawadogo S *et al.* Contribution à l'étude des relations entre la drépanocytose et le paludisme; Méd Afr Noire: 1990, 37(5): 268-73.

36. Owusu EDA, Brown CA, Grobusch MP, Mens P. Prevalence of *Plasmodium falciparum* and non-*P. falciparum* infections in a highland district in Ghana, and the influence of HIV and sickle cell disease; Malar J. 2017; 16 (167). DOI: 10.1186/s12936-017-1823-y

37. Labie D. Les relations complexes entre hémoglobinopathies et paludisme. M/S. 2010 ; 8-9(26) : 685-7. DOI : 10.1051/medsci/2010268-9685.

38. Cot M, Garcia A. Résistance constitutionnelle au paludisme : synthèse des hypothèses physiopathologiques. Bull Mém Soc d'anthropol Paris. 1995 ; 7(1-2) : 3-19. DOI : org/bmsap.1995.2404.

39. Chippaux JP, Massougbodji A, Boulard JC, Akogbeto M. Etude de la morbidité palustre et de la gravité des accès pernicieux chez les porteurs du trait drépanocytaire. Rev. Epidém. Santé Publ. 1992 ; 40 : 240-5.

40. Uyoga S, Macharia AW, Ndila CM, Nyutu G, Shebe M, Awuondo KO et al. The indirect health effects of malaria estimated from health advantages of the sickle cell trait. Nat Comms. 2019; 10(856). DOI:10.1038/s41467-019-08775-0.

41. Gong L, Parikh S. Rosenthal PJ, Greenhouse B. Biochemical and immunological mechanisms by which sickle cell trait protects against malaria. Mal J. 2013; 12(317). DOI:10.1186/1475-2875-12-317

42. Amodu OK, Olaniyan SA, Adeyemo AA, Troye-Blomberg M, Olumese PE, Omotade OO. Association of the sickle cell trait and the ABO blood group with clinical severity of malaria in southwest Nigeria. Acta Tropica. 2012; 123:72–7. DOI : 10.1016/j.actatropica.2012.03.013.

43. Diakité SAS, Ndour PA, Brousse V, Gay F, Roussel C, Biligui S et al. Stage-dependent fate of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells in the spleen and sickle-cell trait-related protection against malaria. Malar J. 2016;15(482). DOI: 10.1186/s12936-016-1522-0.

44. Chippaux JP, Massougbodji A, Castel J, Akogbeto M, Zohoun I, Zohoun T. Parasitémies à *Plasmodium falciparum* ou *P. malariae* chez les porteurs du trait drépanocytaire dans différents biotopes du Bénin. Rev. Epidém. Santé Publ. 1992 ; 40 : 246-51.

45. Langsley G. Comment le Plasmodium se glisse dans un globule rouge. M/S. 2004 ; 1(20) :11-12. DOI : 10.1051/medsci/200420111

46. Pellé KG, Ahouidi AD, Mantel PY. Le rôle des microvésicules dans l'infection palustre. M/S. 2013 ; 11(29) : 960-2. DOI : 10.1051/medsci/20132911010

47. Laurent V, Buffet P, Jauréguiberry S, Bruneel F. Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* : principaux mécanismes et avancées récentes. Lettre Infectiologue. 2012 ; 6 (27) : 222-6.

48. Chotivanich K, Udomsangpetch R, McGready R, Proux S, Newton P, Pukrittayakamee S et al. Central Role of the Spleen in Malaria Parasite Clearance. J Inf Dis. 2002;185: 1538-41.

49. Labie D. Polymorphismes génétiques et développement du paludisme · au-delà du cas de la drépanocytose. M/S. 1994 ; 8/9 (10) : 905-6.

50. Komba AN, Makani J, Sadarangani M, Ajala-Agbo T, Berkley JA, Newton CRJC et al. Malaria as a cause of morbidity and mortality in children with homozygous sickle cell disease on the coast of Kenya. Clin Inf Dis. 2009; 49(2): 216–22. DOI: 10.1086/599834.

51. Williams TN, Obaro SK. Sickle cell disease and malaria morbidity: a tale with two tails. Trends in Parasitology. 2011; 7(27): 315-20. DOI:10.1016/j.pt.2011.02.004

52. Schmidt HM, Kelley E, Straub A. The impact of xanthine oxidase (XO) on hemolytic disease. Redox Biol. 2019; 21. DOI: 10.1016/j.redox.2018.101072.

