



## Article Original

# Corrélation entre le Taux Sanguin de la 25(OH)D et les Crises Vaso-Occlusives chez les Enfants Drépanocytaires SS

*Correlation between blood 25(OH)D levels and vaso-occlusive seizures among SS sickle cell children*

Mekone Nkwele Isabelle<sup>\*1</sup>, Ngo Njock vera<sup>1</sup>, Alima Yanda Anastasie<sup>1</sup>, Kamo Doka Hélène<sup>2</sup>, Mbono Betoko Ritha<sup>3</sup>, Tony Nemgom<sup>1</sup>, Epee Ngoue Jeannette<sup>1</sup>, Ngo Um Sap Suzanne<sup>1</sup>, Chelo David<sup>1</sup>.

## RÉSUMÉ

**Introduction.** Malgré un fort ensoleillement, la carence en vitamine D reste un problème de santé publique en Afrique subsaharienne où prédomine la drépanocytose. L'objectif de l'étude était de rechercher une corrélation entre le taux sérique de la Vitamine D (25(OH)D) et les crises vaso-occlusives (CVO) chez les enfants drépanocytaires suivis au CME/FCB. **Méthodes.** Entre octobre 2019 et septembre 2020, une étude transversale analytique a été réalisée chez des enfants drépanocytaires SS de 3 à 18 ans au CME/FCB. Les données étaient collectées à l'aide d'un questionnaire et le dosage de la vitamine D était fait. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R version 3.6.1. La corrélation était établie à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson avec vérification des conditions de validité du modèle d'ANOVA. Le seuil de significativité était à 5%. **Résultats.** Le taux de 25(OH)D était bas chez 83,7% des patients, soit 61,1% une carence et 22,6% une insuffisance. Sur les deux dernières années, 98% avaient eu les CVO allant de modérée à sévère ; 66% avaient été hospitalisés et 81% avaient été transfusés. Le nombre élevé de CVO était associé à un faible taux de 25(OH)D (Cor=-0,51, p<0.001\*\*\*) ; l'intensité élevée des CVO étaient corrélés à un taux de 25(OH)D bas (Cor=-0,33 p=0,02673). **Conclusion.** La majorité des enfants drépanocytaires suivi au CME/FCB avait un taux sérique de 25(OH)D bas. Le nombre et l'intensité élevés des CVO étaient associés à un taux sanguin bas de 25(OH)D d'où la nécessité d'une supplémentation.

## ABSTRACT

**Background.** Despite high sunshine levels, vitamin D deficiency remains a public health problem in sub-Saharan Africa where sickle cell disease predominates. The objective of the study was to investigate correlation between serum 25(OH)D levels and Vaso-occlusive crisis (VOCs) in sickle cell disease children followed at the CME/FCB. **Methods:** Between October 2019 and September 2020, an analytical cross-sectional study was conducted in 43 children with sickle cell disease SS aged 3-18 years at the CME/FCB. Data were collected using a questionnaire and vitamin D measurement was performed. Data were analyzed using R version 3.6.1 software. Correlation was established using Pearson's correlation coefficient with verification of the validity conditions of the ANOVA model. The significance threshold set at  $p < 0.05$ . **Results:** The 25(OH)D level was low in 83,7% of the patients, 61,1% deficiency and 22,6% insufficiency. Over the last two years, 98% had moderate to severe VOCs; 66% had been hospitalized and 81% had received transfusions. High number of VOCs was associated with low 25(OH)D (Cor=-0.51,  $p < 0.001$ \*\*\*); high intensity of VOCs was correlated with low 25(OH)D level (Cor=-0.33  $p = 0.02673$ ). **Conclusion.** Most children with sickle cell disease followed up at the CME/FCB had low 25(OH)D serum levels. The high number and intensity of VOCs was associated with low 25(OH)D serum levels, hence the need for supplementation.

