

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako



U.S.T.T-B

Année Universitaire: 2020 - 2021

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi

FACULTE DE PHARMACIE
DE BAMAKO



F.A.P.H

Thèse N ° : 70

THÈSE

Risque infectieux au *Plasmodium* associé à la transfusion sanguine chez le drépanocytaire au Centre National de Référence de la Drépanocytose (CNRD) de Niamey/Niger

Présentée et soutenue publiquement le **02/08/2021** à **12H** devant le jury de la Faculté de Pharmacie de Bamako/MALI.

Par **Abdoul Malik Sékou DOUMBIA**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)**

Jury:

Président du jury : **Pr Mounirou BABY**

Membres : **Dr Djibrilla Almoustapha AMADOU (FSS/UAM/Niger)**

: **Dr Yacouba CISSOKO**

Co-Directeur de thèse: **Dr Mohamed AG BARAIKA**

Directeur de thèse : **Pr Sounkalo DAO**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2020-2021

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-Doyen : Sékou BAH, Maître de conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologue
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Législation
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	bactériologie-Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou	TRAORE	Zoologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie



4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoullaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie – Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
14	Aminata	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publiq/Santé communautai
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

3. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE



N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publiq/Santé Environnemen
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation



7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière



DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOOU	Chimie analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique



2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologue
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Maths
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie/Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique



DEDICACES



DEDICACES :

A Dieu :

Je rends grâce à Dieu, seigneur de l'univers, celui grâce à qui nous sommes. Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, celui qui nous a donné le souffle de vie, la santé, la chance, le courage et l'intelligence qu'il faut pour mener à bien notre vie scolaire, estudiantine jusqu'à aboutissement de ce travail malgré les hauts et les bas.

Au prophète Mohammad (SAW) :

Le dernier des prophètes de Dieu, que la paix et la bénédiction d'ALLAH soient sur lui et sur toute la communauté Musulmane du monde. Nous lui témoignons notre renaissance et notre gratitude.

A mon père : Elhaj Sékou DOUMBIA

Instituteur de formation, vous nous avez instruit à être les meilleurs dans tout notre parcours scolaire. Recevez cher père nos sincères remerciements et reconnaissances pour tous les sacrifices fournis.

A ma mère : Hadjia Fatoumata OUMAROU

Une femme exceptionnelle, intelligente, très stricte !

Votre rigueur, votre courage, votre attention et votre engagement dans notre éducation a fait de nous (vos fils) des gens respectueux, humbles, responsables.

Chère mère sans la privation de certains loisirs, sans les nuits blanches que vous nous avez fait subir etc... nous ne serions certainement pas ce que nous sommes aujourd'hui, sachez que les mots ne peuvent pas exprimer notre reconnaissance et la chance qu'on n'a eu de vous avoir comme mère.

On vous aime chère mère !!!



A mes deux grands frères : Alhassane et Alhousseini SEKOU DOUMBIA

Chers grands frères, vous avez toujours été un exemple pour nous, votre quête de l'excellence depuis le bas âge, votre sens de responsabilité, vos soutiens aussi moraux que financiers, votre sens d'écoute et vos conseils ; nous ont rapproché encore plus et pour toujours in shaa Allah.

A mes deux petits frères : Bakary et Ali SEKOU DOUMBIA

C'est une chance de vous avoir comme petits frères, très bon courage et bonne chance pour vos projets, que le bon DIEU vous les facilite.

A ma Fiancée : Mamata Idé Hamidou

Une fille exceptionnelle, compréhensive, respectueuse et adorable ; merci pour les encouragements, pour la patience ; je suis reconnaissant pour tous les efforts fournis.

Je suis chanceux de t'avoir dans ma vie.

A la grande famille DOUMBIA : C'est un honneur pour moi d'être membre de cette famille, recevez toute ma gratitude et une mention exceptionnelle à mon oncle **COLONEL MAHAMADOU DOUMBIA**, pour tous les soutiens moraux et financiers.

A la grande famille OUMAROU SAMBO : C'est une chance pour moi d'être entouré par des gens courtois et braves, veuillez recevoir toute ma gratitude.

A l'AEEN et l'AEESNI/MA : Grâce à ces associations, je me suis toujours senti comme si j'étais au Niger ; je vous dis merci, merci d'avoir fait confiance à ma modeste personne jusqu'à m'avoir élu **Secrétaire Général** de tous les étudiants Nigériens au Mali pour l'année universitaire 2016-2017 et merci au **Haut Conseil des Nigériens au Mali (HCNM)**.



Mention spéciale aux frères qui m'avaient accueilli et guidé à ma 1ere année : Feu Dr Abdoul Karim KARENSSO (que la terre lui soit légère), Dr Mohamed Lamine Inoussa.

A Mes amis, frères et sœurs de la faculté : Dr Abdoul Aziz Sériba, Dr Mohamed Harakoye (Pharmacie Gobi), Dr Rabiadou (Pharmacie Alafya), Dr Mayi, Dr Mohamed Antar, Dr Karima, Dr Hamza Dakao, Dr Lamine Kouma, Dr Ali Bahachimi, Dr Aly Houssoumane, Dr Samira Siddo, Dr Ami Saley, Dr Abdoul wahabou Amadou Moussa, Dr Abdou wahidou Nouhou Ali, Dr Ibrahim Haladou Magagi, Dr Rabiadou Mamane Idé, Dr Rachida Barkie Abdoulaye, Dr Mouniratou Allahi, Ibrahim Oumarou, Aminou Ali Moctar, Abdoul Nasser Kimba, Ismael Hamidine, Zeinabou H. SITA, Faridatou Ousmane, Hadjara Illiassou, Ibrahim Mamane, Mr Abdoulaye Maiga, Mr Apha CISSE, Mr Halidou MAIGA, Mr Ibrahim MAIGA, Oumou Daxe KONATE, Awa DOUMBIA, Moussa SACKO, Abdoul Wahab Ibrahim, Abdoul Kader Ibrahim Maiguizo, Ayouba ASSIMI, Mohamed FRANCIS, Omar Boubé DJIBO avec vous j'ai vécu une vie sociale pleine d'expérience, d'entre-aide et d'échanges de connaissances ; je vous suis très reconnaissant.

A la grande famille le RA.SE.RE : Recevez ma sincère reconnaissance pour mon intégration dans la faculté ainsi que dans la vie syndicale en me choisissant comme émissaire du Comité AEEM au poste d'Informateur Adjoint pour l'année universitaire 2016-2017.

A la 12^{ème} promotion du numerus clausus : Mes sincères remerciements à toute la promotion Pr Elimane MARIKO pour la considération ; l'inter-aide et le respect mutuel, bonne chance à nous tous pour la vie professionnelle.

A tous les membres du staff du délégué de classe de la 2^{ème} à la 5^{ème} année : Soumaguel YACOUBA, Abdoulaye DABO, Djiguiba TOURE, Aboubacar TOURE,



Abdoulaye MAIGA, Mamadou DIALLO, Bintou KANOUE, Bintou COULIBALY, Moussa FOFANA, Abdrahamane COULIBALY, Souleymanne KAMISSOKO, Fatoumata DIARRA, Bakoroba DIARRA, Moussa TRAORE, Djénéba DIALLO, Salimata KANTE, Saran KONATE, Inna, Fatoumata SOW, Aminata GOURO, Demba DEMBELE, Assiatou DEMBELE etc... ; avec vous on n'a appris la gestion des ressources humaines car gérer plus de 140 étudiants n'est pas chose facile, merci à chacun pour l'engagement et les efforts fournis.

A tout le personnel du CNRD de Niamey et du CLRD de Bamako : Merci pour votre franche collaboration ; mention spéciale à **Dr TESSOUGUE, Dr Foureratou Issoufou, Dr Maria Ousmane, Dr Ibrahim, au Major Mr Salaou, Mr Bako à Elhaj Hassane.**

A tout le personnel de la Pharmacie CITE FAYCAL : **Dr Maimouna Adalal, Dr Ismael OUDOU, Dr Abdoulaye, Hadiza, Nafissa, Maimouna, Mariama, Haoua, Sara, Lamine Adakal, Issoufou, Hamani** ; merci pour vos encouragements.



HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY



A notre maître et président du Jury :

Professeur Mounirou BABY

- Professeur titulaire d'hématologie ;
- Spécialiste en immuno-hématologie et transfusion sanguine ;
- Directeur général du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) Bamako ;
- Ancien Directeur général du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) Bamako ;
- Ancien Directeur général du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) Gabriel TOURE de Bamako.

Cher maître ;

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour votre rigueur scientifique et professionnelle. Trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.



A notre maître et juge :

Dr Djibrilla Almoustapha Amadou

- Enseignant Chercheur à la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de l'Université Abdoul Moumouni Dioffo de Niamey au Niger ;
- Diplômé d'hématologie clinique ;
- D.U de drépanocytose ;
- Ancien Interne des Hôpitaux de Niamey au Niger ;
- Membre du Conseil Scientifique du Centre de Référence de la drépanocytose (CNRD) de Niamey au Niger ;
- Chef de Service adjoint du service de l'hématologie clinique de l'hôpital National de Niamey au Niger.

Cher maître ;

Nous sommes très fiers et ravis de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être membre du jury. Votre simplicité et votre amour du travail bien fait ont forgé l'estime et l'admiration de tous. Nous avons trouvé en vous certes un maître mais aussi grand frère disponible pour notre encadrement. Cher maître, trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respect.



A notre maître et juge :

Dr Yacouba CISSOKO

- Spécialiste des Maladies infectieuses et Tropicales ;
- Diplômé d'un Master en immunologie et Infections ;
- Maître-Assistant à la FMOS/USTTB ;
- Praticien Hospitalier au CHU du Point-G ;
- Secrétaire Général de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT).

Cher maître ;

En témoignage de notre admiration pour votre simplicité, nous vous disons merci, merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Nous sommes très fiers de pouvoir bénéficier de votre contribution pour l'amélioration de la qualité de cette thèse. Nous vous assurons de notre particulière reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.



A notre maître et codirecteur :

Dr Mohamed AG BARAIKA

- Pharmacien Microbiologiste ;
- Maître assistant en Bactériologie et Virologie à la Faculté de Pharmacie de Bamako au Mali ;
- Enseignant Chercheur au Centre de Recherche et de Lutte contre de la Drépanocytose (CRLD) de Bamako au Mali.

Cher maître ;

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Ce fut pour nous une grande fierté d'être parmi vos étudiants. Votre amour pour la profession, votre rigueur scientifique, votre simplicité font de vous un maître très sollicité et apprécié de tous.

Cher maître, merci pour l'enseignement de qualité reçu, nous implorons le bon Dieu de nous donner (vous et nous) une longue vie pour qu'on puisse continuer à profiter de votre enseignement.



A notre maître et directeur de thèse :

Professeur Soukalo DAO

- Professeur titulaire de Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- Chef de service de Maladies Infectieuses et Tropicales au CHU du Point G ;
- Coordinateur du DES des Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- Coordinateur du D.U de VIH et Co-infections ;
- Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique ;
- Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales ;
- Membre de la Société Africaine de Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- Membre du Collège Ouest Africain des Médecins (COAM/WACP).

Cher maître ;

C'est un honneur inestimable pour nous du fait que vous avez accepté en toute simplicité de diriger ce travail. Cela prouve à quel point vous êtes engagé et déterminé pour la formation de qualité des étudiants ; votre modestie, votre rigueur scientifique et votre disponibilité pour les étudiants malgré vos multiples occupations, font de vous un maître respecté, admiré et très sollicité.

Cher maître ; c'est un immense plaisir pour nous de vous voir siéger comme directeur de ce travail. Nous sommes reconnaissants !!!



SIGLES ET ABBREVIATIONS



SIGLES ET ABREVIATIONS :

ADN : Acide Désoxyribose Nucléique

ALDN : Association de Lutte Contre la Drépanocytose au Niger

AMADE : Association Mondiale Des Amis l'Enfance

AVC : Accident Cardio-Vasculaire

CNRD : Centre National de Référence de la Drépanocytose

CS-Réf : Centre de Santé de Référence

CUN : Communauté Urbaine de Niamey

CVO : Crise Vaso-Occlusive

DG : Directeur Général

DS : Déviation Standard (écart type)

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra-acétique

GE : Goutte Epaisse

GB : Globule Blanc

GR : Globule Rouge

GVH : Réaction du Greffon contre l'Hôte

H : Heure

Hb : Hémoglobine

HbS : Hémoglobine Sickle (faucille)

KCl : Chlorure de Calcium

MSP : Ministère de la Santé Publique

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

% : Pourcentage

PCA : Président du Conseil d'Administration



P. f : *Plasmodium falciparum*

PLT : Plaquette

PRN : Présidence de la République du Niger

SDM : Syndrome Drépanocytaire Majeur

TS : Transfusion Sanguine

VGM : Volume Globulaire Moyen



LISTE DES TABLEAUX



LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : répartition des patients étudiés selon le sexe	44
Tableau II : répartition des patients étudiés selon la classe d'âge	44
Tableau III : répartition des patients étudiés selon la résidence (région)	45
Tableau IV : répartition des patients étudiés selon le motif de consultation	45
Tableau V : répartition des patients étudiés selon le phénotype hémoglobinique.....	46
Tableau VI : répartition des patients étudiés selon le groupe sanguin dans le système ABO.....	46
Tableau VII : répartition des patients étudiés selon le Rhésus	47
Tableau VIII : fréquence du paludisme pré-transfusionnel dans notre population d'étude.	47
Tableau IX : fréquence de l'infection palustre dans les poches de sang transfusées aux patients drépanocytaires	48
Tableau X : fréquence du paludisme post-transfusionnel chez les patients drépanocytaires de notre étude.	48
Tableau XI : fréquence de la positivité après la TS de la GE chez les patients ayant reçu les poches de sang infectées par le <i>Plasmodium falciparum</i>	49
Tableau XII : fréquence de l'infection palustre avant la TS dans la population étudiée selon le phénotype hémoglobinique.....	50
Tableau XIII : fréquence de l'infection palustre après la TS dans la population étudiée selon le phénotype hémoglobinique.....	51
Tableau XIV : comparaison des paramètres de l'hémogramme selon le phénotype hémoglobinique avant la transfusion	52
Tableau XV : fréquence de l'infection palustre avant la TS dans la population étudiée selon le motif de consultation	53



LISTE DES FIGURES



LISTE DES FIGURES:

Figure 1: Séquence d'acides aminés codant pour l'Hb normale et l'HbS	7
Figure 2: Mode de transmission autosomique récessif	10
Figure 3: distribution historique et contemporaine (2010) de la drépanocytose.	15
Figure 4: distribution globale de l'Hb et du paludisme.	16
Figure 5: Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose	18
Figure 6: Altération membranaire du globule rouge drépanocytaire	22



TABLE DE MATIERES



TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	4
2.1. Objectif général :	4
2.2. Objectifs spécifiques:	4
3. GENERALITES	6
3.1. Définition.....	6
3.2. Historique de la découverte de la maladie drépanocytaire	7
3.3. Mode de transmission.....	9
3.4. Manifestations cliniques des syndromes drépanocytaires majeurs	10
3.5. Epidémiologie de la drépanocytose.....	12
3.6. Physiopathologie de la drépanocytose et facteurs modulateurs.....	16
3.7. Falciformation des érythrocytes drépanocytaires.....	21
3.9. Traitements	29
3.10. Impact paludisme sur drépanocytose	32
4. METHODOLOGIE	34
4.1. Cadre d'étude :	34
4.2. Type et période d'étude.....	35
4.3. Population d'étude.....	35
4.4. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	35
4.5. Taille de l'échantillon.....	36
4.6. Schéma de l'étude	36
4.7. Variables étudiées.....	37
4.8. Collecte et analyse des données	37
4.9. Méthodes de mesures des variables biologiques	38
4.10. Aspects éthiques	41
5. RESULTATS.....	43
5.1. Résultats globaux	43
5.2. Résultats descriptifs.....	44
5.3. Résultats analytiques :	50
6. DISCUSSION.....	56
6.1. Données sociodémographiques	56
6.2. Données biologiques	56
6.3. Données cliniques.....	58
CONCLUSION.....	59
RECOMMANDATIONS	62



REFERENCES :	64
FICHE SIGNALÉTIQUE	77
ANNEXES:	78
Fiche d'enquête :	78
Méthodes de mesures des variables biologiques	80
Goutte épaisse	80
Le Frottis mince (FM).....	82
La numération formule sanguine (NFS)	85
Etude de l'hémoglobine:	87



INTRODUCTION



1. INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique et récessive, caractérisée par la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S. Cette dernière est responsable de la falciformation des hématies en situation d'hypoxie. On distingue la drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire, qui est généralement asymptomatique, des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) qui regroupent la drépanocytose homozygote (SS) et les hétérozygoties composites associant l'hémoglobine S à une autre hémoglobine anormale (C, D, O-Arab) ou une β thalassémie [1]. De toutes ces hémoglobinoses, l'hémoglobinosose S ou drépanocytose reste la plus répandue et la plus connue dans le monde avec une forte concentration dans les régions à forte endémicité de paludisme. Les plus hautes fréquences de la maladie se rencontrent en Afrique plus particulièrement dans une zone comprise entre le 15^e parallèle Nord et le 20^e parallèle Sud baptisée « ceinture sicklémique de Lehmann » où 30% à 40% des sujets sont porteurs du gène de l'HbS dans certaines ethnies [2].

Au Niger le paludisme demeure un problème de santé publique. Selon la revue annuelle 2018 du MSP, 2.825.329 cas confirmés et 4.106 décès dus au paludisme ont été enregistrés dans les formations sanitaires du pays [3].

La drépanocytose est la 1^{ère} maladie génétique mondiale, atteignant environ 50 millions de personnes. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), chaque année 300 000 enfants naissent avec une anomalie majeure de l'hémoglobine et l'on recense plus de 200 000 cas en Afrique. Pour le continent africain, l'OMS indique une prévalence de 13%. Le Niger fait partie des pays où la drépanocytose constitue un problème majeur de santé publique du fait de sa prévalence élevée, estimée à 25% [4].