53. Frimpong A, Thiam LG, Arko-Boham B, Owusu EDA, Adjei GO. Safety and effectiveness of antimalarial therapy in sickle cell disease: a systematic review and network meta-analysis. BMC Inf Dis. 2018; 18(650). DOI: 10.1186/s12879-018-3556-0

54. Nsiah K, Dzogbefia VP, Ansong D, Ocloo D, Osei-Frempong E, Kena Frempong N et al. The incidence of malaria and the comparison of hematological and biochemical indices of *Plasmodium falciparum*-parasitemic and aparasitemic sickle cell disease (SCD) patients. Int J Lab Hem. 2010; 32: 197–207. DOI:10.1111/j.1751-553X.2010.01231.x

55. Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC. Hématologie. 2005 ; 13-000-S-10 :1-15.

56. Arnal C, Girot R. Drépanocytose chez l'adulte. EMC Hématologie. 2002 ; 13-006-D-16 : 1-15.

57. Godeau B, Galactéros F. Principales hémoglobinopathies. EMC AKOS 2003 ; 4-0040 :1-5.

58. Daou M, Alkasoume I, Doutchi M, Boubacar S, Anou MM, Lamine MM et al. Sickle Cell Disease and Severity of Malaria. Int J Trop Dis & Health. 2018; 33(4): 1-6. DOI: 10.9734/IJTDH/2018/45337

59. Roberts DJ, Williams TN. Haemoglobinopathies and resistance to malaria. Redox R. 2003; 8(5): 304-10. DOI: 10.1179/135100003225002998

60. Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Palha NR, Rebelo S et al. Sickle hemoglobin confers tolerance to plasmodium infection. Cell. 2011; 145: 398–409. DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.049

61. Haque A, Engwerda CR. An antioxidant link between sickle cell disease and severe malaria. Cell. 2011; 145: 335-6. DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.004

62. Olatunji PO. Malaria and the sickle gene: polymorphism balance in favor of eradication. Ann Health R. 2018; 2(4):88-96. DOI: 10.30442/ahr.0402-1-12

63. Bhupeshwari P, Gandhi DJ. Malaria with sickle cell disease: the changing scenario in endemic area. Ind j research. 2016; 4(5): 263-4.

64. M'banya DNS, Tayou-Tagny C, Lyli O, Kaptué LN. Influence of *Plasmodium falciparum* malaria on sickle cell vaso-occlusive crisis in Yaoundé, Cameroon. Afr Sanguine. 2014; 1 (17): 3-5.

65. Tatfeng YM, Agbonlahor DE, Amegor OF. Measurement of Th1, Th2 cytokines and white cell count in childhood haemoglobinopathies with uncomplicated malaria infection. Hematology. 2012; 17(1):47-50. DOI: 10.1179/102453311X13085644680267

66. Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. Méd et mal inf. 2007 ; 37 : 153–61. DOI : 10.1016/j.medmal.2006.10.009.

67. Vincent L, Vang D, Nguyen J, Gupta M, Luk K, Ericson ME et al. Mast cell activation contributes to sickle cell pathobiology and pain in mice. Blood. 2013; 11 (122):1853-62. DOI: 10.1182/blood-2013-04-498105.

68. Maier AG, Matuschewski K, Zhang M, Rug M. *Plasmodium falciparum*. Trends in Parasitology. 2018; 6 (35): 481-2. DOI: 10.1016/j.pt.2018.11.0101.

69. Haldane JBS. Disease and evolution. Ricerca Sci. 1949; 19 (1): 68-76.

70. Allison AC. Protection afforded by the sickle cell trait against subtertian malarial infection. British Med J I. 1954; 290-294. DOI :10.1136/bmj.1.4857.290.

71. Glushakova S, Balaban A, McQueen PG, Coutinho R, Miller JL, Nossal R et al. Hemoglobinopathic erythrocytes affect the intraerythrocytic

multiplication of *Plasmodium falciparum* in vitro. J Inf Dis. 2014; 210 :1100–9. DOI: 10.1093/infdis/jiu203

72. Atiku SM, Nabukeera L, Kasozi D**M**. Severe oxidative stress in sickle cell disease patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kampala, Uganda. BMC Inf Dis. 2019; 19(600). DOI: 10.1186/s12879-019-4221-y.