<sup>1</sup> Département de pédiatrie, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1, Cameroun

<sup>2</sup> Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Ngaoundéré, Cameroun

<sup>3</sup> Faculté de Médecine et Sciences pharmaceutiques, Université de Douala

\*Auteur correspondant : Dr Mekone Nkwele isabelle, Assistant au Département de Pédiatrie de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1, Cameroun, BP 1364, E-mail :

[isamekone@yahoo.fr/isabelle.mekone@fmsb-uy1.cm](mailto:isamekone@yahoo.fr/isabelle.mekone@fmsb-uy1.cm)

**Mots clés :** vitamine D, crises vaso-occlusives, enfants, drépanocytose.

**Key words:** vitamin D, Vaso-occlusive crisis, children, sickle cell disease.

## INTRODUCTION

La connaissance sur la vitamine D a considérablement progressé ces dernières années, Elle est passée du rôle de vitamine à tropisme purement phosphocalcique et osseux à celui d'une hormone pléiotrope jouant un rôle global sur la santé (anti-infectieux, anti-inflammatoire, antitumoral, protecteur cardiovasculaire,)[1]. La concentration plasmatique basse en vitamine D (25(OH)D) est un problème de santé publique qui affecte

plus d'un million de la population mondiale (enfants et adultes) [2]. La prévalence de faibles concentrations de la vitamine D en Afrique est plus élevée que prévue malgré un fort ensoleillement sur le continent, remettant en question l'idée fautive selon laquelle une carence en vitamine D est rare en Afrique [3]. La carence en vitamine D favorise l'émergence des morbidités telles que le rachitisme, l'ostéoporose, le cancer, les pathologies cardiovasculaires [1,3]. La drépanocytose est

une anomalie héréditaire de la structure de l'hémoglobine. Le gène de la drépanocytose est de nature pléiotrope, provoquant de multiples expressions phénotypiques qui constituent les diverses complications de la maladie. Ses manifestations peuvent être aiguës, chroniques, nociceptives, neuropathiques et peuvent survenir isolément ou en combinaisons. La douleur continue d'être le principal facteur de complications phénotypiques de la drépanocytose [4]. Plusieurs études réalisées dans le monde sur la prévalence de la carence en vitamine D, montrent un taux sérique bas chez le sujet drépanocyttaire [5]. Entre 33% et 78% des enfants drépanocytaires, se sont avérés avoir de faibles taux sériques de 25(OH) D aux Etats Unis d'Amérique [6]. Une méta analyse avait retrouvé des taux sériques de vitamine D faible chez les enfants et les adolescents atteints d'anémie falciforme [7]. En Arabie Saoudite, 20,7% présentant une crise de drépanocyttaire avaient une concentration de 25(OH)D inférieure à celui des patients sans crises [8]. Au Nigeria, 11,4% des drépanocytaires avaient un déficit en vitamine D et il existait une association possible entre une baisse des taux sériques de vitamine D et une augmentation de la fréquence des épisodes de douleur aiguë [9]. Au Cameroun nous n'avons pas retrouvé d'étude publiée sur la corrélation entre le taux sérique de 25(OH)D et les crises vaso-occlusives (CVO).

## MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude transversale et analytique qui a été réalisée au CME/FCB. La population cible était Les enfants drépanocytaires âgés de 3 à 18 ans suivi au CME/FCB dont le consentement personnel et celui des parents et ou tuteurs était obtenu. Etaient exclus tout enfant ayant une malnutrition, une supplémentation en hydroxyurée, une supplémentation en vitamine D avant le dosage de la 25(OH)D. La taille de l'échantillon avait été calculée selon la formule :  $N = Z^2 \times p(1-p) / m^2$  ; Sur cette base, la taille minimale de l'échantillon requise était de 30 patients [10]. Les données ont été collectées à l'aide d'une fiche technique qui était administrée par l'examineur. En ce qui concerne le dosage biologique, Il était effectué dans un laboratoire biochimique de Yaoundé et la technique immunoluminométrie CLIA-Liaison XL- Diasorin a été utilisée. Était considéré comme taux normal de la 25(OH)D, un taux compris entre [30-70ng/ml] ; déficit en vitamine D un taux  $\leq$  30ng/ml ; insuffisance en vitamine D, un taux compris entre [20.1-29ng/ml] et carence en vitamine D, un taux de 25(OH)D  $\leq$  20ng/ml. L'intensité de la douleur était évaluée selon l'échelle visuelle analogique de la douleur (1-3=légère ;4-6=modérée ;7-10=sévère). L'analyse a été faite à l'aide du logiciel R version 3.6.1. La corrélation était établie à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson (Cor) et d'une analyse de la variance à un et deux facteurs avec vérification des conditions de validité du modèle d'ANOVA. Le seuil de significativité était fixé à 5%. Une clairance éthique institutionnelle Ref N° 317/UYI/FMSB/VDRC/DAASR/CSD du 14 février 2020 avait été obtenue. Les données étaient recueillies dans le respect de la confidentialité et de l'anonymat.

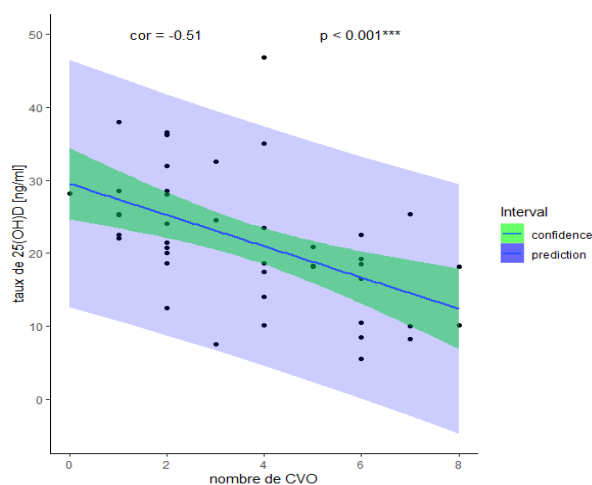
## RÉSULTATS

Parmi les 72 drépanocytaires SS de 3-18 ans suivis au CME/FCB, 29 ont été exclus du fait de l'absence des données par leur suivi irrégulier et 43 ont été retenus dans l'étude. Ils avaient un âge moyen de 8.74 ans et l'écart type était de 3, 41 ans. L'âge variait entre 3 et 15 ans avec le sexe ratio de 0,79. La tranche d'âge la plus représentée était celle de [6-11] soit n=24 (55,8%), suivi de la tranche de [3-5], n=10 (23,2%) et la tranche de [12-15] soit n=9(21%). Près de deux tiers, soit n=27(62,8%) étaient scolarisés dans le primaire. Ils étaient majoritairement accompagnés de leurs parents biologiques n=38(88.4%) ; les autres n=5(11,6%) par leurs tantes, oncles ou grands-parents. S'agissant des facteurs de risques connus des crises vaso-occlusives, n= 20 (48,5%) avait une mauvaise hydratation, n=23(53,7%) avaient déjà fait un épisode infectieux (infections pulmonaires, ostéomyélite, paludisme) sur les deux dernières années et n=35 (81.4%) avaient déjà reçu au moins une transfusion. A l'évaluation du nombre de CVO, n=42(98%) des patients reportaient avoir eu au moins une crise vaso-occlusive et s'agissant de leurs intensités, un peu plus de la moitié (51.1%) des enfants avaient une douleur modérée lors des crises vaso-occlusives, 18% des douleurs sévères et 4.7% des douleurs légères comme le montre le tableau I.