Selon le génotype et les facteurs environnementaux, le début des manifestations se situe dans la majorité des cas aux environs de 6^{ème} mois après la naissance.



La prise en charge du drépanocytaire a recours à un schéma thérapeutique bien connu. A côté de ce schéma thérapeutique, le traitement par l'hydroxyurée comme molécule ré-activatrice de la synthèse de l'hémoglobine est apparu comme étant la molécule la mieux tolérée permettant la réduction du nombre de crise. La greffe de la moelle osseuse pratiquée depuis une vingtaine d'année chez les patients drépanocytaires reste le seul traitement curatif [5].

La transfusion sanguine (TS) reste aussi un élément clé dans la prise en charge des patients drépanocytaires. Cette transfusion, dans la prise en charge de la drépanocytose peut avoir deux indications : restaurer le taux d'hémoglobine de base et/ou diminuer le taux de l'hémoglobine anormale S. On ne peut imaginer une prise en charge raisonnée des malades drépanocytaires sans recours transfusionnel de qualité qu'il soit transitoire ou régulier sur une période de quelques mois à quelques années. Cette pratique a trois modes d'application : la transfusion sanguine simple, l'échange transfusionnel ponctuel, l'échange transfusionnel chronique [6]. La logique de cette transfusion sélective est de proposer chaque produit sanguin sous la forme la plus adaptée en pureté et en concentration sur la base d'un principe qui est : le malade ne doit recevoir que le composant sanguin dont il a besoin [7]. Elle permet de corriger l'insuffisance de globules rouges, de plaquettes ou des facteurs de coagulation contenus dans le plasma. Les concentrés de GR, les plaquettes et le plasma sont des produits sanguins labiles. C'est en 1914 que Woolsey a décrit le premier cas de paludisme post-transfusionnel aux Etats-Unis, puis dans les années qui suivirent, de nombreux cas de paludisme post-transfusionnels ont été rapportés, dont certains ayant abouti à des décès par accès pernicieux [8]. Cependant, l'ampleur de la transmission du paludisme par la transfusion sanguine reste méconnue et sous-estimée dans nos régions. Notre étude se propose d'Evaluer le risque infectieux au *Plasmodium* associé à la transfusion sanguine chez le drépanocytaire au CNRD à Niamey au Niger.



OBJECTIFS



2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Evaluer le risque infectieux au *Plasmodium* associé à la transfusion sanguine chez le drépanocytaire au Centre de Référence de la drépanocytose (CNRD) à Niamey au Niger.

2.2. Objectifs spécifiques:

- Déterminer la fréquence du paludisme pré-transfusionnel chez les drépanocytaires au CNRD à Niamey ;
- Déterminer la fréquence de l'infection palustre dans les poches de sang transfusées aux drépanocytaires du CNRD à Niamey ;
- Déterminer la fréquence du paludisme post-transfusionnel chez le drépanocytaire au CNRD à Niamey ;



GENERALITES



3. GENERALITES

3.1. Définition

La drépanocytose est une maladie du sang liée à une mutation génétique à l'origine de la production d'une hémoglobine de structure anormale appelée hémoglobine S. Cette hémoglobine anormale a la propriété de se gélifier sous certaines conditions et de provoquer une déformation du globule rouge en faucille.

La mutation drépanocytaire est une mutation ponctuelle d'au moins un des deux gènes codant pour la chaîne β -globine. Elle consiste en une substitution d'une adénine par une thymine au niveau du sixième codon du gène β -globine du chromosome 11 [9-11]. Au niveau protéique cela se traduit par la substitution de l'acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne β de la globine.

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) désignent les situations caractérisées par l'existence du gène drépanocytaire en deux copies ou par la coexistence du gène drépanocytaire avec d'autres gènes codant pour une autre hémoglobine anormale. Ces syndromes drépanocytaires regroupent les formes homozygotes (SS), les formes hétérozygotes composites S/C, S/ β^0 -thalassémiques, et S/ β^+ -thalassémiques, S/D-Punjab, S/O-Arabe et la double mutation S-Antille.

Le trait drépanocytaire désigne la situation où la mutation drépanocytaire concerne un des gènes β de la globine sans autre mutation associée. Il s'agit de l'hétérozygote qui est reconnu par une production d'hémoglobine S n'atteignant pas 50% de la production totale d'hémoglobine [12].

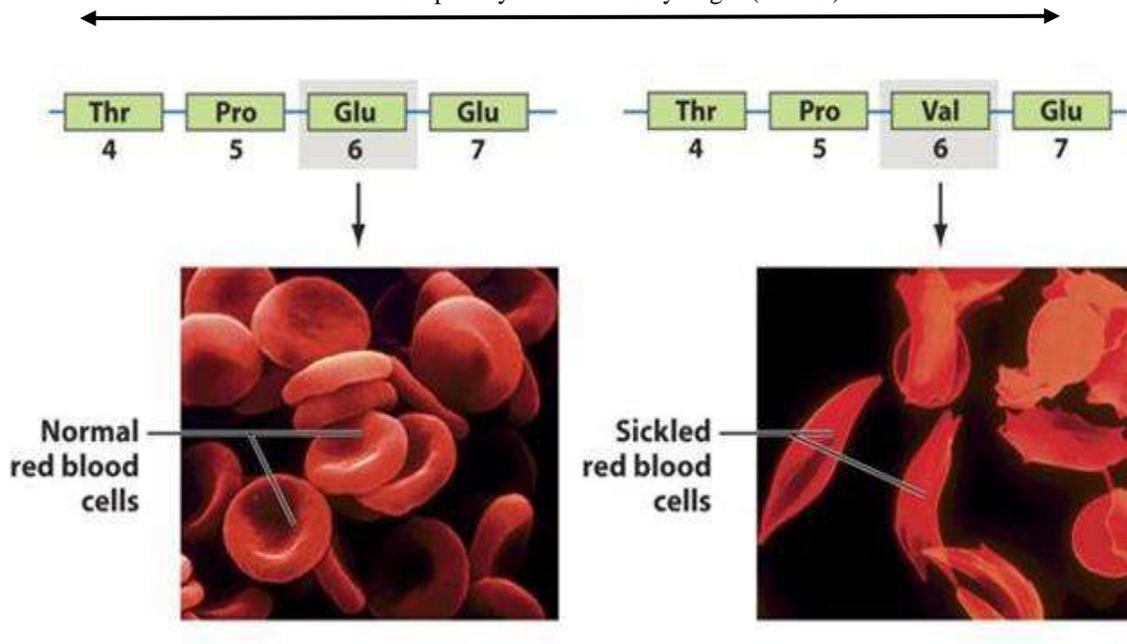


Figure 1: Séquence d'acides aminés codant pour l'Hb normale et l'HbS [12].

3.2. Historique de la découverte de la maladie drépanocytaire

La drépanocytose est une histoire à 4 paramètres :

3.2.1. L'homme

Il y a 5 à 9000 ans est progressivement survenue une modification majeure dans la vie d'Homo sapiens : chasseur-cueilleur, sans domicile fixe ou de très courte durée, il devient sédentaire et commence à organiser agriculture, domestication animale et habitat. La densité alors évaluée de 1 à 5 habitants/km² va augmenter dans des zones cibles proches des fleuves ou des points d'eau où la déforestation est mise en œuvre.

3.2.2. Le moustique

L'anophèle est amateur de lumière. Ses larves ont besoin d'eau stagnante pour se développer. Le chaume est une villégiature idéale pour les adultes dans la journée, avant la chasse du soir. Les nouveaux villages apportent clairière et lumière, eaux usées près des cases et feuilles séchées sur les toits.



3.2.3. Le paludisme

La densité croissante de population a favorisé l'adaptation de nombreux agents pathogènes de l'animal à l'homme. *Plasmodium falciparum*, transmis par l'anophèle femelle est le parasite responsable des formes les plus graves du paludisme. Il est probablement issu d'un parasite du chimpanzé qui s'est adapté à l'homme en Afrique noire.

Le paludisme est une des maladies les plus graves de l'histoire de l'humanité. On retrouve la trace de la malaria sur les papyrus des Egyptiens, 16 siècles avant Jésus Christ, et beaucoup de textes de l'Antiquité gréco-romaine y font allusion. Ce parasite a décidé de l'issue de beaucoup de guerres et du déclin de beaucoup d'empires. Le paludisme s'est étendu de proche en proche par le biais des migrations de populations et des circuits commerciaux. Il est encore responsable de milliers de morts chaque année.

3.2.4. Le globule rouge et la mutation drépanocytaire

Le globule rouge est la cellule cible du parasite de la malaria ; Il est constitué en majeure partie d'hémoglobine lui permettant de transporter l'oxygène. La mutation drépanocytaire serait apparue entre 1100 et 1200 ans avant Jésus Christ, probablement en plusieurs endroits d'Afrique et d'Asie. Cette mutation qui ne modifie qu'un seul acide aminé de la globine, provoque une maladie constitutionnelle dont la transmission est récessive. A l'état homozygote, c'est une maladie sévère très souvent mortelle dès les premières années de vie, en l'absence de recours sanitaire moderne et adapté.

A l'état hétérozygote, l'anomalie est silencieuse mais apporte une protection partielle vis-à-vis du paludisme tout au moins de ses formes les plus sévères. Une sélection positive va dès lors s'exercer en faveur des hétérozygotes dont le pourcentage peut atteindre 40% de la population dans certaines régions d'Afrique.



La traite des esclaves a exporté dès le XVI^{ème} siècle la mutation vers le nouveau monde. Plus récemment, l'augmentation des migrations et des métissages a encore favorisé l'extension géographique des mutations de l'hémoglobine et aucune population n'est probablement complètement indemne.

L'histoire médicale récente de la drépanocytose commence au 20^{ème} siècle avec les premières descriptions cliniques en Amérique du Nord en 1910 chez un étudiant en sciences Dentaires venant de la Grenade dans les Caraïbes [13, 14] . De 1950 à 1970, l'aspect clinique et épidémiologique de la maladie est progressivement précisé. L'ère moléculaire commence en 1950 et la molécule d'hémoglobine a été l'objet de travaux pionniers [10, 15]. Déjà en 1925, il existait dans plusieurs langues africaines des mots ou des expressions qui évoquaient une connaissance très ancienne de la drépanocytose ou tout au moins de certaines manifestations [16, 17].

3.3. Mode de transmission

La transmission génétique de la drépanocytose est de type mendélien avec une expression clinique récessive.

Les sujets hétérozygotes dits porteurs du trait drépanocytaire synthétisent simultanément de l'hémoglobine A et de l'hémoglobine S, avec un taux d'hémoglobine S inférieur à 50 % de l'hémoglobine totale. En revanche, les sujets drépanocytaires ont un taux d'hémoglobine S supérieur à 50 %, l'hémoglobine restante (hors HbA et HbS) étant principalement l'hémoglobine fœtale (HbF) et de l'hémoglobine A₂, habituellement présentes en quantité restreinte dans la population générale. Les modes de transmission et le risque pour un couple d'avoir un enfant malade de la drépanocytose sont connus (Figure 2).

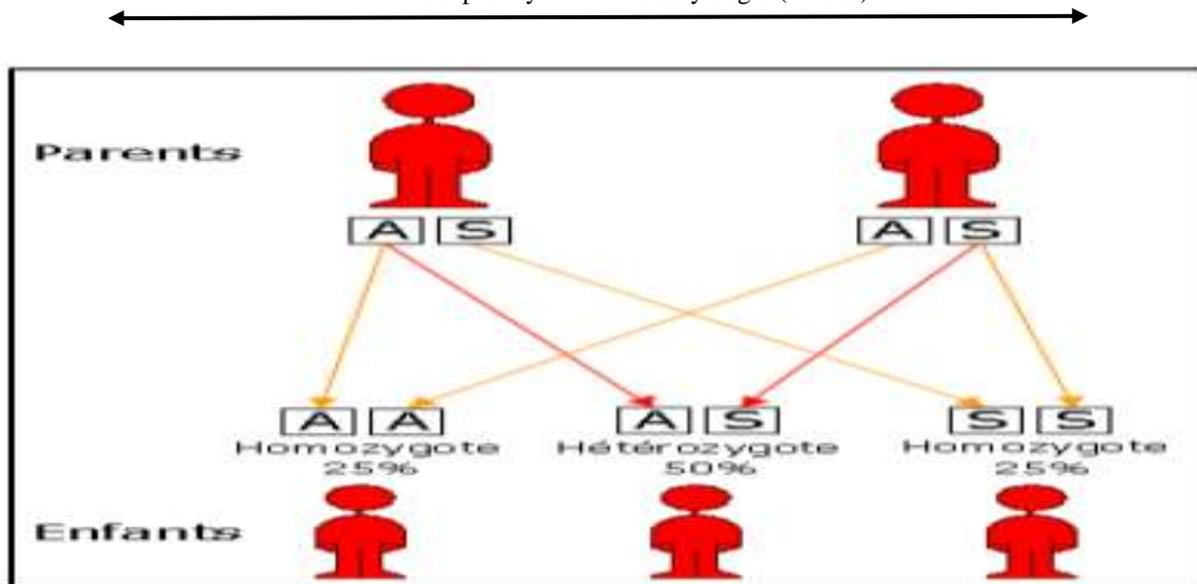


Figure 2: Mode de transmission autosomique récessif [18].

- * A= hémoglobine normale;
- † S= hémoglobine anormale (S=Sickle);
- ‡ AA= phénotype Sain ;
- § AS= phénotype hétérozygote (trait drépanocytaire);
- || SS= phénotype homozygote (drépanocytaire).

3.4. Manifestations cliniques des syndromes drépanocytaires majeurs

Dans les conditions où la concentration en oxygène est réduite, l'HbS chez les homozygotes SS et les formes hétérozygotes composées a tendance à se polymériser. Les GR par la présence de polymères prennent une forme de faucilles (falciformation), ceux ayant subi plusieurs cycles de désoxygénation deviennent fragiles puis se détruisent d'où une situation d'hémolyse chronique. Ces GR ont une déformabilité diminuée de façon variable selon le génotype et chez un même patient, selon les conditions cliniques et physiologiques. L'agglutination de GR peu déformables constitue le facteur principal des accidents vaso-occlusifs qui se produisent de façon privilégiée dans la microcirculation post-capillaire. D'autres phénomènes tels que l'augmentation de l'adhérence des GR à l'endothélium vasculaire sont également expliqués dans le processus vaso-occlusif. Le caractère systémique de la drépanocytose s'explique par le fait que ces phénomènes peuvent potentiellement intéresser tous les organes et tissus vascularisés (os, rate, foie, cerveau, poumons, reins et articulation).



La sévérité de la maladie et le spectre des complications varient beaucoup d'un patient à l'autre. Ainsi l'évolution clinique naturelle de la drépanocytose chez ces sujets qui s'expriment se caractérise schématiquement par quatre périodes évolutives [19-21] :

La période néonatale silencieuse, sans expression clinique, du fait d'un taux élevé de l'hémoglobine fœtale qui a un pouvoir d'inhibition de la gélification de l'hémoglobine S, condition favorable à la falciformation des globules rouges drépanocytaires. La plupart des nouveau-nés atteints de cette maladie paraissent en bonne santé à la naissance.

Une première période asymptomatique correspondant à celle comprise entre 6 mois à 5 ans caractérisée principalement par les complications infectieuses graves responsables d'hospitalisations fréquentes et d'une mortalité importante, d'accidents de séquestrations spléniques souvent mortelles. Cette période correspond à celle d'apparition des symptômes due à une diminution du taux d'HbF et à une augmentation du taux d'HbS. Généralement le diagnostic est fait à cette période dans notre contexte, suspecté en cas de gonflement douloureux des mains et des pieds, de pâleur, d'ictères, de septicémie et d'anémie sévère avec hypertrophie de la rate.

Une deuxième période de 5 à 15ans marquée surtout par la survenue fréquente de crises douloureuses ostéoarticulaires, mais également d'épisodes infectieux graves en particulier, les ostéomyélites. C'est dans cette tranche d'âge que les accidents vasculaires cérébraux et le syndrome thoracique aigu sont fréquents ;

Enfin, la période de 15 ans et au-delà qui est plus caractérisée par les complications anémiques, mais encore infectieuses. Les complications liées aux accidents d'infarctissements et d'infections répétées, retentissent sur plusieurs organes nobles et peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, cécité, nécrose totale des hanches, ulcère chronique des jambes). Maladie génétique, la guérison de la drépanocytose n'est possible que pour une infime minorité des drépanocytaires, à cause des risques auxquels elle expose le malade (mortalité



estimée à 10% environ, taux de rejet de greffe compris entre 5 et 15%, infections liées à l'immunosuppression prolongée) et de son coût élevé (80 millions de FCFA soit environ 122 000 euros en 2004) [22, 23]. Ces inconvénients et la lourdeur technique de la greffe de moelle osseuse font qu'elle ne peut être accessible aux pays africains à court terme. La thérapie génique ouvre une perspective et permet d'espérer la guérison de la drépanocytose [24]. Si des expériences réussies de cette thérapie ont été rapportées chez l'animal [25, 26], elle ne fait pas encore partie de l'arsenal thérapeutique prouvé chez l'homme ; sa maîtrise et le transfert de sa technologie en Afrique demanderont encore plusieurs années parce que l'acquisition des compétences nécessaires à sa pratique, la mise en place des structures sanitaires appropriées à cette pratique dans le contexte africain, nécessitent beaucoup de temps. A défaut de ces moyens curatifs, les expériences de diagnostic néonatal appuyé par un suivi médical régulier [27], ont suffisamment convaincu les spécialistes et experts de la drépanocytose, pour considérer que la stratégie de suivi précoce du drépanocytaire après un diagnostic à la naissance est actuellement le meilleur garant de l'amélioration de la survie et du confort de ce dernier en Afrique où vivent 75% des drépanocytaires enregistrés dans le monde. La nécessité de considérer la drépanocytose comme un problème prioritaire de santé en Afrique, a été souligné au cours de plusieurs rencontres réunissant spécialistes et associations de lutte contre la drépanocytose. Depuis 2006, la drépanocytose a ainsi été reconnue comme une priorité de santé publique dans le monde, successivement par l'Union Africaine, l'UNESCO, l'OMS, et l'ONU. Il faut noter que l'OMS avait inscrit dès 1989, la drépanocytose parmi les maladies prioritaires non transmissibles [28].