73. Cholera R, Brittain NJ, Gillrie MR, Lopera-Mesa TM, Diakité SAS, Arie T et al. Impaired cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes containing sickle hemoglobin. PNAS. 2008; 105(3): 991-6. DOI: 10.1073/pnas.0711401105.

74. Verra F, Simpore J, Warimwe GM, Tetteh KK, Howard T, Osier FHA et al. Hemoglobin C and S Role in Acquired Immunity against *Plasmodium falciparum* Malaria. PLoS ONE. 2007; 2(10): 978-84. DOI: 10.1371/journal.pone.0000978

75. Fairhurst RM, Baruch DI, Brittain NJ, Ostera GR, Wallach JS, Hoang HL et al. Abnormal display of PfEMP-1 on erythrocytes carrying haemoglobin C may protect against malaria. Nature. 2005; 435(7045):1117-21. DOI: 10.1038/nature03631

76. Luzzatto L. Sickle Cell Anaemia and Malaria. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012;4(1): e2012065; 6p. DOI :10.4084/MJHID.2012.065.

77. Amaratunga C, Fairhurst RM. α+Thalassemia Antagonizes the Malaria-protective Effects of Sickle-Cell Trait. Ebiomed. 2014; 1: 8-9. DOI : 10.1016/j.ebiom.2014.10.020.

78. Diallo DA, Baraïka MA, Guindo A, Dembélé AK, Moukodoum ND, Sarro YS et al. *Plasmodium falciparum* Malaria Frequency; Pfdhps and PfDHFR Polymorphisms Associated with Severe Resistance in Febrile Sickle Cell Children Receiving Intermittent Treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine in a West African Country. J Biomed Res Prac. 2019; 3(1): 100014.

79. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H Masrar A. Profil épidémiologique des hémoglobinopathies : étude transversale descriptive

autour du cas index. Pan Afr Med J. 2017 ; 27(150). DOI :10.11604/pamj.2017.27.150.11477

80. Kotila R, Okesola A, Makanjuola O. Asymptomatic malaria parasitemia in sickle-cell disease patients: how effective is chemoprophylaxis? J Vect Borne Dis. 2007; 44: 52–55.

81. Mongella S, Enwedji N, Mnong'one N, Minde M, Kamugisha E, Swedberg G. High prevalence of *Plasmodium falciparum* pfcrt K76T mutation in children with sickle cell disease at a tertiary hospital in north-western Tanzania. Tanz J Health R. 2014; 4(16): 256-60. DOI: 10.4314/thrb.v16i4.1.

82. Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A et al. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. N Engl J Med. 2019; 380:121-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1813598.

83. Lederman HM, Connolly MA, Kalpatthi R, Ware RE, Wang WC, Luchtman-Jones L et al. Immunologic Effects of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Pediatrics. 2014; 4(134): 686–95. DOI:10.1542/peds.2014-0571.

84. Oniyangi O, Omari A. Malaria chemoprophylaxis in sickle cell disease. Cochrane Dtb S Rev. 2006; 4: CD003489, 14p. DOI: 10.1002/14651858.CD003489.pub2.

85. Ndila CM, Uyoga S, Macharia AW, Nyutu G, Peshu N, Ojal J et al. Human candidate gene polymorphisms and risk of severe malaria in children in Kilifi, Kenya: a case-control association study. Lancet Haematol. 2018; 5(18): 333–45. DOI: 10.1016/ S2352-3026.

86. Fairhurst RM, Bess CD, Krause MA. Abnormal PfEMP1/knob display on *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes containing hemoglobin variants: fresh insights into malaria pathogenesis and protection. Microbes Infect. 2012;14(10): 851–62. DOI: 10.1016/j.micinf.2012.05.006.

87. Fröhlich B, Jäger J, Lansche C, Sanchez CP, Cyrklaff M, Bushholz B et al. Hemoglobin S and C affect biomechanical membrane properties of *P.*

falciparum-infected erythrocytes. Nature Comms biol. 2019; 2(311). DOI: 10.1038/s42003-019-0556-6.