**Tableau I : Intensité des CVO selon l'échelle visuelle analogique**

Variables	Modalités	N(%)
Intensité des CVO selon l'échelle visuelle analogique	Pas de douleur	1(2.3)
	Douleur légère (1-3)	2(4.7)
	Douleur modérée (4-6)	22(51.1)
	Douleur sévère (7-8)	18(41.8)

83.7% des enfants drépanocytaires de cette étude avaient un taux sérique bas de 25(OH)D (Tx < 30ng/ml).Parmi eux , 61.1% soit plus de la moitié avaient une carence en vitamine D (Tx<20 ng/ml) et 22.6% avaient une insuffisance en vitamine D (Tx 21-29ng/ml). Le nombre élevé de CVO était associé à un faible taux sérique de la 25(OH)D (Cor=-0,51, p<0.001\*\*\*) tel que représenté à la figure 1.



**Figure 1 : Association entre le taux de 25 (OH) D [ng/ml] en fonction du nombre de CVO**

L'intensité élevée des CVO étaient corrélés à un taux sérique bas de la 25(OH)D bas (Cor=-0,33 p=0,02673). (Figure 2)

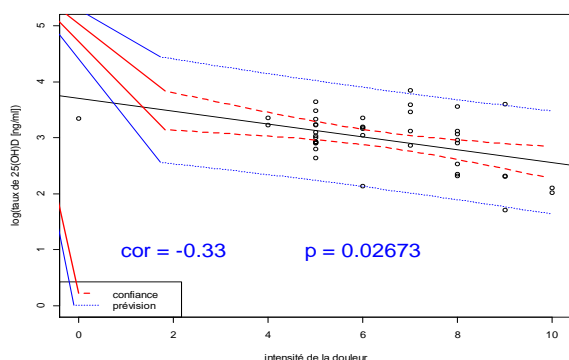


Figure 2 : Association entre le 25 (OH) D [ng/ml] et l'intensité de la douleur

## DISCUSSION

Cette étude réalisée au CME/FCB sur les enfants drépanocytaires SS de 3 à 18 ans suivis avait pour objectif de rechercher une corrélation entre le taux sérique de la Vitamine D (25(OH)D) et les crises vaso-occlusives (CVO), quelques limites étaient relevées au cours de sa réalisation : le premier était l'absence de codification des revenus ne permettant pas de ressortir le niveau socioéconomique des familles des enfants. Le second, l'exclusion de 29 patients du fait de leur absence ayant entraîné une indisponibilité de données sur les CVO et la vitamine D et la non-représentativité de la tranche d'âge de 16 à 18 ans. Source de biais. Mais, la taille de l'échantillon restante nous a permis d'obtenir des conclusions.

La fréquence de déficit en vitamine D (25(OH)D) étaient de 83.7% (61,1% avaient une carence et 22,6% avaient une insuffisance) avec un âge moyen de 8.74 ans +/- 3, 41. Ces résultats sont différents de l'étude menée en Angleterre en 2011, où tous les patients avec la moyenne d'âge de 12 +/-5.5 ans avec près de 57% de filles avaient un déficit en vitamine D (soit 85 % en carence et 15% en insuffisance) [11]. Cette différence pourrait être du fait que la Grande Bretagne soit moins ensoleillée que le Cameroun en lien avec leurs différents climats. En Arabie Saoudite, une étude sur 640 patients avec 63% de sexe féminin, les auteurs avaient retrouvé un taux de 82% de déficit en vitamine D [8]. Plus proche de nos résultats. Cette similitude, malgré leur climat désertique et chaud, pourrait s'expliquer par leur mode vestimentaire (port du voile intégral). Par contre au Nigéria, plus proche de nous par la situation géographique limitrophe, les habitudes alimentaires et socio culturelles ; Une étude sur 123 enfants, avec 51.2% de garçon retrouvaient que 11,4% des enfants avaient un déficit soit 1,6% en carence et 9,8% en insuffisance [9]. S'agissant des CVO, n=42(98%) des patients rapportaient avoir eu au moins une crise vaso-occlusive au cours de ces deux dernières années. En