3.5. Epidémiologie de la drépanocytose

La distribution mondiale de l'HbS est indicative de deux facteurs : la sélection des porteurs à travers les avantages que cela leur confère en terme de survie dans les régions endémiques de paludisme et les migrations ultérieures [29]. Quatre haplotypes spécifiques (Sénégal, Benin, Bantu, Cameroun) ont été définis en Afrique et un en Asie



(haplotype arabo-indien). A la fin des années 1940, une forte corrélation géographique entre la fréquence des gènes HbS dans les populations et l'incidence historique du paludisme a été observée [30, 31]. Le taux de porteurs est le plus élevé dans certaines régions d'Afrique subsaharienne, les variantes de l'Hb se retrouvant également dans certaines régions de l'Inde, de la péninsule arabique, du pourtour méditerranéen et secondairement dans les Antilles et en Amérique latine (Institut National de sante publique du Québec, 2010).

Suite aux migrations, la fréquence de la drépanocytose augmente en Europe du Nord-Ouest et en Amérique du Nord.

L'OMS rapporte des fréquences de distribution de l'allèle S très variables selon les régions : Afrique subsaharienne (2 à 38%), Inde (17% à 30%), Arabie saoudite (1% à 29%) et Irak (0% à 22%) [31].

Selon le CDC, la population atteinte par un syndrome drépanocytaire majeur serait de 90 000 à 100 000 personnes dont 1000 naissances concernées par an aux Etats-unis. En Europe, les estimations sont à prendre avec précaution, essentiellement fondées sur des données Britanniques, seul pays disposant de données sur l'origine ethnique des populations [32]. Dans les autres pays, les données de prévalence sont limitées aux informations fournies par des études locales sur des populations, souvent conduites depuis les années 1960 ou 1970. Grâce à une étude rigoureuse de la littérature scientifique *Piel FB* a pu assembler une base de données épidémiologiques sur la drépanocytose, comprenant 1211 études réalisées sur des populations locales. L'utilisation des géostatistiques a permis ensuite d'estimer la fréquence allélique du gène drépanocytaire dans les régions pour lesquelles les données épidémiologiques sont rares ou absentes, et ainsi de générer des cartes géographiques. Sur la base des données de prévalence locale publiées dans la littérature scientifique, *Piel FB* a pu estimer le nombre de naissances d'individus porteurs du gène drépanocytaire et de malades atteints de SDM, pour chaque pays en 2010. Au total, il a estimé au niveau mondial, le nombre de



naissances d'individus AS et SS, respectivement, à 5 467 000 et 312 000 [33]. La grande majorité des nouveau-nés atteints se trouverait en Afrique. Parmi les homozygotes SS, 75 % se trouveraient en fait en Afrique subsaharienne et seulement 1% en Europe. A partir de ce constat il est essentiel d'informer les porteurs du trait drépanocytaire et ceux atteints de SDM, des risques pour leurs descendances, et de leur offrir un conseil génétique ainsi qu'un soutien psychosocial adéquat.

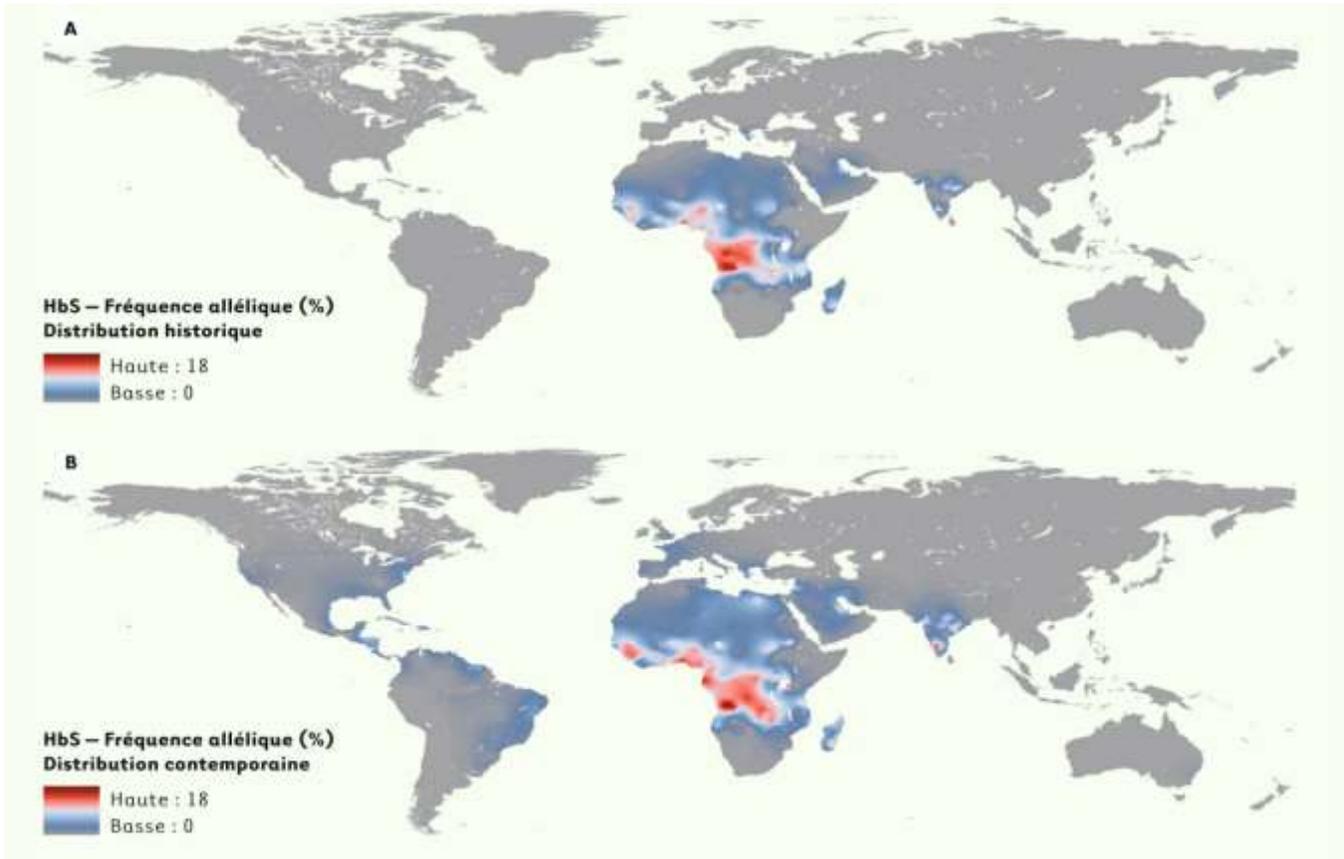


Figure 3: distribution historique et contemporaine (2010) de la drépanocytose.

A. Les données de distribution historique sont extraites de [30].

B. Les données de distribution contemporaine (2010) sont extraites de [32].

***HbS** : hémoglobine S pour *sickle-cell disease* (dénomination anglaise de la drépanocytose).

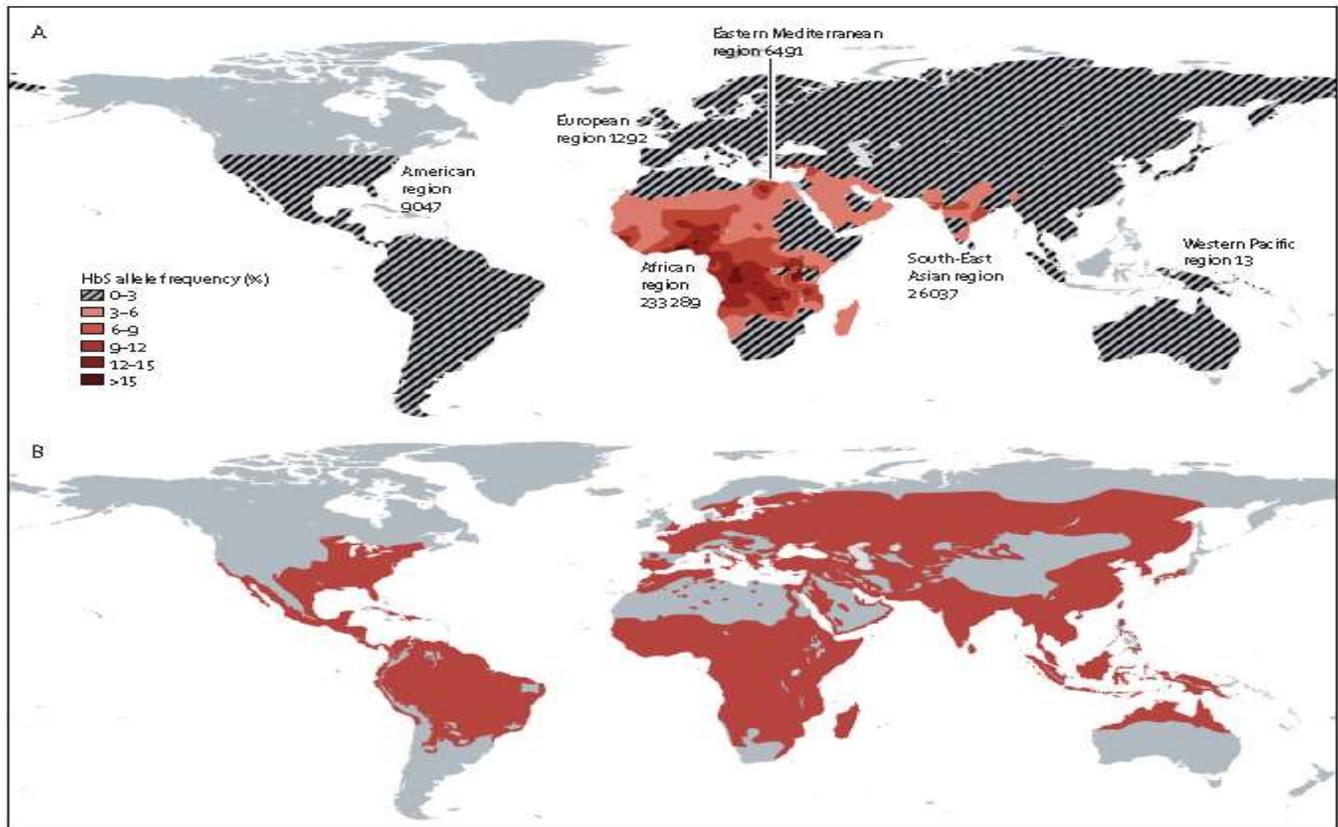


Figure 4: distribution globale de l'Hb et du paludisme.

A. Cette carte indique la distribution de HbS [34]. la figure indique estimation annuelle combiné du nombre total d'individus affecté par Hb SS, Hb SC et Hb S/ β -thalassémie selon OMS [35].

B. Cette carte indique la distribution du paludisme (en rouge) avant l'intervention du contrôle du paludisme [36, 37].

3.6. Physiopathologie de la drépanocytose et facteurs modulateurs

Depuis les années 60 et 70 émerge un premier schéma tentant d'expliquer la physiopathologie de cette pathologie génétique centrée sur le phénomène de polymérisation de l'HbS. Il explique la mécanistique des événements de vaso-occlusion caractéristique de la maladie, au premier rang desquels, la classique crise douloureuse vaso-occlusive. Il rend compte aussi de la fragilisation des globules rouges et donc de l'anémie hémolytique [38].



3.6.1. Polymérisation de l'hémoglobine S

A ce jour, la recherche d'éléments modulateurs s'est essentiellement focalisée sur les facteurs susceptibles d'intervenir à différents niveaux du processus physiopathologique [38]. Au cours de la désoxygénation qui suit le passage du GR dans la microcirculation, l'HbS polymérise. Après une phase de latence avec formation d'agrégats, la polymérisation croît et de longues fibres d'HbS se constituent. Cette polymérisation dépend du contenu de l'hématie en HbS et en HbF, du pH et de la température. Les fibres d'HbS polymérisées déforment le GR. Cette falciformation initialement réversible, altérant le fonctionnement du canal Gardos (Contrôlant la sortie d'eau et de K^+ par le calcium) ainsi que celui du cotransporteur $KCl+H_2O$ (contrôlé par le Mg^{++}) favorisant ainsi la sortie massive de potassium et d'eau. Cette déshydratation rend la falciformation irréversible [39].

Les GR falciformes deviennent rigides et fragiles et par conséquent sont détruits prématurément [40, 41]. Au niveau moléculaire la cinétique de la polymérisation de l'HbS sous sa forme désoxygénée est influencée par le degré de désoxygénation cellulaire, du contenu intracellulaire en hémoglobine et de la présence de l'hémoglobine fœtale (HbF). L'Hb fœtale (HbF) en particulier peut interrompre le polymère en limitant les interactions moléculaires sous l'action de son tétramère et, statistiquement, les patients conservant un taux d'HbF élevé, présentent une forme cliniquement moins expressive de la maladie. Le processus prend un certain temps à s'amorcer, qui est inversement proportionnel à la concentration intracellulaire de l'hémoglobine [42].

Par ailleurs, les cellules endothéliales activées par les cytokines inflammatoires, expriment à leur surface les partenaires des molécules d'adhésion des hématies. L'interaction des molécules d'adhésion des hématies avec leurs partenaires, favorise l'adhésion à l'endothélium. Les neutrophiles et les macrophages, stimulés par les drépanocytes et les cellules endothéliales, expriment aussi des protéines pro-adhésives

entraînant ainsi leur adhésion à l'endothélium. Les plaquettes activées participent également au phénomène d'hypercoagulabilité décrite au cours de la drépanocytose [42].

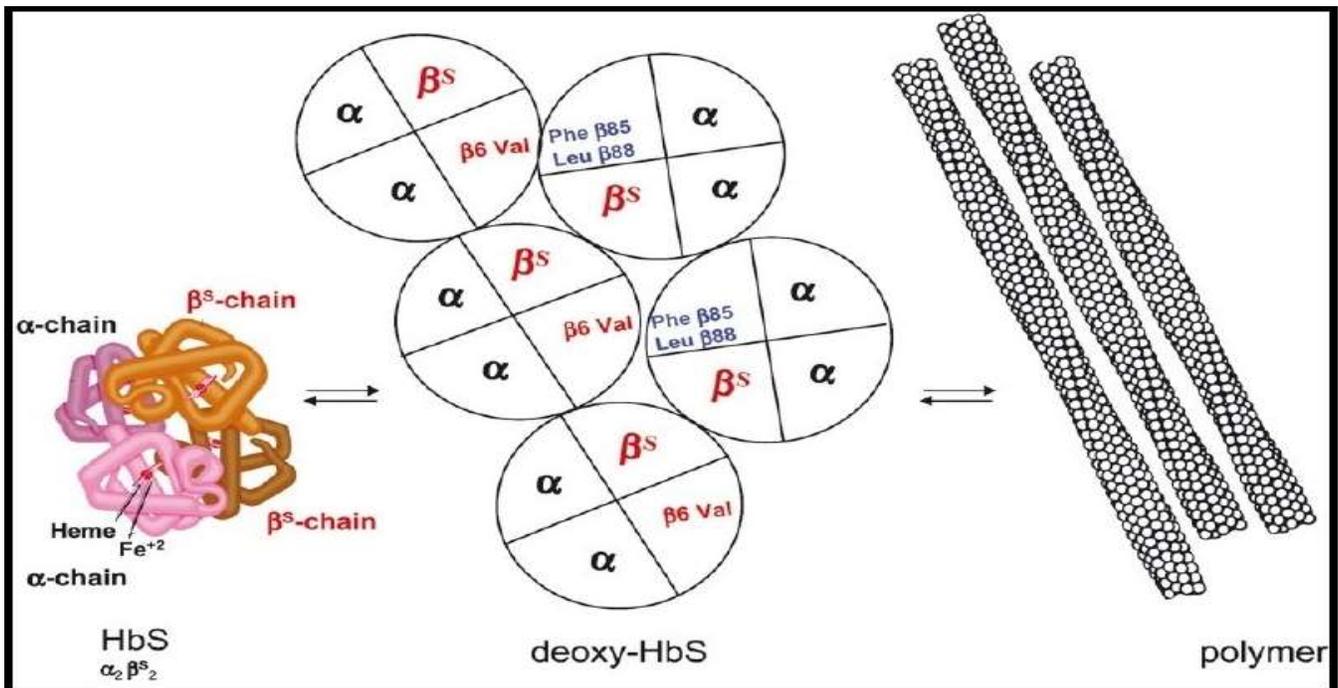


Figure 5: Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose [38].

Ce schéma initial n'explique pas les mécanismes déclenchant les crises vaso-occlusives. De nos jours des chercheurs à travers le monde font une corrélation entre l'expression clinique de la maladie drépanocytaire et les facteurs environnementaux y compris le climat, la qualité de l'air, les facteurs socio-économiques, les efforts physiques, et les infections. Ces facteurs à part les infections et le statut socio-économique rapportent des différences dans les résultats observés à travers le monde.

3.6.2. Facteurs environnementaux

Ces facteurs sont susceptibles d'expliquer une grande partie de la variabilité clinique de la drépanocytose mais les études faisant état de ces facteurs étaient limitées par des difficultés logistiques dans leur réalisation.