88. Sack N, Seck M, Faye B, Diop S. Morbidité et aspects évolutifs de la drépanocytose SC à Dakar. Health Sci. Dis. 2016 ; 4(17) : 57-62. http://www.hsd-fmsb.org/

89. Seck M, Faye BF, Sall A, Fall A, Touré SA, Dieng N et al. Profil évolutif de la drépanocytose SC à Dakar : étude cas-témoin avec la forme SS. Mali Med. 2017 ; 4 (32) : 1-12.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

N°..... Dossier N° ……

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

a) Identité

1. Date de Naissance …… ……. ….. Age : ……
2. Sexe : Masculin ☐ Féminin ☐
3. Ethnie : ……
4. Religion : …….
5. Adresse de résidence : ……Téléphone : ……
6. Profession : …….
7. Niveau socio-économique : Bas ☐ Moyen ☐ Elevé ☐
8. Niveau d'études : Non scolarisé ☐ Primaire ☐ 1er Cycle ☐ 2ème Cycle ☐ Université ☐
9. Niveau d'étude des parents (si enfant) :
   Non scolarisé ☐ Primaire ☐ 1er Cycle ☐ 2ème Cycle ☐ Université ☐

b) Admission

10. Date d'admission : ……. ……
11. Consultation ☐ Urgences ☐
12. Plaintes à l'admission : Douleurs ostéo-articulaires ☐ ; Douleurs abdominales ☐ ; Fièvre ☐ ; Céphalées ☐ ; Vomissements ☐ ; Toux ☐ ; Asthénie ☐ ; Hémoglobinurie ☐ ; Diarrhée ☐ Convulsions ☐ ; Autres ☐ : ……. …….
13. Délai avant consultation au CNHU : ……

c) Antécédents :

14. Electrophorèse d'hémoglobine :
    Hb SS ☐ Hb Sβ ☐ Hb SC ☐ Autre ☐ : ……
15. Taux d'hémoglobine de base :
    Inconnu ☐ Connu ☐, Si connu Valeur…….
16. Transfusion antérieure : oui ☐ non ☐
    Si oui, nombre : …… Dates : …….
17. Date du dernier épisode de paludisme confirmé : ……..
    Hospitalisation : oui ☐ Non ☐

d) Mesures prophylactiques :

18. Mesures générales :
    Acide folique ☐ Pénicilline ☐ Vaccination ☐ Suivi régulier ☐
    Autres ☐ : …… …… ……
    ……
19. Paludisme : PAPMI ☐ Insecticides ☐ Répulsifs ☐ Grillages ☐
    Autres ☐ : …….. ……..

II. ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :

a) Clinique :

20. Etat général : …… IP OMS ……./4
21. Constantes : Température :……°C ; Pouls :…….. ppm ; FR : …Cpm ; SpO_2 : …… % TA : ……/……..mmHg ; Poids : …… kg ; Taille : …… cm IMC ……
22. Coloration des muqueuses :
    Pâleur oui ☐ non ☐ ; si oui, Pâleur modérée☐ Pâleur sévère ☐
    Ictère oui ☐ non ☐ Subictère : Oui ☐ non ☐
23. Atteinte neurologique : oui ☐ non ☐

Si oui :
convulsions (≥2 en 24h) : Oui ☐ Non ☐
agitation : oui ☐ non☐
Prostration : oui ☐ Non ☐
Déficit moteur : Oui ☐ Non ☐
Altération de conscience : oui ☐ Non ☐ Si oui (SB = …… / SG = ……)

24. Atteinte rénale : oui ☐ non ☐
    Si oui : oligo/anurie Oui ☐ Non ☐ Hématurie Oui ☐ Non ☐ Protéinurie Oui ☐ Non ☐ Œdème des membres inférieurs : Oui ☐ Non ☐
25. Signes cardiovasculaires : Décompensation anémique : oui☐ non ☐ si oui Signes de choc (hypotension, extrémités froides, pouls filant, TRC < 3S) : Oui ☐Non ☐
26. Autres signes :
    Détresse respiratoire : oui ☐ non ☐
    Splénomégalie : oui☐ Non☐Si oui grade ……. /4
    Hépatomégalie : Oui ☐Non ☐
    Hémorragies extériorisées : Oui ☐Non ☐
27. Infection associée : oui ☐ non ☐ Si oui foyer :
    …… ……
28. Complications aigües de la drépanocytose associée : Oui☐ Non☐
29. Si oui :