termes d'intensité, un peu plus de la moitié (51.1%) des enfants avaient une douleur modérée lors des crises vaso-occlusives, 18% des douleurs sévères et 4.7% des douleurs légères. Ces résultats se rapprochent de ceux de l'étude réalisée au Cameroun en 2017 où les patients présentaient en moyenne une crise sévère dans les 12 mois précédents[12]. Ces résultats s'expliqueraient par le fait que la prise en charge initiale des douleurs dans notre milieu est presque toujours en automédication et à domicile avec aggravation des CVO. Dans cette étude le taux sérique de la 25(OH)D était négativement corrélé au nombre (Cor=-0,51, p<0.001\*\*\*) et à l'intensité (Cor=-0,33 p=0,02673) des crises vaso-occlusives. Ce résultat était semblable en ce qui concerne le nombre à celui de l'étude menée au Nigeria où la fréquence élevée de la douleur était associée au taux sérique bas de la 25(OH)D [9]. Les résultats d'une étude pilote sur l'administration de la vitamine D à forte dose dans la drépanocytose, Les sujets ont été suivis pendant 6 mois après avoir reçu une cure de six semaines de cholécalférol oral à forte dose ou un placebo. L'insuffisance et la carence en vitamine D étaient présentes au départ chez 82,5 % et 52,5 % des sujets, respectivement. Les sujets ayant reçu de fortes doses de vitamine D avaient obtenu un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D plus élevé, et avaient ressenti moins de jours de douleur par semaine et obtenu de meilleurs scores de qualité de vie en matière d'activité physique [11]. Ces résultats suggèrent un bénéfice potentiel de la vitamine D dans la réduction du nombre de jours de douleur dans les CVO. Les résultats d'une autre étude soulignent la prévalence élevée de la carence en vitamine D et son association potentielle avec la douleur aiguë dans les CVO [13]. La correction d'une carence en vitamine D pourrait constituer une intervention simple et peu coûteuse pour aider à réduire les complications vaso-occlusives aiguës. Par contre, une étude aux Etats unis sur le déficit de la vitamine D et les comorbidités chez les enfants drépanocytaires montre que les taux de vitamine D étaient associés à la fonction pulmonaire (FEV1), mais non associés à l'intensité de la douleur aiguë [14]. Le mécanisme exact par lequel la vitamine D abaisse le taux d'épisodes de douleur est encore incertain. Cependant, la possibilité d'un effet modulateur de la vitamine D sur l'inflammation cytokines, en particulier l'interleukine-6 et -8, qui sont impliqués dans la régulation de la douleur a été suggéré [9,15]. L'inflammation aiguë et chronique contribue à la physiopathologie de la drépanocytose et de ses complications, telles que crise de douleur et le syndrome thoracique aiguë [9-15].

## CONCLUSION

La crise vaso occlusive demeure une manifestation fréquente chez les enfants drépanocytaires SS suivi au CME/FCB. La majorité de ces drépanocytaires avait un taux sérique de 25(OH)D bas. Le nombre et l'intensité élevés des CVO étaient associés à un taux sanguin bas de 25(OH)D. Il y'a une nécessité de réaliser des études de plus grande envergure pour confirmer l'efficacité de l'optimisation du statut en vitamine D sur la réduction de

la douleur de CVO de l'enfant drépanocytaire dans notre milieu.

### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mr Leopold Mbous Nguimbus pour l'accompagnement dans l'analyse statistique des données.

### CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun

### CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Dr Mekone Nkwele Isabelle : MD, pédiatre, assistant, Email : isamekone@yahoo.fr, analyse des données, conception et rédaction du manuscrit. Conflit d'intérêt : aucun

Dr Ngo Njock vera<sup>1</sup>: MD, pédiatre, Email : veramichel2000@yahoo.fr collecte et analyse de données. Conflit d'intérêt : aucun

Dr Alima Yanda Anastasie : MD, pédiatre, Email : anica\_2001@yahoo.fr collecte de données. Conflit d'intérêt : aucun