3.6.3. Facteurs climatiques

La grande majorité des patients drépanocytaires vivent en zone tropicale. Les températures extrêmes (chaude, froide) ont été incriminées dans la survenue des complications aiguës de la drépanocytose [43]. L'exposition au froid en quelques heures entraîne une douleur aiguë, cette association de déclenchement de crise dans cette population est mentionnée dans le manuel de revue de prise en charge de cette pathologie [44]. Bien qu'il existe peu de preuves pour soutenir cette hypothèse, le mécanisme de la physiopathologie du déclenchement de la crise drépanocytaire à l'exposition au froid est simple, une vasoconstriction périphérique se produit ce qui provoque par la suite la réduction de la vitesse de circulation sanguine dans les périphéries. Il en résulte de ces phénomènes une désoxygénation du sang périphérique. Il a été décrit que les maisons froides et humides avec une exposition à la poussière et à certaines fumées sont néfastes sur la santé du drépanocytaire majeur, bien qu'il existe peu de preuve dans ce domaine.

La polymérisation de l'HbS est dépendante de l'hypoxie, du pH, de la température et de l'hydratation des globules rouges qui sont tous potentiellement altérés par des facteurs environnementaux [45, 46].

3.6.4. Facteurs socio-économiques

Ces facteurs sont les déterminants pour la santé. Des études ont rapporté une aggravation de l'état de santé associée à la pauvreté [47]. Ce facteur est particulièrement pertinent pour la drépanocytose qui est la maladie génétique la plus répandue dans les pays pauvres [48].

3.6.5. Facteurs liés à l'environnement familial

Un logement inadéquat contribue à une augmentation de la fréquence des complications aiguës et chroniques. Dans une étude les auteurs rapportent un lien entre la fumée de tabac et les inflammations [49], le stress oxydatif [50, 51], et le dysfonctionnement endothélial [52, 53]. Des auteurs aux Etats-Unis ont rapporté que le tabagisme passif était



significativement associé au syndrome thoracique aiguë et à une augmentation de la fréquence d'une forte douleur et d'hospitalisation [54].

3.6.6. Efforts physiques

Sont connus pour induire un changement métabolique, y compris l'acidose, l'hypoxie et la déshydratation qui prédisposent à une polymérisation de l'HbS et à une crise vaso-occlusive. Des auteurs ont rapporté que la pratique modérée des exercices physiques peut induire une hypoxie significative chez les enfants drépanocytaires [55], une augmentation anormale de la pression artérielle pulmonaire et une élévation du stress oxydatif [56]. Particulièrement la pratique du Ski et de la natation peuvent induire des changements cliniques chez les drépanocytaires. Plusieurs études ont rapporté des épisodes de mort subite après un exercice physique chez des personnes atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur [57, 58]. La déshydratation, la chaleur extrême et l'hypoxie sont les facteurs de risque mis en cause dans cette pratique.

3.6.7. Autres facteurs particuliers

L'oxyde nitrique a été fortement impliqué dans la physiopathologie de la drépanocytose. Plusieurs études rapportent que l'hémolyse entraîne une diminution fonctionnelle en oxyde nitrique qui contribue à la vasculopathie [59] et pourrait particulièrement être important dans la survenue de certaines complications comme l'hypertension artérielle pulmonaire, le priapisme, les ulcères de jambes et éventuellement une vasculopathie cérébrale [60]. Quant au monoxyde de carbone il est potentiellement thérapeutique dans les syndromes drépanocytaires majeurs avec une vasodilatation, une cytoprotection et une propriété anti-inflammatoire. Il a été décrit que le monoxyde de carbone prolonge la demi-vie des globules rouges dans la drépanocytose [61]. Cependant l'augmentation des niveaux de dioxyde d'azote et de soufre étaient tous associée à une fréquentation accrue de l'hôpital au Brésil et en France [62, 63]. Par contre il n'a pas été décrit le phénomène à Londres en Angleterre [64]. Des inquiétudes ont été exprimées pendant des années quant



aux effets liés à une haute altitude chez les personnes drépanocytaires, principalement due à une faible pression atmosphérique à haute altitude. La complication la plus fréquemment rapportée chez ces personnes est l'infarctus splénique [65]. La séquestration splénique a été décrite chez les personnes adultes et les enfants atteints du syndrome drépanocytaire majeur SC à haute altitude [66]. La troisième complication associée à cette altitude est le développement d'une crise vaso-occlusive chez les drépanocytaires majeurs. Cela a été décrit dans le Colorado et en Arabie Saoudite [67, 68]. Dans une étude aux Etats-Unis les auteurs rapportent que les drépanocytaires majeurs ont un risque de 6,5% de développer une crise vaso-occlusive aigüe dans les avions et recommandent qu'ils pratiquent une oxygénothérapie lors des vols aériens [69]

3.7. Falciformation des érythrocytes drépanocytaires [70]

La polymérisation entraîne une cascade d'autres anomalies cellulaires qui participent aux mécanismes physiopathologiques. Des IgG anti-bande3 s'accumulent en surface au niveau des agglomérats de protéine bande3 et entraînent une exacerbation de l'érythrophagocytose par les macrophages. L'hémoglobine se dénature et des hémichromes s'agglomèrent à la face interne de la membrane avec des protéines du cytosquelette, en particulier la protéine bande3. Ce processus s'accompagne de la perte d'hème et la libération de Fe^{3+} qui favorise l'existence d'un microenvironnement oxydant. L'asymétrie normale des phospholipides membranaires est perturbée avec exposition à la surface cellulaire de phosphatidylsérines anioniques. Une dérégulation de l'homéostasie des cations, avec activation des canaux ioniques, cotransport K-Cl et canal potassique activé par le calcium (canal gardos), entraîne notamment la perte de potassium et une déshydratation cellulaire qui, en augmentant la concentration intracellulaire en Hb, favorise la polymérisation de la désoxy-HbS. Enfin toutes ces altérations membranaires s'accompagnent de la libération de microparticules.

Rigidification et déformation des globules rouges sont à la base de la vaso-occlusion d'une part et l'anémie hémolytique d'autre part. Cependant le mécanisme décrit plus haut, s'il constitue bien la base physiopathologique de la drépanocytose, ne rend pas compte des facteurs déclenchant les CVO. En effet en conditions banales, le delay time, nécessaire pour polymérisation de la désoxy-HbS est supérieur au temps de passage du globule rouge dans la microcirculation. Les données récentes ont fourni des éléments sur divers mécanismes adjuvants, susceptibles, en ralentissant le flux circulatoire, de précipiter les CVO.

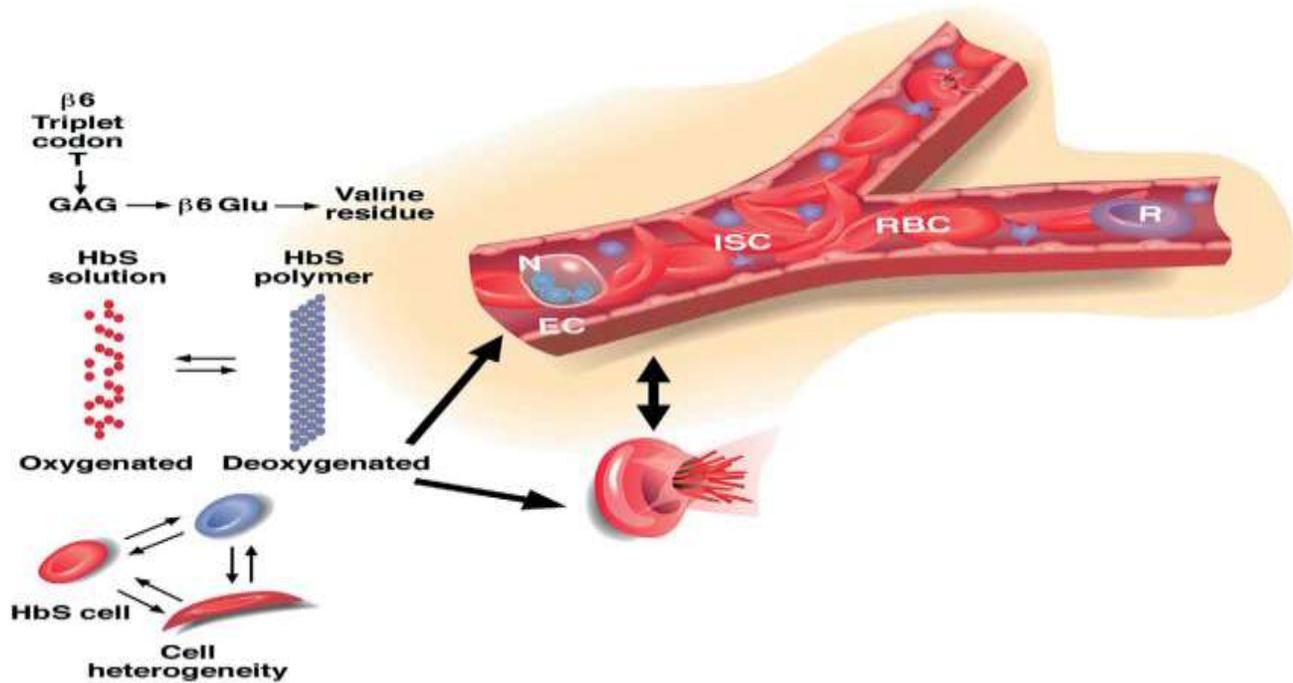


Figure 6: Altération membranaire du globule rouge drépanocytaire [70].



3.8. Progrès thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la drépanocytose, essentiellement permise par la création de souris transgéniques, apporte des perspectives thérapeutiques nouvelles. Pour l'instant, les thérapeutiques ayant effectivement bouleversé le pronostic de la maladie sont la greffe de moelle allogénique, dont les indications sont restreintes en raison de ses risques et du manque de donneurs HLA-identiques, l'hydroxyurée, dont les effets à long terme sont encore à investiguer, la transfusion sanguine mensuelle mais aussi des outils plus simples à mettre en œuvre, tels que le dépistage néonatal, l'éducation des parents dans la prise en charge des enfants drépanocytaires, la thérapie médicamenteuse par la pénicillinothérapie préventive et les vaccins. En Afrique subsaharienne, la pénicilline, les vaccins, l'hydroxyurée devraient être accessibles sans réserve à tous. Et dans ces pays il est important que des groupes d'influence scientifiques dans la prise en charge de la drépanocytose et des associations de patients du Nord et du Sud s'associent pour faire une prise de conscience aux gouvernements de l'urgence de mettre en œuvre ces stratégies accessibles dans le contexte africain [71].

3.8.1. La transfusion sanguine

Elle a pour but, dans la drépanocytose, soit de corriger une aggravation aiguë de l'anémie chronique, soit, après ou en prévention d'un accident vasculaire, d'apporter des hématies déformables aptes à se faufiler dans les vaisseaux obstrués par les hématies falciformées. Elle peut donc être effectuée de façon ponctuelle dans les situations d'urgence vitale (anémie aiguë par séquestration splénique chez l'enfant, érythroblastopénie liée à une infection par parvovirus B19, déglobulisation brutale lors d'une infection ou d'une crise douloureuse, défaillance viscérale anoxique brutale). Ce type de transfusion est réalisable dans les services hospitaliers d'Afrique sub-saharienne, dans les conditions de sécurité



virale maintenant correcte en ce qui concerne les virus HIV, mais souvent insuffisante en ce qui concerne les virus des hépatites B, C et surtout le *Plasmodium falciparum*. La sécurité immunologique est plus rarement suffisante, certains services ne pouvant pas effectuer d'enquête immuno-hématologique. Le problème reste l'accès aux soins, comme l'indique Koko et *al.*, dans son étude sur les causes de décès chez les enfants drépanocytaires à Libreville publiée en 1998 : 11 enfants sur les 23 décès étaient morts d'anémie, essentiellement du fait d'un retard de prise en charge, la consultation hospitalière n'étant effectuée qu'en dernier recours [71]. Il était important de noter dans cette étude qu'en outre les complications infectieuses post-transfusionnelles (hépatites essentiellement) avaient occasionné 21,7% des décès. Ces chiffres ont toutefois une dizaine d'années maintenant, et il serait important de les réévaluer. En République Démocratique du Congo, 80% des sujets drépanocytaires sont transfusés avec du sang entier et le besoin annuel sanguin est estimé à 0,4 unité/patient/an. Plus de 60% des patients homozygotes SS ont été transfusés au moins une fois avant l'âge de 18 ans, et respectivement 17% et 45% pour les doubles hétérozygotes SC et les S/ β -thalassémiques [72]. Les indications transfusionnelles ont été largement modifiées ces dernières années, mais tout patient drépanocytaire peut nécessiter un jour une transfusion et doit avoir des documents immuno-hématologiques appropriés et mis à jour. La transfusion a trois modes d'application : la transfusion sanguine simple, l'échange transfusionnel ponctuel, l'échange transfusionnel chronique.

3.8.1.1. Transfusion sanguine simple

Le taux moyen d'hémoglobine des patients drépanocytaires homozygotes est de 8 ± 1 g/dl. Les réticulocytes sont supérieurs à $200\ 000/\text{mm}^3$. Cette valeur permet une croissance et une activité normales. A l'état basal, les variations individuelles du taux d'Hb sont assez faibles, et chaque patient est caractérisé par une certaine valeur de son Hb. On a montré que les personnes ayant les taux les plus hauts d'Hb ont plus de crises douloureuses, alors



qu'en revanche, le risque d'accident vasculaire cérébral et la mortalité sont plus élevés chez celles ayant à l'état basal pendant la deuxième année de vie une Hb inférieure à 7g/dl. En conséquence, il a été proposé par beaucoup d'équipes de recherche de diminuer le taux d'Hb par des saignés chez les patients souffrant de fréquentes crises douloureuses ayant plus de 12 g/dl, essentiellement des patients SC et ont discuté l'utilisation de l'hydroxyurée, qui majore en moyenne d'un g/dl le taux d'Hb, chez les patients souffrant d'une anémie profonde.

3.8.1.2. Echange transfusionnel ponctuel

Il s'agit d'un acte transfusionnel associant une saignée et une transfusion, dont l'objectif est de diminuer le taux d'HbS tout en n'augmentant pas, ou peu, l'hématocrite. On sait, en effet que la viscosité sanguine, déjà supérieure à la normale chez les drépanocytaires, s'élève proportionnellement à l'hématocrite. La distribution d'oxygène aux tissus diminue quand l'hématocrite dépasse 40% [73]. L'échange transfusionnel est parfois prescrit en urgence, pour enrayer l'extension d'un processus occlusif, ou de façon programmée ; pour préparer un patient à un acte chirurgical. Il a été observé en effet des accidents vaso-occlusives, voire des accidents vasculaires cérébraux (AVC) secondaires à une augmentation post fonctionnelle franche du taux d'Hb au-dessus de sa valeur habituelle [74]. Certaines indications d'échange transfusionnel au cours de complications font l'objet de consensus, sans toutefois que ce schéma thérapeutique n'ait fait l'objet d'études randomisées. Une détérioration viscérale brutale implique aussi la réalisation d'un échange transfusionnel. Certains patients présentent un tableau de défaillance poly-viscérale, où l'évolution fatale ne peut être enrayerée que par un échange transfusionnel [75]. D'autres situations font aussi souvent discuter un échange transfusionnel [76].



3.8.1.3. Echange transfusionnel chronique

L'objectif de cette thérapie chez le drépanocytaire est de réduire le pourcentage d'HbS en dessous d'un certain seuil, afin d'assurer une proportion suffisante d'hématies ayant une déformabilité normale, aptes à circuler dans les vaisseaux remaniés. En effet, les données s'accumulent pour montrer que la physiopathologie de la drépanocytose n'est pas restreinte à la polymérisation intra-érythrocytaire de la désoxyHbS mais associe également une atteinte vasculaire complexe [77]. Ainsi, les anomalies de l'endothélium vasculaire contribuent à l'adhésion cellulaire excessive des globules rouges et blancs drépanocytaires et au défaut de réactivité vasculaire [78]. Les examens histopathologiques montrent une hyperplasie de l'intima, des zones plus ou moins diffuses de sténose voire d'occlusion. La vasculopathie peut atteindre aussi bien les microvaisseaux que les gros troncs vasculaires, ce phénomène ayant été particulièrement bien démontré au niveau du cerveau [79]. La meilleure compréhension de la physiopathologie ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses telles que l'utilisation de NO ou de ses précurseurs par exemple, mais pour l'instant deux voies seulement s'offrent pour tenter de réduire les symptômes d'un patient présentant une vasculopathie : la transfusion sanguine chronique, thérapeutique palliative amenant des globules rouges normaux dans les vaisseaux pathologiques, ou l'hydroxyurée. Cette dernière jouerait sur les deux partenaires : elle améliore la déformabilité des globules rouges drépanocytaires et réduit les processus d'hyper-adhésion cellulaire à l'endothélium vasculaire. Cependant, les bénéfices induits semblent insuffisants dans les situations évoluées, telles que les occlusions vasculaires cérébrales, ce qui ferait plutôt réserver l'hydroxyurée aux vasculopathies débutantes. Les indications des échanges transfusionnels chroniques sont la prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC), les suites d'un AVC et le cas particulier de la grossesse. Les indications des transfusions chroniques chez les patients souffrant de crises



douloureuses et/ou de STA répétés sont maintenant limitées à la fraction de ceux ne répondant pas ou ne souhaitant pas être traités par l'hydroxyurée.

3.8.1.4. Cas particulier de la femme enceinte

La grossesse est une situation à risque, tant pour le bébé que pour la mère drépanocytaire. Un consensus existe sur l'intérêt de la transfusion systématique à partir de la 22^e semaine d'aménorrhée, voire dès la fin du premier trimestre chez les patientes ayant les antécédents les plus sévères; en revanche, la ligne de conduite est moins claire chez les patientes peu ou pas symptomatiques [80, 81].

3.8.2. Complications de la transfusion

Cette thérapie aussi importante dans la prise en charge du syndrome drépanocytaire majeur n'est pas aussi sans conséquence. Quatre types de complications sont à considérer chez les patients polytransfusés. La surcharge en fer est jusqu'à présent la conséquence la plus inéluctable ; l'allo-immunisation anti-érythrocytaire est particulièrement à redouter chez les patients drépanocytaires du fait de leur fréquente disparité de groupes sanguins avec les donneurs de sang. Les infections post-transfusionnelles sont particulièrement graves pour le pronostic des malades polytransfusés. Enfin, les voies d'abord peuvent être difficiles à ponctionner chez des patients poly-prélevés, et des dispositifs intraveineux peuvent être sources d'iatrogénie surajoutée.