- CVO : oui☐non☐ si oui type :
  - CVO abdominale : oui ☐ non ☐
  - CVO ostéo articulaire : oui ☐ non ☐ (Si oui Généralisée ☐ rachis ☐ Membre thoracique☐ Membre pelvien ☐ Autre☐ : .....
    …… …… …… …….. …….. ……)
- Syndrome thoracique aigu : Oui ☐ non ☐
- AVC (déficit moteur brutal) : Oui ☐ Non ☐
- Priapisme : oui☐ non☐

- Séquestration splénique : Oui ☐ Non ☐
- Déglobulisation aigüe : oui☐ non☐
- Autres manifestations :

……

…… ……..

b) <u>Paraclinique</u>

- Goutte épaisse :

*30.*Espèces : *p. falciparum*☐ *p. vivax*☐ *p. malariae*☐ *p. ovale*☐ *p. knowlesi* ☐

31.Stade parasitaire : Trophozoïtes☐ Gamétocytes ☐ Autre ☐ ……

32.Densité parasitaire ……/µL

Hyperparasitémie : oui ☐ non☐

- Hémogramme au cours du paludisme :

Tx d'Hb	g/dL	NB (réel)	G/L
NGR	T/L	PN	G/L
Hte	%	P. Eo	G/L
VGM	fl	P. bas	G/L
TCMH	pg	Mono	G/L
CCMH	%	Lympho	G/L
Réticulocytes	G/L	Plaquettes	G/L

33.Interprétation :

……

…… ……..

34.CRP : oui☐ Non☐; Si oui (Valeur ……) Normale☐ Elevée ☐

35.GS – RH : Oui ☐ Non ☐ ; Si oui groupe ABO : ……

36.Ionogramme : oui ☐ non ☐ ; Si oui : Normal ☐ Anormal ☐ : préciser :

……

37.Créatininémie oui ☐ Non ☐ ; Si oui valeur : …… mg/L,

DFG: …… ml/mn (formule de Schwartz si âge ≤ 21 ans ; MDRD simplifié si âge > 21 ans)

III. DIAGNOSTIC

38.Paludisme simple ☐ Paludisme grave☐ (signe de gravité :

…… ……

39.Co infection : Oui ☐ Non ☐ ; si oui foyer :

……..

IV. TRAITEMENT

a) ***Traitement antipaludéen*** : Oui ☐ Non ☐

40. Mode administration : Injectable ☐ Per Os ☐ Autre ☐
……

41. Molécule utilisée :
Voie IV : Artésunate☐ Arthémether☐ Quinine ☐
Per Os : Arthemether – Luméfantrine☐ Quinine ☐ Sulfadoxine – pyriméthamine☐
Dihydroartémisine pipéraquine ☐ Autre ☐
……

b) Traitement adjuvant :

42. Transfusion PSL : Oui ☐Non ☐
Si oui Produit transfusé : …… Quantité : …….

43. Anti pyrétiques : Paracétamol ☐ AINS ☐……
…… …… …… …….

44. Antalgique : Palier 1 ☐ ……Palier 2☐
…… Palier 3☐ ……. …

45. Hydratation : Per Os ☐ IV ☐ Quantité IV : …… L/24h

46. Autres : ……. …… …

V. EVOLUTION

47. Issue : Décès ☐ Favorable ☐Complication/Séquelle ☐

- Si complication préciser : ……. ……
……..