Dr Kamo Doka Hélène :MD, pédiatre, assistant, Email : nissilena@yahoo.ca révision critique du manuscrit. Conflit d'intérêt : aucun

Dr. Mbono Ritha, MD, pédiatre, Assistant, Email : mbonobetoko@yahoo.fr, révision critique du manuscrit. Conflit d'intérêt : aucun

Dr Tony Nemgom : MD, pédiatre, Assistant, Email : tnemgom@yahoo.fr révision critique du manuscrit. Conflit d'intérêt : aucun

Dr Epee Ngoue Jeannette : MD, pédiatre, Email : jngoue@yahoo.com Assistant, révision critique du manuscrit. Conflit d'intérêt : aucun

Ngo Um Sap Suzanne:MD, Pédiatre, Maître de conférences agrégée, E-mail : suz13\_kinjel@yahoo.com, Approbation finale de la version à publier. Conflit d'intérêt : aucun

Chelo David: Professeur titulaire Agrégé, E-mail : chelodad6@yahoo.fr, Approbation finale de la version à publier.

### RÉFÉRENCES

1. Aude Tonson, Alexandre Wilhelm, Elsa Gonzalez EG. Le point sur la vitamine D. *paediatrica*. 2012;23(409):18–9.
2. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–65.
3. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, et al. Articles Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;25(19):1–9.
4. Ballas SK, Darbari DS. Review/overview of pain in sickle cell disease. *Complement Ther Med*. 2020;49:102327.
5. Garrido C, Bardón-Cancho EJ, Fajardo-Sánchez V de los Á, Cascón-Pérez-Teijón ME, García-Morín M, Cela E, et al. Evaluation of the effectiveness of prophylactic oral vitamin D (cholecalciferol) in children with sickle cell disease. *Bone*. 2020;133:115228.
6. Goodman BM, Artz N, Radford B, Chen IA. Prevalence of vitamin D deficiency in adults with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2010;102(4):332–5.
7. De Oliveira JF, Vicente NG, Santos JPP, Weffort VRS. Vitamin D in children and adolescents with sickle cell disease: an integrative review. *Rev Paul Pediatr (English Ed)*. 2015;33(3):349–54.
8. AlJama A, AlKhalifah M, Al-Dabbous IA, Alqudaihi G. Vitamin D deficiency in sickle cell disease patients in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2018;38(2):130–6.
9. Adegoke SA, Oyelami OA, Adekile A. Paediatrics and International Child Health Influence of serum 25-hydroxyvitamin D on the rate of pain episodes in Nigerian children with sickle cell anaemia. *Paediatr Int Child Health*. 2017;9047(March):1–5.
10. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research?. *Indian J Psychol Med*. 2013;35(2):121-126.
11. Osunkwo I, Hodgman EI, Cherry K, Dampier C, Eckman J, Ziegler TR, et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2011;153(4):538–40.
12. Awa M, Désiré H, Félicité D, Suzanne NU, Vanessa MF, Anasthasie AY, et al. Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Thérapeutiques des Crises Vaso- Occlusives chez les Enfants Drépanocytaires en Milieu Hospitalier à Yaoundé Epidemiological, clinical and therapeutic aspects related to the occurrence of vaso-occlusive crises in. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE, [S.l.]*, v. 18, n. 4, oct. 2017.
13. Margaret T Lee, MD, Maureen Licursi, CPNP, and Donald J McMahan M. Vitamin D Deficiency and Acute Vaso-occlusive Complications in Children With Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;(62):643–647.
14. Tara Christine Jacksona, Melissa Jo Krauss, MPHb, Michael Rutledge DeBaun, MD, MPH<sub>a,c</sub>, Robert Charles Strunk, MD<sub>a</sub>, and Ana Maria Arbeláez, MD M. Vitamin-D Deficiency and Comorbidities in Children with Sickle Cell Anemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Apr; 29(3): 261–266.
15. Han J, Zhang X, Saraf SL, Gowhari M, Molokie RE, Hassan J, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2018;181(6):828–35.