Chez les patients drépanocytaires nécessitant des transfusions répétées, on préfère pour prévenir la surcharge en fer réaliser des échanges transfusionnels plutôt que des transfusions simples. En cas d'apports transfusionnels manuels, la surcharge en fer est de ce fait retardée, mais elle est en règle générale quand même observée après plusieurs mois d'échanges transfusionnels. La pratique de l'érythraphère aussi pratiquée au Mali au CRLD, échange transfusionnel à l'aide d'une machine séparative de cellules paraît



éviter cet inconvénient grave [82], mais requiert deux accès veineux de gros calibre, ou à défaut, la création d'une fistule artérioveineuse.

3.8.2.1. L'allo-immunisation

Il a été rapporté une prévalence d'allo-immunisation anti-érythrocytaire plus élevée chez les patients polytransfusés pour une drépanocytose que pour une autre pathologie, ce qu'on explique par la disparité d'expression des antigènes de groupe sanguin à la surface des hématies des donneurs de sang, majoritairement caucasiens, et des receveurs, majoritairement afro-antillais [83]. On doit d'autre part considérer la possibilité de phénotypes érythrocytaires rares chez ces patients [84]. Au Mali dans une étude réalisée au CRLD de Bamako, en 2013 les auteurs rapportent une allo-immunisation anti-érythrocytaire de 4,4%, les anticorps observés étaient de type anti-D, anti-C et anti-c (273). Les études réalisées en Afrique sur la fréquence des RAI positives sont de 6,1% en Ouganda, 4% en Côte d'Ivoire [85, 86]. Par contre les études conduites aux USA et au Koweït respectivement en 2010 et 2009 rapportent une fréquence de RAI positive de 41% et 65% [87, 88].

Avant tout programme transfusionnel chez le drépanocytaire, une stratégie préventive de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire doit donc être mise en place, le phénotype étendu (Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lewis) et la réalisation systématique avant toute transfusion d'une épreuve directe de compatibilité des produits sanguins au lit du malade. Dans le traitement des allo-immunisés des améliorations sous corticoïdes ou des immunoglobulines ont été rapportées [89, 90].

3.8.2.2. Les voies de transfusion

La multiplication des ponctions veineuses appauvrit parfois et considérablement le capital veineux des patients drépanocytaires. Cette complication est plus fréquente dans cette population d'étude. Le maintien du capital veineux passe d'abord par la restriction des



examens sanguins à ceux réellement indispensables, et par le choix de la voie orale pour l'hydratation et la prescription d'antalgiques chaque fois que possible. Les patients présentant une symptomatologie plus sévère notamment ceux soumis à des transfusions mensuelles, peuvent nécessiter un dispositif d'accès veineux. La création de fistules artérioveineuses permet la réalisation d'érythraphèrese [91], mais impose la surveillance régulière du débit de la fistule. Les chambres implantables sont souvent plus esthétiques que les fistules mais sembleraient se compliquer plus fréquemment chez les patients drépanocytaires d'infections et de thrombose que chez ceux atteints d'autres pathologies [92]. Ces chambres implantables d'autre part ont un débit trop faible pour réaliser une érythraphèrese.

3.9. Traitements

L'usage de la transfusion érythrocytaire a permis d'obtenir une augmentation de l'espérance de vie dans les syndromes drépanocytaires majeurs. Dans les alternatives à la transfusion, la greffe de la moelle, les dérivés du butyrate et les substituts du sang ont des indications très restreintes et protocolaires. Par contre l'utilisation de l'hydroxyurée émerge actuellement dans la prise en charge des complications drépanocytaires.

3.9.1. Hydroxyurée

L'observation que la sévérité de la maladie drépanocytaire était inversement corrélée au taux d'HbF a conduit à tenter de réactiver la synthèse de l'HbF, l'hydroxyurée paraissant la molécule réactivatrice de la synthèse de l'HbF la mieux tolérée. Elle constitue une stimulation pharmacologique de la production de l'hémoglobine fœtale, c'est une approche effective et en plein essor dans les affections drépanocytaires. L'HbF empêche la formation du polymère d'HbS en s'intercalant entre ses fibres et de ce fait a conduit à mener les premiers essais thérapeutiques chez les patients drépanocytaires. Dans une étude randomisée publiée en 1995 menée chez les adultes drépanocytaires souffrant de



formes sévères, les auteurs rapportent que l'hydroxyurée diminuait la fréquence des crises douloureuses, des syndromes thoraciques, et les besoins transfusionnels [93]. La pérennité des effets cliniques et biologiques a été montrée jusqu'à dix ans de traitement chez certains patients, enfants comme adultes [94, 95]. En fait, il s'est avéré que cette molécule agissait sur plusieurs mécanismes. En particulier l'effet le plus précoce de cette molécule est la diminution nette de l'adhésion des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium vasculaire après deux semaines de traitement. Elle réduit également l'expression de VLA-4 et du CD36 sur les réticulocytes [96], et l'adhésion *in vitro* des drépanocytes à la thrombospondine et à la laminine [97]. L'hydroxyurée agit aussi très probablement par la diminution du nombre, de l'activation et de l'adhésion à l'endothélium des polynucléaires neutrophiles [98]. En outre cette molécule induit la synthèse de NO par les cellules endothéliales [99]. La tolérance de la molécule à court et à moyen terme est bonne, le principal risque identifié à long terme étant celui d'une diminution de la fertilité chez les hommes. Le fait de faire plus de trois crises douloureuses par an, et/ou plus de deux syndromes thoraciques aigus, sont maintenant des indications bien établies de l'hydroxyurée, qui bénéficie d'une autorisation d'utilisation chez l'adulte drépanocytaire aux Etats-Unis, par contre en Europe elle est utilisée chez l'enfant et l'adulte [100].

3.9.2. Greffe de la moelle et thérapie génique

Pratiquée depuis une vingtaine d'années chez des patients drépanocytaires, à ce jour c'est le seul traitement curatif disponible. Il nécessite dans cette indication un donneur intrafamilial HLA-identique. En France, Bermaudin *et al*, en 2007 ont réalisé 87 greffes entre 1988 et 2004, principalement en raison d'une atteinte vasculaire cérébrale. Tous les patients avaient été greffés à partir d'une sœur ou d'un frère HLA-identique après conditionnement myélo-ablatif. Dans cette étude il a été démontré que les survies globales et sans maladie ont été respectivement de 93,1% et 86,1% [101]. L'utilisation de



sang de cordon ne s'est pas accompagnée de GVH de stade supérieur ou égal à 2, ce qui incite à organiser le recueil des cordons des fratries, au moins des formes graves. Aux Etats-Unis, Walters et al ont analysés 50 dossiers d'enfants greffés entre 1991 et 1999 et rapportent 3 décès (6%), 5 rejets de greffe (10%), 42 succès (84%) [18]. Les prises de greffe s'accompagnent d'une amélioration nette des crises vaso-occlusives, des syndromes thoraciques et de l'anémie. Certains jeunes patients récupèrent une fonction splénique [23]. Par contre, il existe un risque de convulsions post-greffe respectivement de 27% et 21% selon Bermaudin et Walters [23, 101]. Il est à noter que peu de patients ont un donneur de moelle, ce qui amène à souhaiter le développement d'autre thérapie dans cette population tel que la thérapie génique. Plusieurs approches sont développées [102]. La première est l'addition d'un gène thérapeutique, β ou γ , dans des cellules souches hématopoïétiques aboutissant à un taux d'expression suffisant, tissu-spécifique et stable. Les lentivirus, rendus non répliatifs, ont l'avantage d'intégrer des cellules quiescentes. Ils peuvent être enrichis de séquence insulatrice afin de tenter d'inhiber l'activation en cis de gènes avoisinants le site d'intégration. Des cellules CD34+ de cordon humain ont été transduites avec un lentivirus porteur d'un gène inhibant la polymérisation, β^{A-T87Q} . Les cellules transduites ont ensuite été transplantées chez des souris NOD/SCID irradiées. Près de la moitié des souris exprimaient le transgène II-24 semaines après leur transplantation [103]. Des essais ultérieurs ont inséré d'autres gènes de globine β et γ , et l'essai clinique est en cours à paris, incluant pour l'instant des patients thalassémiques. Plutôt que de tenter d'insérer un gène muté (RNA interférence), ou utiliser des cellules souches pluripotentes induites. Toutefois, le risque de leucémie induite reste encore préoccupant. De telles pratiques ne sont pas envisageables dans la plupart des pays d'Afrique Subsaharienne tant pour des raisons techniques que culturelles.



3.10. Impact paludisme sur drépanocytose

La première théorie, celle de " malaria hypothesis " ou du " polymorphisme équilibre " émise en 1949 par Haldane [104], reprise et argumentée en 1954 par Allison [105] plaide en faveur d'un avantage sélectif des sujets hétérozygotes AS vis à vis du paludisme.

L'incidence élevée de l'HbS dans certaines populations suggère que cette hémoglobinopathie confèrerait un avantage sélectif en faveur des individus qui en sont porteurs. Cet avantage s'exercerait comme une résistance accrue aux manifestations graves du *Plasmodium falciparum*. Les arguments positifs en faveur de cette hypothèse sont émis dans une revue récente [106].

Cependant l'ensemble de ces résultats pose des problèmes dans l'interprétation et la compréhension du mécanisme de protection car les travaux ayant permis de générer ces résultats n'ont pas été portés sur des sujets physiologiquement comparables. L'analyse de la littérature consacrée à la question permet de constater que l'effet protecteur de l'HbS contre le paludisme n'est pas constamment retrouvé par toutes les études [107]. Cette contradiction soulève des questions quant à la physiopathologie du paludisme grave et compliqué chez les sujets porteurs de l'HbS. L'hypothèse pouvant expliquer cette contradiction est : le polymorphisme génétique variable d'une population à une autre (facteurs génétiques ou comportementaux propres à l'individu). Les études cas témoins ont montré une protection forte des sujets de l'ethnie Dogon porteurs du gène de l'HbC, mais pas évidente avec l'HbS sur un échantillon faible [108].



METHODOLOGIE



4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude :

Le CNRD a servi de cadre pour notre étude. Il s'agit d'un établissement public à caractère scientifique et technique, placé sous la tutelle technique du Ministère de la Santé Publique (MSP) spécialisé dans la prise en charge des patients drépanocytaires. Cette présente étude a été motivé par le fait que la prise en charge de l'infection palustre chez le patient drépanocytaire qu'il soit transfusé ou pas se fait au niveau du centre selon l'apparition des symptômes évocateurs du paludisme.

Description du CNRD de Niamey :

Le Centre National de Référence de la Drépanocytose (CNRD) est situé à Niamey, la capitale du Niger.

Située au quartier TERMINUS (Commune 3) en plein cœur de Niamey la capitale, le CNRD a été créé par Décision N° 011/PRN du 12 août 2009, grâce à une convention de partenariat et de financement 2007-2008 entre le Ministère de la Santé Publique du Niger, la principauté de Monaco, l'AMADE Mondiale et l'Association de lutte contre la drépanocytose au Niger (ALDN) [109].

Ses organes délibérants sont constitués par un Conseil d'Administration et un Conseil Scientifique et ses organes exécutifs par un PCA et un DG.

Le CNRD est un centre de référence à vocation nationale, régionale et internationale qui a pour mission de :

- Réaliser la prise en charge médicale pluridisciplinaire intégrée et psychosociale des drépanocytaires ;
- Former et recycler les professionnels de santé en matière de prise en charge de la drépanocytaires ;



- Faire la prévention par l'information, la sensibilisation sur la maladie, le conseil génétique et le dépistage néonatal du trait drépanocytaire ;
- Apporter une expertise dans le domaine de la lutte contre la drépanocytose ;
- Promouvoir le partenariat entre professionnels de la santé, parents, patients, groupes d'intérêts communautaires pertinents et médias [109].

Le Centre s'inscrit dans un programme de prise en charge de la population drépanocytaire inscrite dans un programme de suivi médical régulier.

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale de type prospective qui s'est déroulée de mars 2020 à juin 2021. La collecte des données a eu lieu pendant la saison de forte transmission palustre de juin 2020 à novembre 2020.

4.3. Population d'étude

Notre étude a concerné :

- les poches de sang qui ont été utilisées pour la transfusion sanguine ;
- les patients drépanocytaires venus au CNRD avec un état clinique qui a nécessité une transfusion sanguine ;
- les patients drépanocytaires inscrits dans un programme transfusionnel durant notre période d'étude.

4.4. Critères d'inclusion et de non inclusion

4.4.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- tout patient drépanocytaire suivi au CNRD et inscrit dans un programme transfusionnelle ;
- tout patient hospitalisé nécessitant une TS ayant bénéficié d'une goutte épaisse pré et post transfusionnel ;



- toute poches de sang pour lesquelles nous avons réalisé une GE à la recherche systématique du *Plasmodium* avant la transfusion.

Tous patient drépanocytaire transfusé ayant accepté de participer à l'étude.

4.4.2. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude :

- les patients n'ayant pas accepté de participer à l'étude ;
- les patients non-inscrits dans un programme de transfusionnel ;
- les patients transfusés à notre absence ;
- les patients dont l'hospitalisation n'a pas nécessité une TS ;
- les patients transfusés n'ayant pas bénéficié d'une GE.

4.5. Taille de l'échantillon

Notre étude a concerné 155 drépanocytaires ayant bénéficié d'une goutte épaisse en pré et post transfusion. Toutes les poches de sang transfusées ayant fait l'objet de la recherche du *Plasmodium* par la microscopie.

4.6. Schéma de l'étude

A l'inclusion, une histoire médicale a été effectuée sur chaque patient. Cette histoire médicale a permis de collecter des informations sur des fiches de collecte des données préétablies. Cela visait l'aspect sociodémographique et biologique.

Un prélèvement de sang veineux d'environ 5ml a été effectué chez chaque patient inclus dans l'étude avant et après la transfusion. Ce prélèvement a permis de faire la goutte épaisse et la NFS en pré et post transfusionnel selon le prélèvement.

Toutes les poches de sang utilisées pour transfuser nos patients enrôlés, ont bénéficié d'une recherche systématique du *Plasmodium* avant la transfusion.



Est considéré comme présentant un paludisme pré-transfusionnel, tout patient GE positive avant la transfusion.

Est considéré comme présentant un risque infectieux au *Plasmodium* pour le patient, toute poche de sang GE positive transfusée.

Est considéré comme présentant un paludisme post-transfusionnel, tout patient GE positive 72h après la transfusion.

Est considéré comme patient présentant un paludisme associé à la transfusion sanguine ; tout patient GE négative avant la transfusion sanguine ayant bénéficié d'une poche de sang infestée au *Plasmodium* dont la GE post transfusionnelle (72H après la transfusion sanguine) se révèle positive.

Mesures thérapeutique : un traitement systématique à base de CTA a été effectué chez tous les patients GE positive avant la transfusion sanguine et chez tous les patients ayant bénéficié de la transfusion d'une poche de sang infecté au *Plasmodium*.

4.7. Variables étudiées

Variables sociodémographiques : Les variables sociodémographiques étaient l'âge, le sexe et la résidence.

Variable clinique : le motif de consultation.

Variables biologiques : Les variables biologiques mesurées étaient le taux d'hémoglobine, le nombre de globules blancs, le nombre de globules rouges, le nombre de plaquettes, le volume globulaire moyen, le groupe sanguin ABO/Rh, la goutte épaisse et le phénotype hémoglobinique.

4.8. Collecte et analyse des données

La collecte des données a été réalisée à partir d'une fiche d'enquête préétablie sur laquelle toutes les informations nécessaires ont été portées. Microsoft Word 2016 a servi pour la saisie du document.



Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 25.0. Nous avons procédé au calcul de fréquence pour les variables sociodémographiques. Pour les variables biologiques numériques nous avons calculé la moyenne et l'écart type. La comparaison des moyennes a été faite par le test de student. Le test de khi carré a été utilisé pour comparer les proportions. On a procédé à un regroupement des phénotypes SC et S β^+ thalassémie pour équilibrer les effectifs pour une puissance statistique conséquente. Le seuil de signification des différences observées a été fixé à une probabilité $P \leq 0,05$.

4.9. Méthodes de mesures des variables biologiques [110, 111]

4.9.1. La numération formule sanguine (NFS)

Cet examen biologique a été réalisé au laboratoire du CNRD de Niamey à l'aide d'un automate de marque ABX micros 60, 18 paramètres (voir annexe).

4.9.2. La goutte épaisse

- **Principes :**

La goutte épaisse est un étalement épais de sang dont une technique de micro-concentration sur lame. L'étalement est circonscrit dans un cercle d'un centimètre de diamètre sur une lame porte objet. Cet examen est réalisé pour le diagnostic du paludisme.

- **Prélèvement :**

Un prélèvement de sang veineux capillaire (bout du 3ème ou 4ème doigt) ou du sang veineux sur un tube avec EDTA est effectué. Le prélèvement ne doit pas être fait sur la face latérale d'un doigt œdémateux, cyanosé, traumatisé ou infecté.

- **Matériel et Réactif :**

Microscope binoculaire ; lames porte-objet dégraissées ; solution désinfectante (Alcool 700) ; gants ; blouse ; coton hydrophile sec ; vaccino style stérile ou seringue stérile et tube avec EDTA ; nécessaire de prélèvement ; marqueur indélébile ou crayon de papier ;



colorant de Giemsa dilué au 1/10 dans eau à pH=7,2 ; eau distillée ; méthanol ; comprimé tampon pH=7,2 ; chronomètre ; compteur ; boîte de alection des lames ; huile à immersion ; pH mètre ou papiers pH ; cuve à coloration ; séchoir ou plaque chauffante ; éprouvettes graduées.