48. Durée d'hospitalisation :
……

TABLE DES MATIERES

DEDICACES ..... **XIV**

REMERCIEMENTS ..... **XIX**

HOMMAGES ..... **XXI**

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS ..... **XXV**

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES ..... **XXVIII**

LISTES DES TABLEAUX XXIX

LISTE DES FIGURES XXXI

SOMMAIRE ..... **XXXII**

INTRODUCTION **1**

1. GENERALITES **5**

1.1. GENERALITES SUR LE SYNDROME DREPANOCYTAIRE MAJEUR (SDM) 6

*1.1.1. **Définition*** *6*

*1.1.2. **Epidémiologie*** *6*

*1.1.3. **Physiopathologie*** *6*

*1.1.4. **Histoire naturelle*** *9*

*1.1.5. **Manifestations cliniques*** *10*

*1.1.6. **Aspects thérapeutiques*** *12*

1.2. **GENERALITES SUR LE PALUDISME** 13

*1.2.1. **Définition*** *13*

*1.2.2. **Agent pathogène*** *13*

*1.2.3. **Vecteur*** *15*

*1.2.4. **Cycle*** *15*

*1.2.5. **Modalités de transmission*** *17*

*1.2.6. **Répartition géographique du paludisme*** *17*

*1.2.7. **Résistance au paludisme*** *18*

*1.2.8. **Physiopathologie*** *19*

*1.2.9. **Manifestations cliniques*** *22*

*1.2.10. **Le paludisme grave*** *23*

*1.2.11. **Autres complications** [28]* *25*

*1.2.12. **Diagnostic** [28, 30, 32]* *25*

*1.2.13. **Traitement** [28, 30, 32]* *26*

1.3. PALUDISME CHEZ LE PATIENT DREPANOCYTAIRE 28
1.3.1. Epidémiologie *28*
1.3.2. Considérations théoriques *29*
1.3.3. Physiopathologie de l'accès grave chez le malade drépanocytaire *32*

2. CADRE ET METHODE D'ETUDE 35

2.1. CADRE D'ETUDE 36
2.1.1. Présentation du CNHU-HKM *36*
2.1.2. Présentation de la CUMAS *36*
2.2. METHODE D'ETUDE 38
2.2.1. Type et période d'étude *38*
2.2.2. Population d'étude *38*
2.2.3. Echantillonnage *38*
2.2.4. Collecte des données *38*
2.2.5. Variables *38*
2.2.6. Traitement et analyse des données *41*
2.3. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET ADMINISTRATIVES 41

3. RESULTATS 42

3.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES 43
3.1.1. Répartition des cas de paludisme selon le phénotype hémoglobinique *43*
3.1.2. Mode et fréquence des admissions *43*
3.1.3. Paramètres socio-démographiques *46*
3.1.4. Antécédents *48*
3.1.5. Evolution *50*
3.2. DONNEES CLINIQUES 51
3.2.1. Symptômes *51*
3.2.2. Complications de la drépanocytose *52*
3.2.3. Caractéristiques des accès palustres *53*
3.3. DONNEES BIOLOGIQUES 55
3.3.1. Paludisme *55*
3.3.2. Hémogramme *57*
3.3.3. Dosage de protéine C réactive *63*
3.3.4. Ionogramme *66*
3.3.5. Créatininémie *67*

3.4. DONNEES THERAPEUTIQUES 67
3.4.1. Transfusion sanguine *67*
3.4.2. Traitement antipaludique *67*
4. DISCUSSION **68**
4.1. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE 69
4.1.1. ***Phénotype hémoglobinique :*** *69*
4.1.2. Admissions *69*
4.1.3. Durée d'hospitalisation *71*
4.1.4. Sexe *71*
4.1.5. Age *72*
4.1.6. Létalité *72*
4.2. SIGNES CLINIQUES 73
4.2.1. Signes généraux *73*
4.2.2. Signes cliniques du paludisme *75*
4.2.3. Complications aiguës de la drépanocytose *78*
4.3. EXAMENS BIOLOGIQUES 79
4.3.1. Goutte épaisse et densité parasitaire *79*
4.3.2. Hémogramme *81*
4.3.3. Dosage de la CRP *85*
4.4. DONNEES THERAPEUTIQUES 86
4.4.1. Transfusion sanguine *86*
4.4.2. Traitement anti paludique *86*
CONCLUSION ET SUGGESTIONS **87**
CONCLUSION 88
SUGGESTIONS 89
REFERENCES **90**
ANNEXES ..... **A**
TABLE DES MATIERES ..... **E**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

❖ Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

❖ Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

❖ Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

❖ Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni favoriser le crime.

❖ Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE.

VU LE PRESIDENT DU JURY

VU LE DOYEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE D'ABOMEY – CALAVI

RESUME :

Introduction : Bien qu'un effet protecteur de l'hémoglobine S ait été décrit, le paludisme a fréquemment été associé à l'augmentation de la morbi-mortalité des malades drépanocytaires en Afrique. Cependant, les observations et données cliniques divergent d'une étude à l'autre. Ce travail avait donc pour objectif, en zone d'endémie palustre et de forte prévalence de la drépanocytose qu'est le Bénin, d'établir un profil clinique et biologique afin de contribuer à l'amélioration de la prise en charge du malade drépanocytaire atteint de paludisme.

Méthode : Il s'est agi d'une étude rétrospective descriptive à visée analytique. Elle a porté sur une période de 24 mois du 1er Décembre 2017 au 30 Novembre 2019. Elle a inclus tous les patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur, ayant consulté à la CUMAS et ayant une goutte épaisse ou un frottis positif au paludisme.

Résultats : 233 cas ont été recensés dont 72,53% de sujets SS, 27,04% de sujets SC et 0,43% de sujets S-β-Thalassémie. Les urgences constituaient 69,96% des admissions. Le paludisme grave concernait 58,8% des cas recensés. Les crises vaso-occlusives étaient les complications aiguës les plus fréquentes (68,24%) suivies par les aggravations anémiques aiguës (30,90%). La proportion de paludisme grave était plus élevée chez les patients homozygotes SS que chez les doubles hétérozygotes SC ($p<0,0001$; $\alpha = 0,05$) avec une prévalence de l'anémie à 78,81%. La densité parasitaire moyenne était de 3387,2 ± 1531,0 trophozoïtes/µL, plus élevée chez les malades SS que chez les malades SC ($p<0,0001$). L'espèce la plus retrouvée était *Plasmodium falciparum* (98,71%). Le taux d'hémoglobine moyen était de 7,2 ± 0,3 g/dL. La CRP était plus élevée en cas de paludisme grave ($p=0,0029$). La létalité était de 2,57%.

Conclusion : les homozygotes SS sont plus vulnérables que les doubles hétérozygotes SC en cas de paludisme. Cette vulnérabilité se manifeste par une anémie sévère volontiers hémolytique et une densité parasitaire moyenne plus élevée. Il faut donc insister sur la prévention et mettre en œuvre une approche diagnostique précoce surtout en saison pluvieuse.

Mots clés : paludisme, drépanocytose, anémie, *Plasmodium falciparum*,

ABSTRACT:

Introduction: Although a protective effect of hemoglobin S has been described in sickle cell disease; malaria has frequently been associated with increased morbidity and mortality of SCD patients in Africa. However, clinical observations and data differ from study to study. Therefore, the objective of this work was in Benin, which is both endemic to malaria and has high prevalence of sickle cell disease, to establish a clinical and biological profile in order to contribute to the improvement of the care of sickle cell patients infected with malaria.

Method: It was a descriptive and retrospective study from December 1, 2017 to November 30, 2019. It included all patients with sickle cell disease, having consulted at CUMAS, and who were positive to malaria by thick smear test.

Results: 233 cases of SCD with malaria were identified including 72.53% SS, 27.04% SC and 0.43% Sβ-Thalassemia. Emergencies made up 69.96% of admissions. Severe malaria affected 58.8% of recorded cases. The most frequent complications were acute pain crisis and acute anemia crisis respectively in 68.24% and 30.90% of cases. WHO severe malaria cases were significantly higher in homozygous SS patients than in SC ($p <0.0001$; $\alpha = 0.05$) with an anemia prevalence of 78.81%. The mean parasite density was 3387.2 ± 1531.0 trophozoites/µL significantly higher in SS than in SC ($p <0.0001$). Plasmodium falciparum was found in 98.71% of thick smear tests. The mean hemoglobin level was 7.2 ± 0.3 g / dL. CRP was significantly higher in severe malaria ($p = 0.0029$). The fatality rate was 2.57%.

Conclusion: Homozygous SS are more vulnerable to malaria than heterozygous SC. They are most exposed to severe malaria anemia with hemolysis and have and a higher average parasite density. We must therefore insist on prevention and implement an early diagnostic approach against malaria especially in the rainy season.

Keywords: malaria, sickle cell disease, anemia, *Plasmodium falciparum*