- **Mode opératoire :**

Confection de la goutte épaisse :

- Bien installer le sujet à prélever en position confortable et le rassurer ;
- porter des gants et prendre une lame préalablement dégraissée ;
- porter le numéro d'identification du patient sur la lame porte-objet;
- nettoyer le doigt choisi d'abord avec un tampon imbibé d'alcool 700, puis avec un tampon sec pour enlever toute trace d'alcool ;
- piquer d'un coup sec et rapide, sur le côté du doigt avec un vaccinostyle stérile ; jeter le vaccinostyle dans le container pour objets piquants ;
- essuyer la première goutte de sang avec du coton sec ;
- presser le doigt pour faire sortir une grosse goutte de sang, environ 10 μ l ou prendre 10 μ l de sang veineux prélevé sur un tube EDTA et la déposer sur la lame ;
- faire garder le coton sec sur le point de piqûre pendant environ 3 minutes pour bien le sécher ;
- placer le coin d'une autre lame au centre de la goutte de sang et étendre légèrement la surface de la goutte par des mouvements circulaires appuyés de la lame jusqu'à épaissement uniforme ;
- assurer cette défibrination mécanique pendant 15 secondes au moins et étaler la goutte épaisse sur 1 cm de diamètre ;
- laisser sécher pendant environ deux heures la lame à plat, à l'abri de la poussière, de la chaleur et des insectes, à la température du laboratoire. Si ce temps de séchage n'est pas respecté, il y a risque de dévalement de la préparation lors de la coloration.



NB : Le temps de séchage peut être réduit si on utilise une plaque chauffante ou un séchoir. Si la coloration de la lame n'est pas immédiate, elle doit être conservée dans la boîte horizontale (type OMS), à l'abri des mouches et de la poussière.

Coloration de la goutte épaisse :

Après séchage de la goutte épaisse, colorer la lame. Couvrir la lame avec la solution de Giemsa diluée au 1/10 pendant 15 à 20 minutes ; Rincer la lame avec de l'eau tamponnée pH= 7,2 et laisser sécher.

- **Lecture de la lame (quantification leucocytaire) :**

La lecture de la goutte épaisse consiste à compter le nombre de trophozoïtes observés pour 300 leucocytes. Choisir le sens de la lecture (horizontal, vertical) avant de commencer et éviter de revenir sur les mêmes champs microscopiques. La lecture de la goutte épaisse est faite à l'aide d'un microscope optique binoculaire en immersion à l'objectif 100. La parasitémie est déterminée suivant la méthode quantitative leucocytaire. Les parasites sont comptés en même temps que les leucocytes sur la lame lorsque le nombre de 300 leucocytes est atteint, le compte est arrêté.

- **Résultat :**

$$7500 \times N$$

La parasitémie est obtenue par la formule suivante : $P = \frac{7500 \times N}{300}$

- **P** : parasitémie ;
- **N** : nombre de parasites comptés sur 300 leucocytes au microscope ;
- **300** est le nombre de leucocytes comptés ;
- **7500** est la moyenne de leucocyte par μl de sang chez l'adulte.

- **Interprétation des résultats :**

Une lame est jugée négative si aucun parasite n'a été identifié à la lecture de toute la goutte épaisse. La présence des formes sexuées (gamétocytes) est signalée



4.10.Aspects éthiques

Le consentement verbal de tous les patients a été obtenu avant l'inclusion dans l'étude. La confidentialité a été respectée. Toutes les poches de sang contenant l'hématozoaire *Plasmodium* avaient été signalées aux médecins dans la journée.



RESULTATS



5. RESULTATS

5.1. Résultats globaux

Au terme de notre étude, 155 patients drépanocytaires ont été enrôlés selon nos critères d'inclusion. Pour les patients étudiés, une goutte épaisse a été réalisée en pré et post transfusion thérapeutique.

Les poches de sang transfusées ont fait l'objet avant la transfusion sanguine de la recherche systématique de l'hématozoaire du *Plasmodium*.

Il ressort de ces résultats que 58,7% de nos patients étudiés avait une goutte épaisse positive avant la transfusion.

Parmi les poches de sang transfusées, 31% était infecté et *Plasmodium falciparum* était la seule espèce retrouvée.

Trois jours après la transfusion (72H); 29,7% avait une goutte épaisse positive en post transfusion. De ces 29,7% patients ayant la goutte épaisse positive en post transfusion, 15,5% avait une positivité de la goutte épaisse associée à la transfusion sanguine.



5.2. Résultats descriptifs

Tableau I : répartition des patients étudiés selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	71	45,8
Féminin	84	54,2
Total	155	100

Les sujets de sexe féminin étaient majoritaires soit **54,2%** avec un sex-ratio H/F de **0,84**.

Tableau II : répartition des patients étudiés selon la classe d'âge

Tranche d'âge (en année)	Effectif	Pourcentage (%)
[0 à 5]	49	31,6
[6 à 15]	55	35,5
[16 à 25]	29	18,7
[26 à 35]	14	9
[36 à 45]	7	4,5
[46 et plus]	1	0,6
Total	155	100

La tranche d'âge **6 à 15 ans** était la plus représentée avec **55 cas** soit **35,5%** des sujets étudiés.



Tableau III : répartition des patients étudiés selon la résidence (région)

Résidence	Effectif	Pourcentage (%)
Agadez	1	0,6
Dosso	6	3,9
Diffa	0	0
Tillabérie	8	5,2
Tahoua	1	0,6
Maradi	2	1,3
Niamey	137	88,4
Total	155	100

La majorité de nos patients étudiés provenait de la région de Niamey avec 137 cas soit une fréquence de **88,4%**.

Tableau IV : répartition des patients étudiés selon le motif de consultation

Motifs de la consultation	Effectif	Pourcentage (%)
CVO	20	12,9
Anémie	25	16,1
Anémie et Fièvre	71	45,8
CVO et Fièvre	39	25,2
Total	155	100

Le motif de consultation était dominé par l'anémie fébrile avec **45,8%** suivie de la **CVO fébrile**.



Tableau V : répartition des patients étudiés selon le phénotype hémoglobinique

Phénotype hémoglobinique	Effectif	Pourcentage (%)
SS	139	89,7
SC et S/β^+ thalassémie	16	10,3
Total	155	100

Les patients homozygotes **SS** étaient les plus représentés avec 139 cas soit une fréquence de **89,7%**.

Tableau VI : répartition des patients étudiés selon le groupe sanguin dans le système ABO

Groupe sanguine ABO	Effectif	Pourcentage (%)
A	33	21,3
B	37	23,9
AB	14	9,0
O	71	45,8
Total	155	100

Les patients du groupe sanguin **O** étaient les plus représentés avec une fréquence de **45,8%**. Le groupe sanguin **AB** était le moins représenté avec une fréquence de **9%**.



Tableau VII : répartition des patients étudiés selon le Rhésus

Rhésus	Effectif	Pourcentage (%)
Positif	129	83,2
Négatif	26	16,8
Total	155	100

L'analyse de ce tableau montre que le **rhésus positif** était le plus représenté avec une fréquence de **83,2%** des cas.

Tableau VIII : fréquence du paludisme pré-transfusionnel dans notre population d'étude.

GE avant la transfusion	Effectif	Pourcentage (%)
Positive	91	58,7
Négative	64	41,3
Total	155	100

La fréquence du paludisme pré-transfusionnel était de **58,7%** des cas de notre population d'étude.



Tableau IX : fréquence de l'infection palustre dans les poches de sang transfusées aux patients drépanocytaires

GE de la poche à transfusé	Effectif	Pourcentage (%)
Positive	48	31
Négative	107	69
Total	155	100

La fréquence de l'infection palustre dans les poches de sang transfusées était de **31%** des cas des poches utilisées

Tableau X : fréquence du paludisme post-transfusionnel chez les patients drépanocytaires de notre étude.

GE après la transfusion	Effectif	Pourcentage (%)
Positive	46	29,7
Négative	109	70,3
Total	155	100

La fréquence de l'infection palustre était de **29,7%** des cas de notre population d'étude après la transfusion sanguine.



Tableau XI : fréquence de la positivité après la TS de la GE chez les patients ayant reçu les poches de sang infectées par le *Plasmodium falciparum*.

GE	Effectif	Pourcentage
Positive	46	95,83
Négative	2	4,17
Total	48	100

Nous notons dans ce tableau 46 cas de positivité de la GE chez les patients ayant bénéficié de poches de sang infectées. Parmi les 46 patients avec une GE positive après transfusion, 22 étaient déjà infectés par *Plasmodium falciparum* avant la transfusion. Cependant 2 patients ayant une GE négative après la TS avaient reçu des poches de sang infectées par *Plasmodium falciparum*.



5.3. Résultats analytiques :

Tableau XII : fréquence de l'infection palustre avant la TS dans la population étudiée selon le phénotype hémoglobinique

Phénotype hémoglobinique	GE		Total
	Positive	Négative	
SS	84	55	139
SC et S β^+ thalassémie	7	9	16
Total	91	64	155

Khi carré corrigé de Yates = 1,03 ; P = 0,3.

L'infection palustre était plus fréquente chez les sujets du phénotype homozygote **SS** avant la TS avec une fréquence soit **60,43%**. Cette différence n'était pas statistiquement significative.



Tableau XIII : fréquence de l'infection palustre après la TS dans la population étudiée selon le phénotype hémoglobinique

Phénotype hémoglobinique	GE		Total
	Positive	Négative	
SS	34	105	139
SC et S/ β + thalassémie	12	4	16
Total	46	109	155

Khi carré corrigé de Yates = 15,22 ; $p = 9.10^{-5}$.

Les phénotypes double hétérozygote **SC** et **S/ β + thalassémie** étaient les plus touchés par l'infection palustre après la TS avec une fréquence de **75%**. Cette différence était statistiquement significative.



Tableau XIV : comparaison des paramètres de l'hémogramme selon le phénotype hémoglobinique avant la transfusion

Paramètres	S/β ⁺ thalassémie			SS			SC		
	m ± 1DS	P	m ± 1DS	m ± 1DS	P1	m ± 1DS	m ± 1DS	P2	m ± 1DS
Taux d'Hb (g/dL)	4,50±1,39	0,65	4,81±1,11	4,50±1,39	0,76	4,65±0,97	4,65±0,97	0,59	4,81±1,11
GB (10 ⁹ /L)	25,67±11,70	0,93	24,85±15,72	25,67±11,70	0,52	31,22±17,11	31,22±17,11	0,22	24,85±15,72
VGM (fL)	80,63±14,67	0,68	77,44±12,92	80,63±14,67	0,83	82,29±15,69	82,29±15,69	0,55	77,44±12,92
PLT (10 ³ /μL)	514,75±406,67	0,19	337±146,20	514,75±406,67	0,04	332,79±167,19	332,79±167,19	0,96	337±146,20

P : comparaison des moyennes de certains paramètres de l'hémogramme des patients S/β⁺ thalassémie à ceux des patients SC ;

P1 : comparaison des moyennes de certains paramètres de l'hémogramme des patients S/β⁺ thalassémie à ceux des patients SS ;

P2 : comparaison des moyennes de certains paramètres de l'hémogramme des patients SC à ceux des patients SS.

m ± 1DS : moyenne plus ou moins une déviation standard.

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les 3 phénotypes drépanocytaires Sβ⁺ thalassémie, SC et SS en ce qui concerne la valeur moyenne du taux d'Hb, la valeur moyenne des GB et celle des VGM. Cependant, le taux moyen de plaquettes était plus élevé chez les patients Sβ⁺ thalassémie (p = 0,04).



Tableau XV : fréquence de l'infection palustre avant la TS dans la population étudiée selon le motif de consultation

Motif de la Consultation	GE		Total
	Positive	Négative	
CVO	10	10	20
Anémie	11	14	25
Anémie et Fièvre	47	24	71
CVO et Fièvre	23	16	39
Total	91	64	155

Khi carré de Yates = 4,5 ; P = 0,21.

L'**anémie fébrile** était le motif de consultation le plus fréquent chez nos patients ayant une goutte épaisse positive avant la transfusion sanguine, soit **51,65 %**. Cette différence n'était pas statistiquement significative.





DISCUSSION



6. DISCUSSION

6.1. Données sociodémographiques

Au cours de cette étude, nous avons enrôlé 155 patients drépanocytaires suivis au CNRD de Niamey au Niger dont 54,2% étaient de sexe féminin contre 45,8% de sexe masculin. Cette prédominance féminine peut s'expliquer par le fait que les femmes enceintes font l'objet d'un programme transfusionnel régulier au cours de leur suivi médical. Ce résultat est similaire à ceux rapportés par Guindo en 2013 et Doumbia en 2008 qui ont retrouvé une prédominance féminine respectivement de l'ordre de 60,4% et 60,0% au Mali [112, 113]. En revanche nos valeurs sont inférieures à celles rapportées par Garba et *al* qui ont rapporté une prédominance masculine de 51,0% en 2005 dans une étude réalisée au CHU du Point-G à Bamako [114].

La classe d'âge modale de notre étude était de 6 à 15 ans. Ce résultat est similaire à celui de Sangaré et *al* qui ont rapporté une classe modale de 6 à 10 ans [115]. Ce constat peut être dû au fait que cette tranche d'âge correspond à celle où la valeur de d'HbF a subi une diminution conséquente et le taux d'HbS augmente significativement. Elle se caractérise le plus souvent, par la survenue fréquente des crises et des infections.

Quatre vingt-huit virgule quatre pourcent (88,4%) des patients de notre étude venaient de Niamey. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le Centre National de Référence de la Drépanocytose (CNRD), où a lieu notre étude se trouve à Niamey. La même observation a été faite par Guindo dans une étude réalisée à Bamako en 2013 au Mali [112].

6.2. Données biologiques

Les patients drépanocytaires homozygotes SS étaient les plus retrouvés dans notre population d'étude. Ce constat était rapporté par des études précédentes. Guiguemde et *al* au Burkina Faso ; Guindo au Mali et Kinde et *al* au Bénin respectivement en 1995 [117],



en 2013 [112] et en 2010 [118]. Cela pourrait s'expliquer d'une part, par le fait que le phénotype homozygote SS est le plus répandu des SDM et d'autre part ces malades font plus de crises avec plus de besoin transfusionnel [119].

La recherche du *Plasmodium* a consisté à réaliser à la fois une goutte épaisse sur les poches de sang transfusées et chez les patients en pré et post-transfusion.

Pour les poches de sang la réalisation de la goutte épaisse avant la transfusion a révélé que 31% de nos poches contenait l'hématozoaire du paludisme. Nos résultats sont similaires à ceux rapportés à Cotonou par Kinde et *al* en 2010 qui ont trouvé une fréquence de 33,5 % chez des donneurs de sang [118]. Dans une étude réalisée à Bobo-Dioulasso, Guiguemde et *al* ont rapporté une fréquence de positivité de la GE de 50,7% chez les donneurs de sang [117]. Certains auteurs ont trouvé des valeurs inférieures aux nôtres avec 6,5% et 6,2%, ces valeurs ont été respectivement rapportées par Noubouossie et *al* en 2007 à Yaoundé [120] et Guindo en 2013 à Bamako au Mali [112]. Ces études confirment qu'il y a un risque de transmission du *Plasmodium* par la transfusion sanguine.

La fréquence de l'infection palustre dans notre étude était de 58,7%. Notre résultat différent de celui rapporté par Guindo qui a trouvé une fréquence de l'ordre de 14,4% dans une population drépanocytaire suivie régulièrement au Mali [112]. Cette différence observée bien que toutes les études aient été réalisées sur des populations drépanocytaires vivant dans la même zone géographique pourrait s'expliquer par le fait que l'étude de Guindo a été réalisée pendant une période de faible transmission palustre contrairement à la nôtre. La recherche du paludisme par la goutte épaisse post transfusionnelle, nous a donné 46 patients avec une GE positive dont une fréquence de 29,7%. Une étude réalisée au Mali a révélé trois cas de paludisme post-transfusionnel sur les 111 patients étudiés soit 2,7% des cas [112]. Cet écart dans la fréquence de l'infection palustre entre les études pourrait être lié aux différences observées dans les différentes périodes d'études. Parmi les 46 patients avec une GE positive après transfusion, 22 étaient déjà infectés par *Plasmodium falciparum* avant la transfusion. Cependant 2 patients ayant reçu des poches de sang infectées par *Plasmodium falciparum* étaient goutte épaisse négative après la transfusion sanguine.



L'étude analytique nous n'a montré qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les phénotypes hémoglobiniques et les résultats de la goutte épaisse avant la transfusion sanguine mais aussi entre les motifs de consultation et les résultats de la goutte épaisse avant la transfusion sanguine. Cependant, nous avons constaté une différence statistiquement significative entre les phénotypes hémoglobiniques et les résultats de la goutte épaisse après la transfusion sanguine avec $p=9.10^{-5}$.

Le groupe sanguin O et le rhésus positif étaient les plus retrouvés dans notre étude. Cela peut s'expliquer du fait que c'est le groupe majoritaire retrouvé dans la population Africaine. Notre étude confirme les données de celle réalisée par Diarra en 2007 qui a retrouvé cette fréquence élevée du groupe sanguin O avec le rhésus positif respectivement 37% et 99% au Mali [116].

6.3. Données cliniques

Notre étude a montré que 45,8% des patients avait une anémie fébrile avant la transfusion. Ce qui laisse à croire que, la plupart des patients drépanocytaires ne font pas de suivi médical régulier et viennent pour la consultation lorsque leur état de santé se dégrade. Cependant les CVO avec fièvre représentaient 25,2% des motifs de consultation de notre population d'étude. Nos résultats sont superposables à ceux rapportés par Guindo en 2013 à Bamako qui a retrouvé respectivement 50,7% et 37,5% des patients étudiés avec une CVO fébrile et une anémie fébrile [112].



CONCLUSION



CONCLUSION

Cette étude nous a permis, d'Evaluer le risque infectieux au *Plasmodium* associé à la transfusion sanguine chez les drépanocytaires à Niamey au Niger.

Cependant, au terme de notre étude 155 patients drépanocytaires ont été enrôlé selon nos critères d'inclusions. Pour les patients étudiés, une goutte épaisse a été réalisée en pré et post transfusion thérapeutique.

Les poches de sang transfusées ont fait l'objet avant la transfusion sanguine de la recherche systématique de l'hématozoaire du *Plasmodium*. Il ressort de ces résultats que 58,7% de nos patients étudiés avait une goutte épaisse positive avant la transfusion.

Parmi les poches de sang transfusées, 31% était infecté et *Plasmodium falciparum* était la seule espèce retrouvée.

Trois jours après la transfusion (72H); 29,7% avait une épaisse positive en post transfusion. De ces 29,7% patients ayant la goutte épaisse positive en post transfusion, 15,5% avait une goutte épaisse associée à la transfusion sanguine.

Cela nous montre que le risque infectieux au *Plasmodium* associé à la transfusion sanguine est une réalité donc des mesures préventives doivent être prise à tous les niveaux (de la CNTS aux centres d'exécution de la transfusion sanguine) pour minimiser ce risque voire même mettre fin, surtout chez les drépanocytaires aux statuts immunitaire fragile.



RECOMMANDATIONS



RECOMMANDATIONS

Au Ministère de la santé :

Réaménager et équiper le laboratoire de CNRD de Niamey d'un plateau technique pour la réalisation de tous les examens possibles chez le drépanocytaire ;

Mettre un plateau technique fiable à la disposition du CNTS leur permettant de faire tous les examens préliminaires aux sangs des donneurs qu'ils reçoivent ;

Effectuer des visites techniques périodique au CNTS ;

Augmenter et améliorer la distribution gratuite de moustiquaires imprégnées d'insecticides en milieu urbain et rural ;

Renforcer la sensibilisation des populations sur les mesures de préventions contre le paludisme en s'intéressant aussi aux groupes à risque comme les drépanocytaires.

Adopter une politique permettant d'inciter la population à donner du sang de façon suffisante et régulière.

AU CNTS :

Introduire la goutte épaisse dans le protocole de sécurité transfusionnelle ;

Effectuer une goutte épaisse de contrôle avant la livraison des poches de sang.

AU CNRD :

Introduire la goutte épaisse systématique à chaque poche de sang avant la transfusion afin de pouvoir détecter précocement un risque infectieux au *Plasmodium falciparum* associé à la transfusion sanguine chez le drépanocytaire ;

Expliquer l'utilisation et l'intérêt des moustiquaires imprégnés d'insecticides à la population drépanocytaire.

Aux drépanocytaires :



S'inscrire dans le programme de suivi pour pouvoir prévenir les crises et d'autres besoins sanitaires ;

Dormir sous moustiquaires imprégnées d'insecticides ;

Respecter strictement les instructions des médecins.

A la population :

Se protéger contre le paludisme en appliquant les mesures édictées par les autorités sanitaires ;

Faires des dons de sang régulièrement au CNTS dans le but de sauver les vies humaines.



REFERENCES



REFERENCES :

- [1] Kafanddo E, N'diaye A, Alson O, Diallo D, Adehossi E, Diagne I et al. Guide de prise en charge de la drépanocytose en Afrique. Méd exper [En ligne]. 2018 Juin [12/02/2021]; 1(1) : [64 pages]. Disponible à l'URL : <https://cooperation-monaco.gov.mc/>
- [2] Catonné Y, Mukiqi MM, Rouvillain JL, Ribeyre D. Manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose. Maît Orthop. 2004 ; 32(135) : 5-8
- [3] Moctar R, Tawayé I, Soumana A, Abari A, Ganda Y, Soumana O et al. Guide de prise en charge de la drépanocytose au Niger. [En ligne]. [12/02/2021]; 1(1); [67 pages]. Disponible à l'URL : <https://reseaudrepano.com>
- [4] OMS Bureau de la représentation du Niger. Niger annual 2019. [En ligne]. 2019 [12/02/2021]; 1(1); [56 pages]. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/niger-annuel-2019>
- [5] Chenivresse X ; Ridoux V ; Tissier M. Le contrôle de la qualité des produits de thérapie génique. Sociét de la rev méd scienc [En ligne]. 2003 Avril [22/09/2020] ; 19(4) : [9 pages]. Disponible à <https://id.erudit.org/iderudit/006502ar>
- [6] Montalembert M, Guilloud BM, Feingold J, Girot R. Epidemiological and clinical study of sickle cell disease in France, French Guiana and Algeria. Eur J Hématol. 1993; (51) : 136-40.
- [7] Douamba S, Nagalo K, Tamini L, Traoré I, Madibè L, FlaKouéta et al. Syndromes drépanocytaires majeurs et infections associées chez l'enfant au Burkina Faso. Pan Afr Med J [En ligne]. 2017 Janvier [01/01/2020] ; 1(1) ; [1 page]. Disponible à l'URL : <https://www.ncbi.nih.gov/pmc/articles/PMMC5398225/>
- [8] Woolsey G. Tansfusion for pernicious anemia: two cases. Ann. Surg.1911(53):131-54.
- [9] Renaudier P. Physiopathologie de la drépanocytose. Transfus Clin Biol. 2014 Nov; 21(4-5):178–81.



- [10] Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature*. 1956 Oct 13; 178(4537):792–4.
- [11] Galactéros F. Drépanocytose. Orphanet. 2000.
- [12] Griffiths A, Miller J, Suzuki D, Lewontin R, Gelbart M. Introduction to genetic analysis. New York, W.H. Freeman; Seventh Edition. 2000.
- [13] Tghernia G. La longue histoire de la drépanocytose. 2004;54:1618–21.
- [14] Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med*. 2001 Jun; 74(3):179–84.
- [15] Pauling L, Itano HA. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science*. 1949 Nov 25;110(2865):543–8.
- [16] Nzewi E. Malevolent oGbanje: recurrent reincarnation or sickle cell disease? *Soc Sci Med* 1982. 2001 May;52(9):1403–16.
- [17] Onwubalili JK. Sickle-cell anaemia: an explanation for the ancient myth of reincarnation in Nigeria. *Lancet Lond Engl*. 1983 Aug 27;2(8348):503–5.
- [18] Labie D, Elion J. Génétique et physiopathologie de la drépanocytose in La drépanocytose (dir. Girot R., Bégué P., Galacteros F.). éditions John Libbey Eurotext. 2003;1–12.
- [19] Serjeant GR, Serjeant BE. Sickle cell disease. Oxford University Press New York; 2001.
- [20] Powars DR. Natural history of sickle cell disease--the first ten years. *Semin Hematol*. 1975 Jul;12(3):267–85.
- [21] Galacteros F. Physiopathological basis of sickle cell disease, management and current therapeutics. *Bull Société Pathol Exot* 1990. 2001 May;94(2):77–9.
- [22] Rochant H, Bernaudin F, Cornu G, Davies S, Fondu P, Galacteros F, et al. Place de la greffe de moelle osseuse dans le traitement de la drépanocytose. 1996;2(4):334–43.
- [23] Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim



report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood*. 2000 Mar 15;95(6):1918–24.

- [24] Pawliuk R. Correction of Sickle Cell Disease in Transgenic Mouse Models by Gene Therapy. *Science*. 2001 Dec 14;294(5550):2368–71.
- [25] Rivella S, Sadelain M. Therapeutic globin gene delivery using lentiviral vectors. *Curr Opin Mol Ther*. 2002 Oct;4(5):505–14.
- [26] Weatherall DJ. Genomics and Global Health: Time for a Reappraisal. *Science*. 2003 Oct 24;302(5645):597–9.
- [27] Serjeant GR, Serjeant BE. Management of sickle cell disease; lessons from the Jamaican Cohort Study. *Blood Rev*. 1993 Sep;7(3):137–45.
- [28] World Health organization. Guidelines for the control of Hemoglobin Disorders. Edited by model B Geneva: World Health organization Publications; WHO/HDP/HB/GL. 1994;94(1).
- [29] Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jun;12(6):457–68.
- [30] Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun*. 2010;1:104.
- [31] Labie D. The complex relations between haemoglobinopathies and malaria. *Med Sci MS*. 2010 Sep;26(8-9):685–7.
- [32] Streetly A, Clarke M, Downing M, Farrar L, Foo Y, Hall K, et al. Implementation of the newborn screening programme for sickle cell disease in England: results for 2003–2005. *J Med Screen*. 2008 Mar 1;15(1):9–13.
- [33] Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical



model-based map and population estimates. *Lancet Lond Engl.* 2013 Jan 12;381(9861):142–51.

- [34] Cavalli-Sforza L, Menozzi P, Piazza P. The history and geography of human genes. New Jersey, USA: Princeton University Press., 1994;1088.
- [35] Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008 Jun;86(6):480–7.
- [36] Lysenko A, Semashko I. Geography of malaria. A medico-geographic profile of an ancient disease in Russian. In: Lebedew AW, ed. *Itogi Nauki. Medicinskaja Geografi ja* Moscow, Russia: Academy of Science. 1968;25–146.
- [37] Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis.* 2004 Jun;4(6):327–36.
- [38] Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998 Jul 2; 339(1):5–11.
- [39] Girot R, Bégué P. Sickle cell disease in childhood in 2004. *Bull Acad Natl Med.* 2004; 188(3):491–505.
- [40] Bunn HF, Forget B. Hemoglobin : Molecular, Genetic and Clinical Aspects. The WB Saunders Co., Philadelphia.
- [41] Edelstein SJ, Telford JN, Crepeau RH. Structure of fibers of sickle cell hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973 Apr; 70(4):1104–7.
- [42] Sunshine HR, Hofrichter J, Eaton WA. Requirement for therapeutic inhibition of sickle haemoglobin gelation. *Nature.* 1978 Sep 21; 275(5677):238–40.
- [43] Adekile AD. Sickle cell disease in Kuwait. *Hemoglobin.* 2001 May; 25(2):219–25.
- [44] Serjeant GR, Serjeant BE. Sickle cell disease. Oxford University Press New York; 2001.



- [45] Amin BR, Bauersachs RM, Meiselman HJ, Mohandas N, Hebbel RP, Bowen PE, et al. Monozygotic twins with sickle cell anemia and discordant clinical courses: clinical and laboratory studies. *Hemoglobin*. 1991; 15(4):247–56.
- [46] Weatherall MW, Higgs DR, Weiss H, Weatherall DJ, Serjeant GR. Phenotype/genotype relationships in sickle cell disease: a pilot twin study. *Clin Lab Haematol*. 2005 Dec; 27(6):384–90.
- [47] Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet Lond Engl*. 2005 Mar 19; 365(9464):1099–104.
- [48] Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010–2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med*. 2013;10(7):1001-484
- [49] Feleszko W, Zawadzka KA, Matysiak K, Lewandowska D, Peradzyńska J, Dinh QT, et al. Parental tobacco smoking is associated with augmented IL-13 secretion in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan; 117(1):97–102.
- [50] Noakes PS, Thomas R, Lane C, Mori TA, Barden AE, Devadason SG, et al. Association of maternal smoking with increased infant oxidative stress at 3 months of age. *Thorax*. 2007 Aug; 62(8):714–7.
- [51] Ahmadzadehfar H, Oguogho A, Efthimiou Y, Kritz H, Sinzinger H. Passive cigarette smoking increases isoprostane formation. *Life Sci*. 2006 Jan 18; 78(8):894–7.
- [52] Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, Hämäläinen M, Siltala M, Volanen I, et al. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children. *Circulation*. 2007 Jun 26; 115(25):3205–12.
- [53] Kato T, Inoue T, Morooka T, Yoshimoto N, Node K. Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. *Can J Physiol Pharmacol*. 2006 May; 84(5):523–9.



- [54] West DC, Romano PS, Azari R, Rudominer A, Holman M, Sandhu S. Impact of environmental tobacco smoke on children with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Dec; 157(12):1197–201.
- [55] Halphen I, Elie C, Brousse V, Le Bourgeois M, Allali S, Bonnet D, et al. Severe nocturnal and postexercise hypoxia in children and adolescents with sickle cell disease. *PloS One.* 2014; 9(5): 97462.
- [56] Faes C, Balayssac-Siransy E, Connes P, Hivert L, Danho C, Bogui P, et al. Moderate endurance exercise in patients with sickle cell anaemia: effects on oxidative stress and endothelial activation. *Br J Haematol.* 2014 Jan; 164(1):124–30.
- [57] Kark JA, Posey DM, Schumacher HR, Ruehle CJ. Sickle-cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. *N Engl J Med.* 1987 Sep 24; 317(13):781–7.
- [58] Rosenthal MA, Parker DJ. A lapse of a young athlete. *Ann Emerg Med.* 1992 Dec; 21(12):1493–8.
- [59] Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002 Dec; 8(12):1383–9.
- [60] Kato G, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol.* 2009; 84(9):618–25.
- [61] Beutler E. The effect of carbon monoxide on red cell life span in sickle cell disease. *Blood.* 1975 Aug; 46(2):253–9.
- [62] Barbosa SM de M, Farhat SCL, Martins LC, Pereira LAA, Saldiva PHN, Zanobetti A, et al. Air pollution and children's health: sickle cell disease. *Cad Saude Publica.* 2015 Feb; 31(2):265–75.
- [63] Mekontso DA, Contou D, Dandine-Roulland C, Hemery F, Habibi A, Charles-Nelson A, et al. Environmental influences on daily emergency admissions in sickle-cell disease patients. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec; 93(29):e280.
- [64] Yallop D, Duncan ER, Norris E, Fuller GW, Thomas N, Walters J, et al. The associations between air quality and the number of hospital admissions for acute pain and sickle-cell disease in an urban environment. *Br J Haematol.* 2007 Mar; 136(6):844–8.



- [65] Goodman J, Hassell K, Irwin D, Witkowski EH, Nuss R. The splenic syndrome in individuals with sickle cell trait. *High Alt Med Biol.* 2014 Dec; 15(4):468–71.
- [66] Githens JH, Gross GP, Eife RF, Wallner SF. Splenic sequestration syndrome at mountain altitudes in sickle/hemoglobin C disease. *J Pediatr.* 1977 Feb; 90(2):203–6.
- [67] Mahony BS, Githens JH. Sickling crises and altitude. Occurrence in the Colorado patient population. *Clin Pediatr (Phila).* 1979 Jul; 18(7):431–8.
- [68] Addae S, Adzaku F, Mohammed S, Annobil S. Sickle cell disease in permanent residents of mountain and low altitudes in Saudi Arabia. *Trop Geogr Med.* 1990 Oct; 42(4):342–8.
- [69] Claster S, Godwin MJ, Embury SH. Risk of altitude exposure in sickle cell disease. *West J Med.* 1981 Nov; 135(5):364–7.
- [70] Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl.* 2004 Oct 9; 364(9442):1343–60.
- [71] 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 Pédiatrie.* 1998 Sep; 5(9):965–9.
- [72] Montalembert M, Guilloud-Bataille M, Feingold. Epidemiological and clinical study sickle cell disease in France, French Guiana and Algeria. *Eur J Haematol.* 1993; 51:136–40.
- [73] Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood.* 1993 Mar 1; 81(5):1109–23.
- [74] Siegel JF, Rich MA, Brock WA. Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events: ASPEN syndrome. *J Urol.* 1993 Nov; 150(5 Pt 1):1480–2.
- [75] Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med.* 1994 Feb; 96(2):155–62.
- [76] Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2001 Jan; 38(1 Suppl 1):5–13.



- [77] Hebbel RP, Vercellotti GM. The endothelial biology of sickle cell disease. *J Lab Clin Med.* 1997 Mar; 129(3):288–93.
- [78] Belhassen L, Pelle G, Sediame S, Bachir D, Carville C, Bucherer C, et al. Endothelial dysfunction in patients with sickle cell disease is related to selective impairment of shear stress-mediated vasodilation. *Blood.* 2001 Mar 15; 97(6):1584–9.
- [79] Rothman SM, Fulling KH, Nelson JS. Sickle cell anemia and central nervous system infarction: a neuropathological study. *Ann Neurol.* 1986 Dec; 20(6):684–90.
- [80] Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med.* 1988 Dec 1; 319(22):1447–52.
- [81] Berkane N, Nizard J, Dreux B, Uzan S, Girot R. Sickle cell anemia and pregnancy. Complications and management. *Pathol Biol (Paris).* 1999 Jan; 47(1):46–54.
- [82] Hilliard LM, Williams BF, Lounsbury AE, Howard TH. Erythrocytapheresis limits iron accumulation in chronically transfused sickle cell patients. *Am J Hematol.* 1998 Sep; 59(1):28–35.
- [83] Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med.* 1990 Jun 7; 322(23):1617–21.
- [84] Noizat-Pirenne F, Lee K, Pennec P-YL, Simon P, Kazup P, Bachir D, et al. Rare RHCE phenotypes in black individuals of Afro-Caribbean origin: identification and transfusion safety. *Blood.* 2002 Dec 1; 100(12):4223–31.
- [85] Natukunda B, Schonewille H, Ndugwa C, Brand A. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. *Transfusion (Paris).* 2010 Jan; 50(1):20–5.
- [86] Maléwé K. Allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle chez les drépanocytaires majeurs : étude primaire. [Thèse]. Médecine : Abidjan ; 2005: 124p.
- [87] McPherson ME, Anderson AR, Castillejo M-I, Hillyer CD, Bray RA, Gebel HM, et al. HLA alloimmunization is associated with RBC antibodies in multiply



transfused patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Apr; 54(4):552–8.

- [88] Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Bashir A. Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. *Transfusion (Paris)*. 2009 Aug; 49(8):1649–54.
- [89] Petz LD, Calhoun L, Shulman IA, Johnson C, Herron RM. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion (Paris)*. 1997 Apr; 37(4):382–92.
- [90] Talano JAM, Hillery CA, Gottschall JL, Baylerian DM, Scott JP. Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2003 Jun; 111(6 Pt 1):e661–5.
- [91] Hartwig D, Schläger F, Bucsky P, Kirchner H, Schlenke P. Successful long-term erythrocytapheresis therapy in a patient with symptomatic sickle-cell disease using an arterio-venous fistula. *Transfus Med Oxf Engl*. 2002 Feb; 12(1):75–7.
- [92] Jeng MR, Feusner J, Skibola C, Vichinsky E. Central venous catheter complications in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2002 Feb; 69(2):103–8.
- [93] Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995 May 18; 332(20):1317–22.
- [94] Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermeylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005 Apr 1; 105(7):2685–90.
- [95] Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003 Apr 2; 289(13):1645–51.
- [96] Styles LA, Lubin B, Vichinsky E, Lawrence S, Hua M, Test S, et al. Decrease of very late activation antigen-4 and CD36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. *Blood*. 1997 Apr 1; 89(7):2554–9.



- [97] Hillery CA, Du MC, Wang WC, Scott JP. Hydroxyurea therapy decreases the in vitro adhesion of sickle erythrocytes to thrombospondin and laminin. *Br J Haematol.* 2000 May; 109(2):322–7.
- [98] Benkerrou M, Delarchie C, Brahimi L. Hydroxyurea corrects the dysregulated L-selectin expression and increased H₂O₂ production of polymorphonuclear neutrophils from patients with sickle cell anemia. *Blood.* 2002; 99:2297–303.
- [99] Cokic VP, Beleslin-Cokic BB, Tomic M, Stojilkovic SS, Noguchi CT, Schechter AN. Hydroxyurea induces the eNOS-cGMP pathway in endothelial cells. *Blood.* 2006 Jul 1; 108(1):184–91.
- [100] Montalembert M, Brousse V, Elie C, Bernaudin F, Shi J, Landais P, et al. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes. *Haematologica.* 2006 Jan; 91(1):125–8.
- [101] Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood.* 2007 Oct 1; 110(7):2749–56.
- [102] Beuzard Y. Mouse models of sickle cell disease. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang.* 2008 Mar; 15(1-2):7–11.
- [103] Imreb S, Fabry M, Wexlerman K. High level B-globin expression and preferred intragenic integration after lentiviral transduction of human cord blood stem cells. *J Clin Invest.* 2004; 114:953–62.
- [104] Haldane J. B. The rate of mutation of human genes. *Proc. VIII th Intern Congress on Genet and Bred.* 1949; Suppl. 3 5: S267-S273.
- [105] Allison AC. Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection. *Br J Med,* 1954; 1: 290-4
- [106] Roberts DJ, Williams TN. Haemoglobinopathies and resistance to malaria. *Redox Rep.* 2003; 8(5): 304
- [107] Foy H, Brass W, Moore RA, Timms GL, Kondi A, Oluoch T. Two surveys to investigate to relation of sickle cell and malaria. *Brit.Med.J;* 1955, 11,1116.
- [108] Agarwal A, Guindo A, Cissoko Y, Taylor JG, Coulibaly D, Koné A, Kayentao K et al. Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in Dogon of Mali, a



West African population with a low prevalence of hemoglobin S. *Blood*, 1 October 2000; 96(7): 2358-63.

- [109] Tchernia G, Diallo D, Réseau Drépanocytose. [En ligne]. 2013 octobre 29 [03/03/2021]; 1(1): [7 pages]. Disponible sur https://reseaudrepano.com/?pag_id=136
- [110] Diallo YL. Les complications ostéo-articulaires chez les drépanocytaires au Mali à propos de 31 cas. [Thèse]. Médecine générale : Bamako ; 2001. 50p.
- [111] Eloundou. CO. Prise en charge de la crise douloureuse drépanocytaire selon les critères de L'OMS. Une étude en milieu hospitalier pédiatrique à Libreville [Thèse]. Médecine générale : Bamako ; 2002. 32p.
- [112] Guindo P. Risque infectieux au *Plasmodium falciparum* associé à la transfusion sanguine chez les drépanocytaires au CRLD de Bamako, Mali. [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2013-2014. 74p.
- [113] Doumbia Z. et al. Problématique de la transfusion sanguine au CSRef de Bougouni [Thèse]. Pharmacie : Mali ; 2008- 2009. 76p.
- [114] Garba MS. Les besoins transfusionnels dans les services d'hématologie oncologie Médicale et de Médecine du CHU point G. [Thèse]. Médecine : Mali ; 2004-2005. 123p.
- [115] Sangaré A. Sanogo I, Ebongo E, Meite M, Kple-Faget P, Sawadogo S et al. Contribution à l'étude des relations entre drépanocytose et le paludisme. *Med d'Afrique Noire*. 1990 ; 37(5) :269-73.
- [116] Diarra AK. La transfusion sanguine dans la prise en charge du paludisme grave et compliqué au service de pédiatrie du CSREF de la commune 1 du district de Bamako [Thèse]. Médecine générale : Bamako ; 2017. 64p.
- [117] Guiguemde TR, Sanou MA, Ouedrago JB, Coulibaly N, Ghary AR, Coulibaly SO. Le paludisme et la transfusion sanguine: une étude portant sur les donneurs de la banque de sang de l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Malaria*. 1995; 2:35-8.



- [118] Kinde G, Oke J, Gnahoui I, MassouGbodji A. The risk of malaria transmission by blood transfusion at Cotonou. *Benin Sant.* 2010; 389-92
- [119] Vidal. Cause et prévention de la drépanocytose [En ligne]; sept 2019 [15/03/2021]. Disponible à l'URL : <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/drepanocytose/causes-prevention.html>
- [120] Noubouossie D, Tagny CT, Same-Ekobo A, Mbanya D. Asymptomatic carriage of malaria parasites in blood donors in Yaoundé. *Tranfus. Med.* 2012; 22 : 63-7.



ANNEXES

ANNEXES:

Fiche d'enquête :

THEME : Risque infectieux au *Plasmodium* associé à la transfusion sanguine chez le drépanocytaire au Centre National de Référence de la Drépanocytose de Niamey/Niger (CNRD).

Numéro d'identifiant CNRD :

Date d'incubation ____/____/____ (jj/mm/aa)

IDENTIFICATION DU PATIENT:

.....

Nom du patient :

Prénom du patient :

Age : (en année)

Poids : Kg

Sexe : Masculin ; Féminin

Température corporelle : °C

Ethnie : Haoussa Zarma, Touareg, Peulh, Kanouri, Gourmantché

Autres à préciser :

Parents { Nom :
Drépanocytaire connu :
Numéro de tel :

Quartier :

Nationalité Nigérienne ; autre :

Phénotype hémoglobinique :

SS SC Sβ⁺ Sβ^o

Groupe Sanguin (système ABO) :

A B AB O

Rhésus : Positif Négatif

Etat Clinique :

Hospitalisé : Oui, Non

Patient précédemment transfusé : Oui Non

Motifs de consultation :

Fièvre Anémie CVO

Asthénie Douleur Ostéo-articulaire

Autres à préciser :

DIAGNOSTIC

Type de prélèvement :

Prélèvement Sanguin

Après examens :

Goutte épaisse la transfusion :

Goutte Epaisse : Positive Négative

Densité parasitaire :

NFS :

Nombre de Globules Blanc :10⁹/L

Nombre de Globules rouges :10⁹/L

Taux d'hémoglobine :/g/dl

Taux d'hématocrite :/%

Nombre de plaquettes :/mm³

VGM :/μm³

Nombre de réticulocyte :/mm³

Risque infectieux au *Plasmodium* associé à la transfusion sanguine chez le drépanocytaire au Centre National de Référence de la Drépanocytose de Niamey/Niger (CNRD).



Sur l'unité de sang :

N° de la poche de sang :

Goutte épaisse : Positive Négative

Plasmodium isolé :

Cas unité de sang positive :

Goutte épaisse 72h après la transfusion :

Positive Négative

Méthodes de mesures des variables biologiques

Dépistage de l'infection palustre

Goutte épaisse et frottis mince

Pour chaque receveur de sang de notre étude comme pour les poches de sang, nous avons réalisé sur une même lame la goutte épaisse et le frottis mince.

Après la coloration, toutes les lames ont été lues sur place par un biologiste.

Les résultats parasitologiques ont été reportés dans un registre.

Goutte épaisse

- **Principes :**

La goutte épaisse est un étalement épais de sang dont une technique de micro-concentration sur lame. L'étalement est circonscrit dans un cercle d'un centimètre de diamètre sur une lame porte objet. Cet examen est réalisé pour le diagnostic du paludisme.

- **Prélèvement :**

Un prélèvement de sang veineux capillaire (bout du 3ème ou 4ème doigt) ou du sang veineux sur un tube avec EDTA est effectué. Le prélèvement ne doit pas être fait sur la face latérale d'un doigt œdémateux, cyanosé, traumatisé ou infecté. Matériel et Réactif Microscope binoculaire ; lames porte-objet dégraissées ; solution désinfectante (Alcool 700) ; gants ; blouse ; coton hydrophile sec ; vaccinostyle stérile ou seringue stérile et tube avec EDTA ; nécessaire de prélèvement ; marqueur indélébile ou crayon de papier ; colorant de Giemsa dilué au 1/10 dans eau à pH=7,2 ; eau distillée ; méthanol ; comprimé tampon pH=7,2 ; chronomètre ; compteur ; boîte de collection des lames ; huile à immersion ; pH mètre ou papiers pH ; cuve à coloration ; séchoir ou plaque chauffante ; éprouvettes graduées.

- **Mode opératoire :**

Confection de la goutte épaisse :

– Bien installer le sujet à prélever en position confortable et le rassurer ;

- 
- porter des gants et prendre une lame préalablement dégraissée ;
 - porter le numéro d'identification du patient sur la lame porte-objet;
 - nettoyer le doigt choisi d'abord avec un tampon imbibé d'alcool 700, puis avec un tampon sec pour enlever toute trace d'alcool ;
 - piquer d'un coup sec et rapide, sur le côté du doigt avec un vaccinostyle stérile ; jeter le vaccinostyle dans le container pour objets piquants ;
 - essuyer la première goutte de sang avec du coton sec ;
 - presser le doigt pour faire sortir une grosse goutte de sang, environ 10µl ou prendre 10µl de sang veineux prélevé sur un tube EDTA et la déposer sur la lame ;
 - faire garder le coton sec sur le point de piqûre pendant environ 3 minutes pour bien le sécher ;
 - placer le coin d'une autre lame au centre de la goutte de sang et étendre légèrement la surface de la goutte par des mouvements circulaires appuyés de la lame jusqu'à épaissement uniforme ;
 - assurer cette défibrination mécanique pendant 15 secondes au moins et étaler la goutte épaisse sur 1 cm de diamètre ;
 - laisser sécher pendant environ deux heures la lame à plat, à l'abri de la poussière, de la chaleur et des insectes, à la température du laboratoire. Si ce temps de séchage n'est pas respecté, il y a risque de dévalement de la préparation lors de la coloration.

NB : Le temps de séchage peut être réduit si on utilise une plaque chauffante ou un séchoir. Si la coloration de la lame n'est pas immédiate, elle doit être conservée dans la boîte horizontale (type OMS), à l'abri des mouches et de la poussière. Coloration de la goutte épaisse :

Après séchage de la goutte épaisse, colorer la lame. Couvrir la lame avec la solution de Giemsa dilué au 1/10 pendant 15 à 20 minutes ; Rincer la lame avec de l'eau tamponnée pH= 7,2 et laisser sécher.



La numération formule sanguine (NFS)

- **Le prélèvement :**

Le prélèvement est réalisé sur un tube EDTA, après le prélèvement il faut bien mélanger pour éviter la coagulation de l'échantillon passage de l'échantillon a l'ABX micros 60, 18 paramètre.

- **Contrôle de qualité**

Calibration : Cette calibration s'effectue automatiquement, étape par étape avec l'identification de l'opérateur ou technicien, de l'entrée du lot decalibrant, de l'entrée des valeurs cibles et le nombre des analyses servant à la calibration

Contrôle de qualité : Avant d'analyser les échantillons de sang, chaque matin nous passons les trois niveaux de contrôle de sang (Bas, Normal, Haut) de façon à vérifier l'étalonnage de l'appareil qui se fait de la même manière que l'analyse du sang.

- **Mode opératoire**

Quand le « MENU PRINCIPAL » est affiché, appuyer sur la touche « Id ».

L'appareil affiche « ID PAT ? », entrer le numéro du tube à l'aide des touches du clavier, puis appuyer sur la touche « ENTER » pour valider. Bien mélanger le sang par un mouvement de retournements successifs sans agiter le tube.

Ouvrir le tube et présenter à l'aspirateur, appuyé sur la gâchette située en arrière de l'aspirateur. Après l'aspiration, l'aiguille remonte, retirer le tube.

L'appareil effectue l'analyse et imprime automatiquement les résultats.

Penser à recharger l'imprimante d'une feuille de papier après chaque impression. Pour effectuer une deuxième analyse et les analyses suivantes, appuyer de nouveau sur la

Etude de l'hémoglobine:

Le diagnostic de la drépanocytose est biologique. Les signes cliniques sont synonymes de complications.

Le diagnostic positif de la drépanocytose repose sur la mise en évidence de l'hémoglobine S par l'électrophorèse de l'hémoglobine, cet examen devant ensuite être complété par un test de solubilité car c'est seulement l'hémoglobine S (et non les autres hémoglobines) qui précipite en cas de baisse d'oxygène.

Les examens réalisés sont :

Analyse de l'ADN des fibroblastes fœtaux : Elle permet de faire le diagnostic prénatal.

Numération formule sanguine : Elle peut révéler une anémie constante mais variable, régénérative souvent autour de 6 à 8g/dl d'Hb.

Test d'EMMEL ou technique au Méta bisulfite de sodium :

Il est basé sur la falciformation; n'a qu'une valeur d'orientation et ne permet pas de différencier les différentes formes de drépanocytose. Il a pour but de mettre en évidence les drépanocytes en privant le globule rouge d'oxygène.

Test à la Dithionite-urée ou test d'ITANO : Il s'agit d'un test de dépistage simple dont le principe est la précipitation de l'HbS en milieu réducteur réversible après addition d'Urée.

Ces examens peuvent orienter le diagnostic, mais seule l'électrophorèse de l'Hb permet de confirmer le diagnostic en précisant la forme d'hémoglobinopathie.

Electrophorèse de l'hémoglobine

Le prélèvement sanguin (sang total) peut se faire à jeun ou non, dans un tube avec anticoagulant (EDTA, Héparine) ou sur papier buvard. L'électrophorèse de l'Hb sur acétate de cellulose à pH alcalin est un test qualitatif qui permet de différencier la forme

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DOUMBIA

Prénom : Abdoul Malik Sékou

Tel : (+227) 80686811 ;

Email : lik.sds@gmail.com

Titre : risque infectieux au *Plasmodium falciparum* associé à la transfusion sanguine chez le drépanocytaire au CNRD de Niamey, Niger.

Année Universitaire : 2020 - 2021

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : bibliothèque de la Faculté de Médecine et Odonto-Stomatologie et Faculté de Pharmacie

Section d'intérêts : Drépanocytose, transfusion sanguine, clinique.

Résumé:

La drépanocytose est la première maladie génétique mondiale, atteignant environ 50 millions de personnes, l'OMS indique une prévalence de 13% pour le continent Africain. Le Niger fait partie des pays où la drépanocytose constitue un problème majeur de santé publique du fait de sa prévalence élevée, estimée à 25%.

La transfusion s'avère un moyen thérapeutique important dans le traitement de cette hémoglobinopathie mais qui n'est pas sans conséquences ; c'est pourquoi nous nous sommes proposés de faire cette présente étude donc l'objectif est d'Évaluer le risque infectieux au *Plasmodium* associé à la transfusion sanguine chez les drépanocytaires au centre national de référence de la drépanocytose CNRD à Niamey au Niger.

Pour cela, nous avons procédé à l'élaboration sur les 155 patients de notre étude ; une goutte épaisse pré et post-transfusionnelle. De même une goutte épaisse et un frottis sanguin sur la poche de sang avant transfusion.

De cette étude Il ressort que 58,7% de nos patients étudiés avait une goutte épaisse positive avant la transfusion. Parmi les poches de sang transfusées, 31% était infecté et *Plasmodium falciparum* était la seule espèce retrouvée. Trois jours après la transfusion (72H); 29,7% des patients de notre étude avait une épaisse positive en post transfusion.

DATA SHEET

Name: DOUMBIA

First name: Abdoul Malik Sékou

Phone: (+227) 80686811;

Email: lik.sds@gmail.com

Title: risk of infection with *Plasmodium* associated with blood transfusion in sickle cell patients at the CNRD in Niamey, Niger.

Academic year: 2020 - 2021

Defense city: Bamako

Place of deposit: library of the Faculty of Medicine and Odonto-Stomatology and Faculty of Pharmacy

Section of interest: Sickle cell disease, blood transfusion, clinic.

Summary:

Sickle cell disease is the world's leading genetic disease, affecting around 50 million people; the WHO indicates a prevalence of 13% for the African continent. Niger is one of the countries where sickle cell disease is a major public health problem due to its high prevalence, estimated at 25%.

Transfusion is an important therapeutic means in the treatment of this hemoglobinopathy but which is not without consequences. This is why we proposed to do this present study so the objective is to assess the risk of *Plasmodium* infection associated with blood transfusion in sickle cell patients at the CNRD national sickle cell reference center in Niamey, Niger.

For this, we had carried out the study on the 155 patients in our study, a thick drop pre- and post-transfusion. Likewise, a thick drop and a blood smear on the blood bag before transfusion.

From this study, it emerged that 58.7% of our patients studied had a positive thick drop before the transfusion. Among the transfused blood bags, 31% were infected and *Plasmodium falciparum* was the only species found.

Three days after the transfusion (72 hours), 29.7% of the patients in our study had a thick positive in post transfusion. Of these 29.7% patients with positive thick gout in post transfusion, 15.5% manifested malaria associated with blood transfusion.

Key words: sickle cell anemia, transfusion, *Plasmodium*, CNRD

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobre et méprise de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !