

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)

Année académique : 2005-2006

République du Mali
Un Peuple - Un But - Une Foi



Thèse N°.....

TITRE :

**DREPANOCYTOSE ET PALUDISME CHEZ
LES ENFANTS AGES DE 1 A 9 ANS A MISSIRA
(CERCLE DE KOLOKANI).**

THESE :

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine, de
Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, le _____

Par

Mr DEMDELE BOUBACAR CHEICK

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

Jury :

- ❖ Président : Pr. Abdel Kader Traoré
- ❖ Membres : Dr. Aldiouma Guindo
Dr. Sounkalo Dao
- ❖ Directeur de Thèse : Dr. Ousmane Koïta

*Les travaux ont été effectués à Missira et au Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée
(LBMA).*

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2005-2006

ADMINISTRATION

DOYEN:

Anatole TOUNKARA
Professeur

1^{er} ASSESSEUR:

Drissa DIALLO
MAITRE DE CONFEREES AGREGE

2^{ème} ASSESSEUR:

Sékou SIDIBE
MAITRE DE CONFEREES

SECRETAIRE PRINCIPAL: **Yénimegue Albert DEMBELE**
Professeur

AGENT COMPTABLE: **Mme COULIBALY Fatoumata TALL**
CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie – Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

▪ D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale

Mr Gangaly DIALLO
Mr Mamadou TRAORE

Chirurgie Viscérale
Gynéco-Obstétrique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Filifing SISSOKO
Mr Sekou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Tieman COULIBALY
Mme TRAORE J THOMAS
Mr Mamadou L. DIOMBANA

Chirurgie Générale
Orthopédie-Traumatologie
Anesthésie-Réanimation
Orthopédie-Traumatologie
Ophtalmologie
Stomatologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE
Mr Sadio YENA
Mr Issa DIARRA
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Zimogo Zié SANOGO

Gynéco-Obstétrique
Chirurgie Générale
Gynéco-Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
ORL
ORL
Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Nouhoum ONGOÏBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Adama SANGARE
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MAKALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mme Djénéba DOUMBIA
Mr Tiémoko D. COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA
Mr Bouraïma MAIGA

Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Orthopédie- Traumatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopédie/ Traumatologie
Urologie
Gynécologie/ Obstétrique
Anesthésie / Réanimation
Odontologie
Odontologie
ORL
Gynécologie/ Obstétrique

▪ D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Siné BAYO
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO
Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdrahamane S. MAÏGA
Mr Adama DIARRA
Mr Massa SANOGO

Chimie Générale & Minérale
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie-Mycologie
Chimie Organique
Immunologie - **Chef de D.E.R.**
Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Chimie Analytique

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou TOURE

Histoembryologie

Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amagana DOLO

Bactériologie – Virologie
Parasitologie

3. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou KONE
Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F. M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAÏGA

Physiologie
Biologie
Entomologie médicale
Malacologie – Biologie Animale
Bactériologie – Virologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheick Bougadari TRAORE
Mr Lassana DOUMBIA
Mr Mounirou Baby
Mr Mahamadou A Théra

Biochimie
Biophysique
Biologie
Immunologie
Bactériologie/ Virologie
Anatomie pathologie
Chimie Organique
Hématologie
Parasitologie

5. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO
Mr Guimogo DOLO
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Djbril SANGARE
Mr Mouctar DIALLO
Mr Boubacar TRAORE
Mr Bocary Y Sacko

Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Biologie/ Parasitologie
Immunologie
Biochimie

▪ D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAÏGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA
Mr Somita KEITA

Médecine Interne
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie- **Chef de D.E.R.**
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-entérologie-Hépatologie
Dermato-Léprologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Mamadou DEMBELE

Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Médecine Interne
Radiologie
Médecine Interne

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamady KANE

Radiologie

Mr Sahare FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K Minta	Maladies Infectieuses

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou B. CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme Diarra Assétou SOUCKO	Médecine interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépto-gastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-gastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies infectieuses
Mr Cheick Oumar Guinto	Neurologie

▪ D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique Chef de D.E.R

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Drissa DIALLO	Matières médicales
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum Haidara	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE	Chimie analytique
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I. MAÏGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique
Mne Rokia SANOGO	Pharmacognosie

5. ASSISTANTS

Mr Saibou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA
Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique **Chef de D.E.R**
Santé Publique

2. MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGÉ

Mr Moussa A. MAÏGA

Santé Publique

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE
Mr Adama DIAWARA
Mr Hamadoun SANGHO
Mr Massambou SACKO
Mr Alassane A. DICKO

Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP
Mr Seydou DOUMBIA
Mr Oumar THIÉRO

Anthropologie Médicale
Epidémiologie
Biostatistique

▪ CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA
Mr Bouba DIARRA
Mr Salikou SANOGO
Mr Boubacar KANTE
Mr Souleymane GUINDO
Mme DEMBELE Sira DIARRA
Mr Modibo DIARRA
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA
Mr Mahamadou TRAORE
Mr Yaya COULIBALY
Mr Lassine SIDIBE

Botanique
Bactériologie
Physique
Galénique
Gestion
Mathématiques
Nutrition
Hygiène du Milieu
Génétique
Législation
Chimie-Organique

▪ ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA
Pr. Babacar FAYE
Pr. Eric PICHARD
Pr. Mounirou CISSE
Pr. Amadou Papa DIOP

Bromatologie
Pharmacodynamie
Pathologie Infectieuse
Hydrologie
Biochimie

DEDICACES

Je dedie cette thèse :

♥ *A Allah le tout puissant, le clément, le très miséricordieux, tout commence par lui et tout fini par lui.*

Je te rend grâce de m'avoir donné la vie, le courage et la santé sans quoi ce travail n'aurait été. Puis-je Seigneur jusqu'à la fin de ma vie te servir, t'adorer et n'effectuer que des œuvres positives et constructives.

♥ *Au Prophète Mohamed,*

Que les bénédictions et la paix de Dieu soient sur toi

♥ *A mon père Feu Cheick Dembété :*

Tu nous as inculqué depuis notre tendre enfance les valeurs de l'amour du prochain, la patience et le pardon, tu n'as ménagé aucun effort pour faire de nous des enfants épanouis en tout point de vue, merci Paou. Nous t'aurions voulu présent ce jour, mais ALLAH le tout puissant en a décidé autrement, ce travail est le tien. Que Dieu le tout puissant t'accueille dans son somptueuse demeure éternelle. Tu vivras éternellement en nous.

Je t'aime Paou.

♥ *A ma mère Mme Dembété Hawa Kouyaté :*

Tes multiples sacrifices consentis en mon endroit n'ont pas de prix. Merci pour ton dévouement et ton amour. Que de souffrances endurées pour le bonheur de tes enfants. Merci de nous avoir montré la voie, celle de la sagesse, du respect et de l'amour du prochain. Je te dois tout. Que Dieu le tout puissant te donne longue vie.

Je t'aime Tani.

♥ *A mes grands parents : Feu Zani, Feu Amatou, Feu Bakari Kouyaté, Decumba, Lozo, Moussa....*

Vous avez toujours su nous guider dans le droit chemin, vous êtes notre repère. Je vous aime.

♥ *A mes tontons : Boubacar, Youmana, Ibrahim, Belen, Seidou Boïcar, Dacuda, Albert, ceux de Bakaribougou et tous les autres.*

Merci pour votre soutien.

♥ *A mes mamans chéries: Dindy Kouyaté, Feu Mme kampo, Alima, Oumou Koné*

Ce travail, c'est pour vous car c'est grâce à votre amour, votre soutien et votre éducation qu'on en est là aujourd'hui, merci pour tout.

Reposes en paix Mamam Kampo.

♥ *A mes frères et sœurs : Rouki, Ra, Fatim, Madou, Zou, Decumba*

Le même sang coule dans nos veines, sans vous que deviendrai-je ?

Restons unis tel était la volonté de Paou. Je vous adore tous.

♥ *A mes cousins et cousines : Mahmane, Jolie, Madou, Assetou,*

Tanti, Barou, Dacou, Mama, N'Feu Fifi, Feu Habib, Néné' ainsi que toute leurs familles.

REMERCIEMENTS

Amadou Hampaté Bah disait :

« Quelle que soit la valeur du présent fait à un homme, il n'y a qu'un et un seul mot pour témoigner la reconnaissance inspirée par la libéralité, ce mot c'est : Merci. »

Je voudrais à la suite de ce grand homme de culture africaine, témoigner ma reconnaissance à certaines personnes. Je voudrais dire merci à toutes les personnes qui de près ou de loin m'ont apporté une aide tant durant mon cycle d'études que pendant ce travail de thèse.

Je pense particulièrement :

- **Au Dr Luis Penzio** ainsi qu'à toute sa famille.
- **A tous mes amis et promotionnaires :** *Abraham, Moustaph, Alex, Aissata, Penda, Ousseina, Moussa, Kanadj, Maiga Hama, Sory, Abba, Maiga O, Karim, Hadiza, Zibo, Ousseini, Agnès, Oumou A Keita, Lamine Esther...* et tous les autres.
- **A mes aînés de la LBMA :** *Dr Sissako, Dr Bagayoko, Dr Ibrahim, Dr Sangaré, Dr Dabitao, Dr Coulibaly Alou,* tout le personnel et stagiaires ainsi que tous les étudiants de la FAST et ceux de la FMPOS à la LBMA..
- **A mes aînés et amis :** *Dr Youssouf Fofana, Dr Bakari Scudi, Dr Koné Dramane, Dr Diarra Blo,.....*
- **A TABALAG et sympathisants :** *Feu Lassana Goita, Dramé, Bruno, Dramé, Bandiougou, Naba, La Reine, Mimi, Mami, Toutou, Touti, Esther, Aichatou, Sekou D, Michael, Diouf, Fati, Fatim, Berthé.....*et toute la Villa rouge.
- **A mon ami Abraham Kampo** et toute sa famille.
- **A tous les potes de REMAO 2005 :** *Diall, Bass, René, Antoine, Moriba, Luc, Moïse, Aicha Mathi, Raïla, Bébé, Montie, Sira,.....*et tous les autres.

- *A toutes les communautés du Point G, plus particulièrement celles de la Mauritanie, du Cameroun et du Niger.*
- *A mes cadets des promotions antérieures : Djibril, Makan, Djéba, Aicha, et tous les autres.*
- *Aux familles Dembété de : Sikasso, Koutiala, Bamako, Sékou, San, Paris et partout dans le monde.*
- *A mes amies : Aïma Sanda, Adia Kone, Safiatou Niambété*

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

❖ **A notre Maître et Président du jury :**

Professeur Abdel Kader Traoré

- *Professeur agrégé en Médecine interne,*
- *Spécialiste en Médecine Interne et en communication scientifique médicale à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie,*

- *Chargé du cours de Sémiologie Médicale à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie,*
- *Directeur Général du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM).*

Honorable maître, nous sommes honorés de vous avoir comme président de ce jury. Vos grandes qualités pédagogiques et humaines ont attiré notre attention dès nos premiers jours dans cette faculté.

L'occasion nous est donnée aujourd'hui de vous remercier pour Tout ce que vous avez faits pour nous.

Recevez cher maître, l'expression de notre profond respect et de notre profonde admiration.

❖ A notre maître et juge :

Docteur Soukalo Dao, Médecin

- *Diplômé des Maladies Infectieuses et Tropicales,*
- *Assistant Chef de Clinique, Praticien hospitalier,*
- *Chargé du cours de Pathologie Infectieuse à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.*

Honorable maître, votre modestie, vos qualités scientifiques et pédagogiques, votre rigueur et votre dynamisme font de vous un maître tant apprécié.

Vos critiques et suggestions nous permettront d'améliorer davantage la qualité de ce travail.

Permettez moi cher maître de vous adresser l'expression de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

❖ A notre maître et juge :

Docteur Aldiouma Guindo, Pharmacien

- *Assistant de recherche au MRTC,*
- *Chef de l'unité polymorphismes des globules rouges et paludisme.*

Honorable maître, nous sommes très heureux de vous compter aujourd'hui parmi les membres de ce jury. Votre disponibilité constante, vos conseils et vos suggestions nous ont toujours permis d'améliorer la qualité de ce travail. C'est le lieu de vous adresser nos sincères remerciements.

❖ A notre maître et directeur de thèse :

Docteur Ousmane Koïta, Pharmacien

- *PhD en Parasitologie moléculaire,*
- *Chargé des cours de Biologie Moléculaire à la Faculté des Sciences et techniques,*
- *Chargé des cours de Biologie Animale et de Zoologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie,*
- *Responsable du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée,*
- *Directeur adjoint du programme de lutte contre le Sida et la tuberculose à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.*

Honorable maître, vous m'avez fait honneur en m'acceptant dans votre laboratoire. Nous avons beaucoup admiré vos qualités scientifiques et pédagogiques.

Nous avons été marqués par votre courtoisie, votre amour du travail et votre disponibilité. A vos cotés, nous avons été gagnés par le goût de la recherche.

Recevez cher maître, l'expression de toute notre gratitude.

Liste des abréviations :

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
BEH	: Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
CR1	: Complément Receptor-1
CSCOM	: Centre de Santé Communautaire
FAST	: Faculté des Sciences Techniques
Fig	: Figure
GE	: Goutte Epaisse
GR	: Globule Rouge
g/dl	: Gramme par décilitre
Hb	: Hémoglobine
HbS	: Hémoglobine S
HbS+	: Porteur d'hémoglobine S
HbS-	: Non porteur d'hémoglobine S

Ht	: Hématocrite
ICAM-1	: Inter Cellular Adhesion Molecule-1
j	: Jour
Kg	: Kilogramme
Km	: Kilomètre
LBMA	: Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée
M	: Mole
mg	: Milligramme
mm	: Millimètre
mm³	: Millimètre cube
mn	: Minute
µl	: Microlitre
µmol	: Micromole
NFS	: Numération Formule Sanguine
ODIPAC	: Opération de Développement Intégré de la Production Arachidière et Céréalière
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
SNC	: Système Nerveux Central
SP	: Sulfadoxine Pyrimétamine
SVT	: Sciences de la Vie et de la Terre.
Tab	: Tableau
TNFα	: Tumor Necrosis Factor

SOMMAIRE

Introduction:	1
Objectifs	4
Objectif général.....	4
Objectifs spécifiques.....	5
1. Généralités	5
1.1. Paludisme.....	5
1.1.1 Transmission du paludisme.....	7
1.1.2 Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i>	7
1.1.2.1. Chez l'homme.....	7
1.1.2.2. Chez le moustique.....	8
1.1.3 Physiopathologie du paludisme grave.....	10
1.1.4 Manifestations cliniques du paludisme.....	12
1.1.4.1 La primo infestation.....	12
1.1.4.2 Paludisme grave selon l'OMS.....	13

1.1.5	Diagnostic biologique du paludisme.....	14
1.1.5.1	La microscopie.....	14
1.1.5.2	Les tests de diagnostic rapide.....	14
1.1.5.3	La PCR.....	14
1.1.6	Traitement.....	15
1.1.6.1	Traitement curatif.....	15
1.1.6.1.1	Antipaludiques.....	15
1.1.6.1.1.1	Classification selon l'activité.....	15
1.1.6.1.1.2	Classification selon la structure chimique.....	16
1.1.6.1.1.3	Les associations.....	19
1.1.6.2	Prévention.....	19
1.2.	Drépanocytose.....	21
1.2.1	Epidémiologie.....	21
1.2.2	Génétique.....	22
1.2.3	Physiopathologie.....	24
1.2.4	Manifestations cliniques.....	25
1.2.4.1	Forme hétérozygote AS.....	25
1.2.4.2	Forme homozygote SS.....	25
1.2.5	Diagnostic biologique.....	27
1.2.5.1	La Numération Formule Sanguine.....	27
1.2.5.2	Le test d'Emmel ou test de falciformation.....	27
1.2.5.3	Le test d'Itano ou test de solubilité.....	28
1.2.5.4	L'électrophorèse de l'hémoglobine.....	28
1.2.5.5	Isofocalisation électrique.....	29
1.2.5.6	Diagnostic anténatal.....	29
1.2.6	Traitement.....	30
1.2.6.1	Traitement préventif.....	30
1.2.6.2	Traitement symptomatique.....	30

1.3. Relation Paludisme Drépanocytose.....	32
2. Méthodologie.....	35
2.1. Cadre et lieu d'étude.....	35
2.1.1. Présentation de la zone d'étude.....	35
2.1.2. Situation géographique.....	35
2.1.2.1. Climat, végétation et faune.....	35
2.1.2.2. Hydrographie.....	36
2.1.3. Population de Missira.....	38
2.2. Type d'étude et période d'étude.....	41
2.3. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	41
2.4. Déroulement de l'enquête sur le terrain.....	41
2.5. Paramètres étudiés.....	42
2.6. Techniques d'analyses biologiques.....	44
2.6.1. Etudes parasitologiques.....	44
2.6.1.1. Préparation d'une GE et d'un FM.....	44
2.6.1.1.1 Matériels et réactifs.....	44
2.6.1.1.2 La goutte épaisse.....	44
2.6.1.1.3 Le frottis mince.....	45
2.6.2. Test Sickledex.....	46
2.6.3. Détermination du taux d'hémoglobine.....	49
2.7. Méthodes analytiques.....	49
2.8. Prise en charge des malades.....	51
2.9. Collecte et traitement des données.....	52
2.10. Considérations éthiques.....	52
3. Résultats.....	54
4. Commentaires et discussion.....	63
4.1. Méthodologie.....	63
4.2. Caractéristiques de la population d'étude.....	63

4.3 Effet protecteur de l'HbS contre le paludisme.....	67
5. Conclusion et recommandations.....	68
5.1 Conclusion.....	68
5.2 Recommandations.....	69
Bibliographie.....	70

Liste des figures :

<u>Figure 1</u> : Répartition du paludisme dans le monde.....	6
<u>Figure 2</u> : Cycle du plasmodium.....	9
<u>Figure 3</u> : Formule chimique de la chloroquine.....	16
<u>Figure 4</u> : Formule chimique de la quinine.....	16
<u>Figure 5</u> : Formule chimique de la primaquine.....	17
<u>Figure 6</u> : Formule chimique du proguanil.....	17
<u>Figure 7</u> : Formule chimique de la pyriméthamine.....	17
<u>Figure 8</u> : Formule chimique des sulfamides.....	18
<u>Figure 9</u> : Formule chimique de l'artmisine.....	18
<u>Figure 10</u> : Formule chimique de la doxycycline.....	18

<u>Figure 11</u> : <i>La fréquence de l'allèle S en Afrique et dans certaines régions du monde</i>	22
<u>Figure 12</u> : <i>Transmission de la drépanocytose</i>	23
<u>Figure 13</u> : <i>Globules rouges normaux et drépanocytes</i>	28
<u>Figure 14</u> : <i>Les zones de très hautes fréquences de la drépanocytose et du paludisme.</i>	34
<u>Figure 15</u> : <i>Aperçu du Baoulé</i>	37
<u>Figure 16</u> : <i>Missira et communes environnantes</i>	40
<u>Figure 17</u> : <i>Le poste d'identification des enfants à Missira</i>	43
<u>Figure 18</u> : <i>Notre équipe avec des enfants à Missira</i>	43
<u>Figure 19</u> : <i>Résultats négatif et positif d'un test Sickledex</i>	48
<u>Figure 20</u> : <i>Notre centre à Missira</i>	53
<u>Figure 21</u> : <i>Répartition de la population d'étude en fonction du sexe</i>	55
<u>Figure 22</u> : <i>Fréquence des porteurs d'HbS dans la population étudiée</i>	55
<u>Figure 23</u> : <i>Fréquence de la fièvre dans la population étudiée</i>	59
<u>Figure 24</u> : <i>Fréquence de l'anémie dans la population d'étude</i>	61

Liste des tableaux :

<u>TABLEAU I</u> : Répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âge	54
<u>TABLEAU II</u> : Répartition des porteurs d'HbS selon les tranches d'âge.....	56
<u>TABLEAU III</u> : Répartition des porteurs d'HbS selon le sexe.....	56
<u>TABLEAU IV</u> : Paludisme simple dans la population étudiée	57
<u>TABLEAU V</u> : Paludisme simple chez les porteurs d'HbS	57
<u>TABLEAU VI</u> : prévalence du paludisme grave dans la population étudiée au mois de Mai.....	58
<u>TABLEAU VII</u> : Taux du paludisme grave chez les porteurs d'HbS	58
<u>TABLEAU VIII</u> : Fréquence de la fièvre chez les porteurs d'HbS en Mai..	59

<u>TABLEAU IX</u> : Relation entre la fièvre et le paludisme simple.....	60
<u>TABLEAU X</u> : Relation entre la fièvre et le paludisme grave.....	60
<u>TABLEAU XI</u> : Evaluation de l'anémie chez les porteurs d'HbS	61
<u>TABLEAU XII</u> : Densités parasitaires dans la population étudiée.....	62
<u>TABLEAU XIII</u> : La densité parasitaire chez les porteurs d'Hb.....	62

INTRODUCTION :

Les hémoglobinopathies sont des affections génotypiques secondaires à un trouble qualitatif ou quantitatif de la synthèse de l'hémoglobine [1].

Le trouble quantitatif est la conséquence d'une délétion chromosomique ou d'une mutation de gène responsable d'un défaut de synthèse totale ou partielle d'une ou plusieurs chaînes de la globine. Ce trouble quantitatif détermine les thalassémies dont les plus connues seraient les α et β thalassémies [1].

Le trouble qualitatif est la conséquence d'une anomalie au niveau des chaînes de structure codant pour la synthèse des chaînes de la globine. Il détermine une hémoglobinopathie de structure appelée hémoglobinose dont les plus fréquentes sont des hémoglobinoses S, C, et E [1].

De toutes ces hémoglobinoses, l'hémoglobinose S ou drépanocytose reste la plus répandue et la plus connue dans le monde puisqu'elle touche plus de 50

millions d'individus 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. La drépanocytose est présente actuellement sur plusieurs continents du fait des courants de migration des populations [2].

La distribution particulière des hémoglobinopathies et leur fréquence élevée parmi les groupes raciaux ou ethniques originaires des zones d'endémie palustre ou ayant un passé de paludisme ont suscité beaucoup d'hypothèses. L'hypothèse la plus débattue depuis les travaux d'ALLISON [3 ;4] reste : l'effet de protection conférée par l'hémoglobinopathie contre le paludisme et qui serait responsable d'une sélection naturelle des sujets hétérozygotes pour l'anomalie. L'effet de protection assurée par l'hémoglobine S est actuellement admis grâce aux résultats de plusieurs autres études épidémiologiques et cliniques [5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 9 ; 10]. En effet :

- les fréquences polymorphiques pour l'hémoglobine S sont plus élevées dans les zones de forte endémicité palustre que dans les zones de faible endémicité [3, 11].
- Les sujets hétérozygotes pour l'hémoglobine S (AS) ont une survie plus prolongée et une densité plus faible que les sujets normaux AA [3 ; 4 ; 12].
- Il n'existe pas de formes graves de paludisme notamment neurologique chez les sujets hétérozygotes AS [12].

Cet effet de protection conférée par l'hémoglobinopathie relèverait de par plusieurs mécanismes :

- L'élimination rapide des globules rouges parasités de la circulation par le système hystiophagocytaire de la rate,
- La destruction du parasite au niveau de ce système hystiophagocytaire,
- L'inhibition de la croissance du parasite dans les globules rouges contenant l'hémoglobine S du fait d'anomalies ioniques,
- Et plus discuté, le développement d'une forte immunité à médiation humorale contre le parasite [13].

Le Mali a deux caractéristiques remarquables :

- c'est un pays d'endémie palustre avec des faciès épidémiologiques variables d'une zone géographique à une autre. Les statistiques nationales rapportent que le paludisme est la première cause de mortalité (13%) et de morbidité (15,5%) dans la population générale [14] ;
- c'est également une zone de haute fréquence pour les hémoglobinopathies notamment l'hémoglobinoS dont la prévalence moyenne est de 11% soit environ 100000 porteurs de l'HbS mais ces taux varient de 0 à 20% entre les régions et les ethnies [15].

Missira est une zone impaludéenne, c'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'étudier dans cette zone la fréquence de l'infection palustre chez les enfants de 1 à 9 ans plus particulièrement chez les porteurs d'HbS.

OBJECTIFS :

Objectif général :

Etudier l'association paludisme - drépanocytose chez les enfants âgés de 1 à 9 ans au mois de mai.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence des porteurs d'HbS.
- Déterminer la fréquence du paludisme simple et celle du paludisme grave chez les enfants drépanocytaires.
- Déterminer la fréquence du paludisme simple et celle du paludisme grave chez les enfants non drépanocytaires.
- Décrire les paramètres cliniques et biologiques chez enfants drépanocytaires et non drépanocytaires.

1. GENERALITES :

1.1. LE PALUDISME :

Le paludisme est une érythropathie fébrile due à un protozoaire du sang (hématozoaire) du genre *Plasmodium*, transmis par la piqûre infestante d'un vecteur hématophage, l'anophèle femelle [16].

Sur plus d'une centaine d'espèces de plasmodium parasitant les mammifères, des rongeurs, des oiseaux ou même des batraciens, seules quatre sont spécifiques de l'homme et peuvent déclencher la maladie sous des formes plus ou moins graves. Ce sont :

- *Plasmodium falciparum*, à l'origine de la fièvre tierce maligne (espèce prédominante et responsable de 90% de la mortalité due au paludisme) ;
- *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* sont à l'origine de la fièvre tierce bénigne avec des rechutes jusqu'à 5 ans après la primo-infection
- *Plasmodium malariae*, à l'origine de la fièvre quarte, peut provoquer des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection.

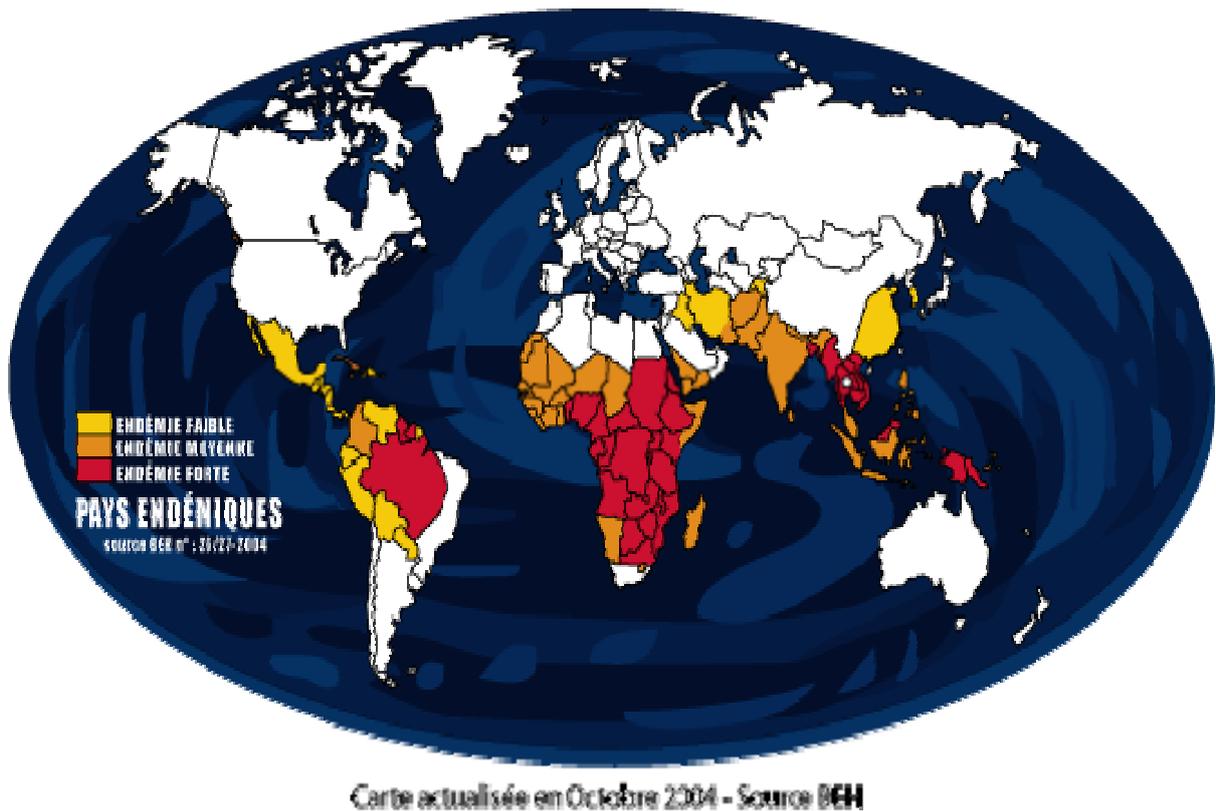
Avec 2,5 milliards de personnes exposées soit 40% de la population mondiale, 300 à 500 millions de malades dont 10 millions de cas graves, et 1,5 à 2,7

millions de décès par an, le paludisme est la plus importante parasitose dans le monde. Il constitue la première cause de mortalité et de morbidité en Afrique subsaharienne où environ 90% de ses victimes sont enregistrées, 10% en Asie et à l'Ouest de l'Océanie, et moins d'1% en Amérique [16].

Environ 110 millions d'Africains vivent dans des zones exposées au risque d'épidémie de paludisme, l'OMS estime que 803000 enfants de moins de 5 ans en Afrique subsaharienne sont morts du paludisme en 2000 et le nombre annuel de décès directement imputables au paludisme est estimé entre 1,1 et 1,3 millions [17].

Selon le rapport de 2003 sur le paludisme en Afrique, le paludisme serait responsable de près de 20% de décès d'enfants de moins de 5 ans en Afrique et le nombre annuel de décès infantiles dû au paludisme se situe entre 75000 et 200000. Il serait également responsable de 25 à 40% de toutes les consultations externes et 20 à 50% des hospitalisations dans les pays endémiques [17].

Au Mali, le paludisme serait responsable de 14 à 20% de mortalité juvénile [18] et 36% des fièvres chez les enfants de moins de 10 ans pendant la saison des pluies ainsi que 15% des hospitalisations des adultes [19]. L'espèce *Plasmodium falciparum* prédomine avec 85-90% de la formule parasitaire, suivie des espèces *Plasmodium malariae* (10 à 14%) ; *Plasmodium ovale* (1%), et un cas de *Plasmodium vivax* au Nord [20].



***figure 1:** répartition du paludisme dans le monde (source:travelsante.com [21]).*

1.1. 1. La transmission du paludisme :

Il y a trois modes de transmission du paludisme :

- La transmission par piqûre d'un moustique femelle (anophèle).
- La transmission par transfusion sanguine ou par greffe d'organe.
- La transmission trans-placentaire de la mère à l'enfant.

1.1.2. Cycle évolutif du *Plasmodium* :

Le cycle parasitaire est très complexe. Le parasite passe par différents stades où il change de morphologie. Le parasite a deux phases de reproduction qui sont (**fig.2**):

- la phase asexuée (schizogonie) qui se passe chez l'homme.

- la phase sexuée (sporogonie) chez le moustique.

1.1.2.1. Chez l'homme :

Après inoculation du sporozoïte par le moustique lors d'un repas sanguin, la multiplication asexuée commence par la multiplication des mérozoïtes qui se divisent pour donner des schizontes dans le foie (hépatocytes) : c'est le stade exo-érythrocytaire. Cette phase est asymptomatique et correspond à la phase d'incubation (8-21 jours). Après le foie, le cycle continue dans le sang par la libération des mérozoïtes après éclatement des schizontes hépatiques.

Les mérozoïtes venant du foie, attaquent les globules rouges en devenant des trophozoïtes qui utilisent l'hémoglobine pour s'accroître et se multiplier devenant ainsi des schizontes. Ces schizontes résultent des divisions nucléaires des trophozoïtes en formant des corps en rosace qui peuvent contenir 8 à 32 mérozoïtes. Les corps en rosace éclatent et libèrent dans le sang de nouveaux mérozoïtes qui sont capables d'envahir d'autres globules rouges ou de se différencier en gamétocytes mâles et femelles. Au moment du repas sanguin, le moustique ingère tous les éléments parasitaires qui sont tous digérés à l'exception des gamétocytes qui vont continuer le reste du cycle chez le moustique vecteur.

1.1.2.2. Chez le moustique :

C'est la phase sexuée ou sporogonie. Les gamétocytes qui sont haploïdes vont se transformer en gamètes. La fusion des gamètes mâle et femelle donne naissance à un œuf diploïde. C'est à ce niveau que les chromosomes s'apparient et se croisent. Cet œuf va subir une division réductionnelle lors de la méiose pour donner naissance à un élément haploïde mobile appelé ookinète.

L'ookinète traverse la muqueuse intestinale du moustique et s'enkyste dans la partie externe pour donner naissance à l'oocyste. Ces oocystes contiennent des sporozoïtes qui peuvent migrer vers les glandes salivaires. Lors d'un repas sanguin, ces sporozoïtes sont injectés chez un sujet sain. La sporogonie dure en moyenne 15 jours [22].

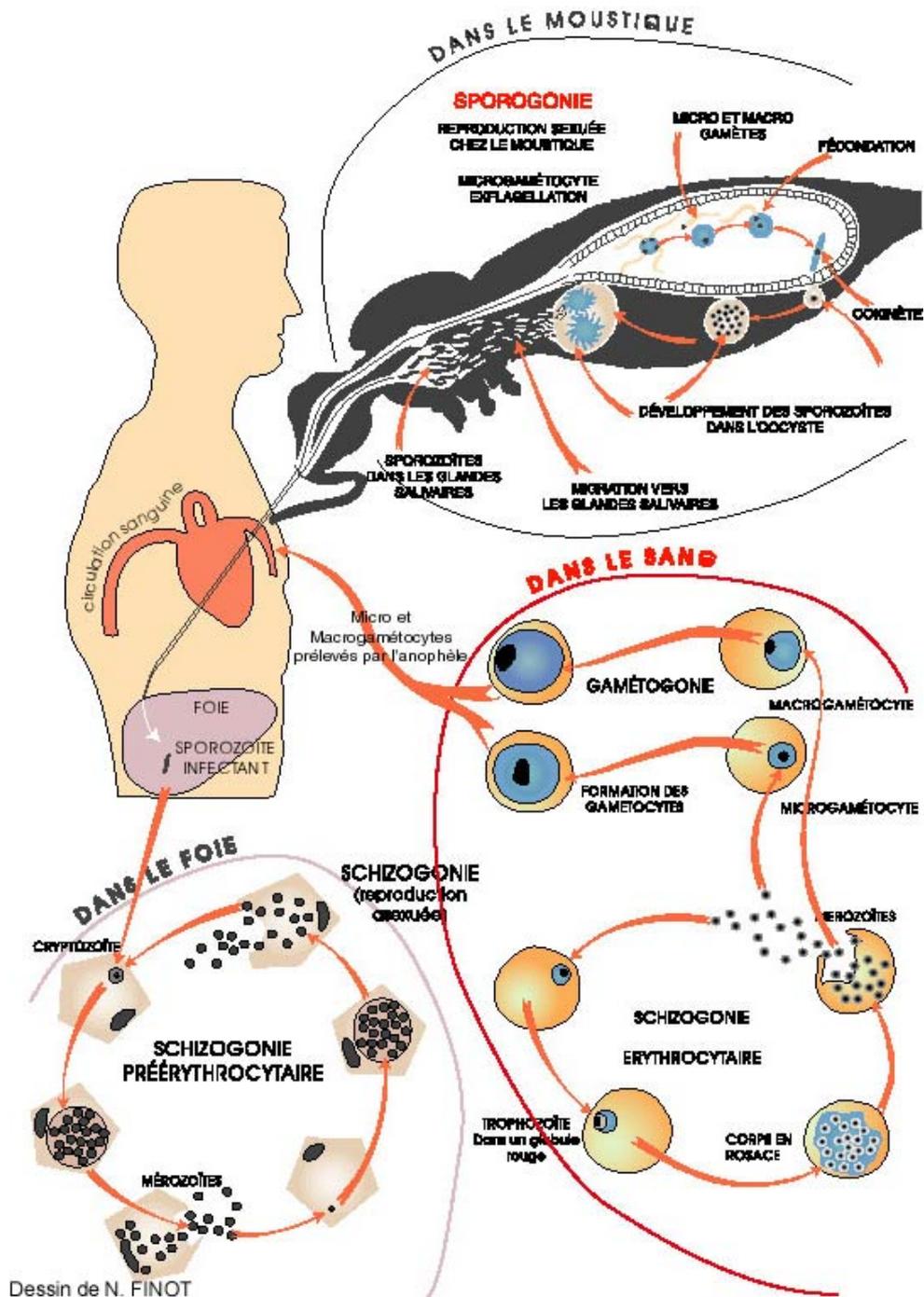


figure 2 : Cycle du plasmodium (source : www.membre.lycos.fr [23])

1.1.3. Physiopathologie du paludisme grave [24]:

Au niveau du SNC le plasmodium est à l'origine de complications redoutables dont le paludisme cérébral ou neuropaludisme. Celles-ci consistent en des thromboses capillaires responsables de lésions vasculaires et hémorragique, provoquant des altérations dégénératives des cellules nerveuses, entourées d'infiltrats cellulaires. Plusieurs théories sont invoquées pour expliquer ces phénomènes:

1.1.3.1 Des obstacles mécaniques sur la circulation micro-capillaire et veineuse à cause d'une déformabilité diminuée des érythrocytes parasités et de la formation de « rosettes » constituées d'un globule rouge parasité auquel adhèrent des érythrocytes normaux. Ces phénomènes causent une diminution du débit circulatoire et un coma métabolique réversible.

Il a été rapporté récemment le rôle de polymorphisme du récepteur 1 du Complément (CR1) dans le phénomène d'adhésion entre les globules rouges aboutissant à la formation des rosettes. En effet, les globules rouges déficitaires en CR1 ne permettraient pas le phénomène de roseting au cours de l'infection par le *Plasmodium*.

1.1.3.2 Adhérence immunologique des globules rouges parasités à l'endothélium vasculaire post-capillaire causant des ralentissements circulatoires importants; cette adhérence serait sous la dépendance de certaines protéines de surface des globules rouges parasités visibles au microscope électronique (protubérances ou knobs), des lymphocytes T CD4+, de certaines cytokines en particulier du TNF α et des récepteurs endothéliaux du type ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1).

L'expression symptomatologique constituera en une hémiplégie ou des convulsions, des troubles de la thermorégulation avec hyperpyrexie, une altération progressive de la conscience.

Durant la grossesse, l'accumulation des GR parasités qui adhèrent les un aux autres et qui sont détruits sur place, crée un appel de macrophages. Cet

engorgement peut causer un blocage des espaces intervillositaires et une thrombose placentaire. Il y a une diminution des échanges entre la mère et le fœtus.

La diminution des échanges foeto-maternels est une des raisons pour lesquelles la chimioprophylaxie est préconisée chez la femme enceinte. Elle vise à prévenir les fortes parasitémiées.

1.1.4. Manifestations cliniques du paludisme [25] :

1.1.4.1 la primo-infestation :

◆ phase d'incubation:

Entre une et plusieurs semaines après la piqûre infectante, elle correspond à la schizogonie hépatique et aux premiers cycles érythrocytaires, on note l'absence de signes cliniques.

◆ phase d'invasion:

Cette phase est caractérisée par le syndrome pseudo-grippal avec fièvre continue au début accompagnée de myalgies, céphalées, courbatures. Chez l'enfant on observe des troubles digestifs : nausées, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales et hépatomégalie.

◆ Phase d'état:

Elle correspond aux schizogonies érythrocytaires, la fièvre est intermittente en principe rythmée par l'éclatement des schizontes murs et le déversement du pigment palustre pyrogène dans le sang. On distingue deux types de fièvre :

- fièvre tierce : fièvre toutes les 48 heures ;
- fièvre quarte : fièvre toutes les 72 heures.

Chaque accès palustre est caractérisé par la succession de "frisson, chaleur, sueur", l'ensemble dure 10 à 12 heures et est suivi d'une apyrexie. En principe une dizaine d'accès palustres se succèdent pour constituer une crise de paludisme.

1.1.4.2 Paludisme grave selon l'OMS 2000 [26] :

Les formes graves du paludisme à *Plasmodium falciparum* sont définies par la présence dans le sang de trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* associée à au moins un des critères suivants:

- **Paludisme cérébral ou neuropaludisme:** score de Glasgow inférieur ou égal à 9 ou score de Blantyre inférieur à 2 chez l'enfant de moins de 5 ans;
- **Trouble de conscience:** score de Glasgow compris entre 9 et 15;
- **Convulsions répétées:** fréquence supérieure à une fois par 24 heures;
- **Prostration;**
- **Syndrome de détresse respiratoire;**
- **Ictère;**
- **Acidose métabolique:** taux de bicarbonate plasmatique inférieur à 15 mmol/l;
- **Anémie grave:** taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl ou hématocrite inférieur à 15%;
- **Hyperparasitémie:** parasitémie supérieure ou égale à 4% chez les sujets non immuns et 20 % chez les sujets immuns;
- **Hypoglycémie** (glycémie inférieure à 2,2 mmol/L)
- **Hémoglobunurie macroscopique;**
- **Insuffisance rénale :**
 - . Diurèse inférieure à 40 ml/kg/24h ou créatinémie supérieure à 265 μ mol chez l'adulte;
 - . Diurèse inférieure à 12 ml/kg/24h ou créatinémie trop élevée pour l'âge.
- **Collapsus circulatoire:** tension artérielle systolique inférieure à 50 mmHg avant 5 ans ou à 80 mmHg après 5 ans;
- **Saignement anormal;**
- **Oedème pulmonaire.**

1.1.5. Diagnostic biologique du paludisme :

Plusieurs méthodes sont utilisées :

1.5.1 La microscopie :

En immersion à l'objectif 100, des différents stades du parasite (gamétocyte, trophozoïte, schizontes) dans le sang sont observés sur les lames préalablement colorées au Giemsa et bien séchées. Deux techniques sont utilisées :

a) la goutte épaisse (GE) :

C'est la technique de diagnostic de référence du paludisme. Il s'agit d'une technique de concentration des parasites sur lame à partir d'une goutte de sang capillaire suivie de coloration au Giemsa et de l'observation au microscope.

b) le frottis mince (FM) :

C'est la technique de référence pour le diagnostic de l'espèce, car elle permet non seulement de voir les parasites mais aussi d'apprécier la forme des globules rouges parasités.

1.1.5.2 Les tests de diagnostic rapide :

Ce sont des tests basés sur les réactions anticorps-antigènes suivies de la révélation du complexe Ag-Ac avec un chromogène. On a : OptiMALT-IT (PfLDH) et Parasight (PfHRP II). Cependant il faut noter que les antigènes restent positifs quelques jours (7 jours et plus) et peuvent être faussement positifs en présence de facteurs rhumatoïdes.

1.1.5.3 La PCR (Polymerase Chain Reaction) :

C'est une technique de biologie moléculaire basée sur la sélection puis l'amplification d'un gène spécifique du parasite à partir d'amorces spécifiques de ce gène. Elle a l'avantage de pouvoir détecter une souche spécifique du parasite par des amorces spécifiques de gène ou après digestion du produit de PCR avec des enzymes de restriction spécifiques. Elle permet la détermination des parasitémies très faibles.

En pratique, le diagnostic parasitologique repose sur le frottis sanguin :

- positif, il permet l'identification de l'espèce et le calcul de la parasitémie,
- négatif, il ne doit pas faire conclure à l'absence d'accès palustre, mais faire pratiquer une goutte épaisse et un 2^{ème} frottis (et si possible un test rapide sur bandelette) et seule la négativité de ces examens permet de conclure à l'absence d'accès palustre.

1.1.6 Traitement :

1.1.6.1. Traitement curatif :

1.1.6.1.1 Les antipaludiques :

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse qui est administré par voie orale, parentérale ou rectale à dose respectable permettant de détruire le parasite du paludisme ou de bloquer sa croissance dans le but de guérir ou de prévenir la maladie parasitaire.

Les antipaludiques utilisés sont classés selon l'activité et la structure chimique.

1.1.6.1.1.1 Classification des antipaludiques selon l'activité [27]:

On distingue des schizontocides et des gamétocytocides.

1.1.6.1.1.1.1. Les schizontocides : ils sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires, on peut citer : la chloroquine, l'amodiaquine, la quinine, la méfloquine, l'halofantrine, le sulfadoxine-pyriméthamine et le proguanil, le quinghaosu et ses dérivés.

1.1.6.1.1.1.2 Les gamétocytocides : ils sont actifs à la fois sur les gamétocytes et sur les parasites intrahépatiques. On peut citer la primaquine, la plamachine et la rhodoquine.

1.1.6.1.1.2 Classification des antipaludiques selon la structure chimique [27]:

On distingue : les amino-4-quinoléines, les méthanol quinoléines, les amino-8-quinoléines, les biguanides, les diaminopyrimidines, les sulfamides, les molécules dérivées de quingaosu et certains antibiotiques.

1.1.6.1.1.2.1 Les amino-4-quinoléines : ils ont en commun un noyau quinoléine, une chaîne latérale aminée en 4 et un radical. On peut citer la chloroquine , l'amodiaquine, l'hydroxychloroquine, la cycloquine, l'amopyrine... ;

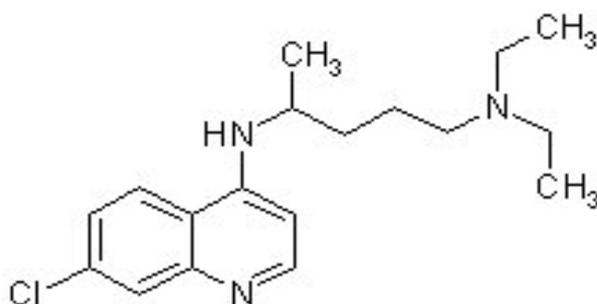


figure3 : formule chimique de la chloroquine [28]

1.1.6.1.1.2.2. Les méthanol quinoléines : ils comportent un cycle quinoléine et un radical méthanol (carbinol) en position 4. Nous avons la quinine, la méfloquine et l'halofantrine;

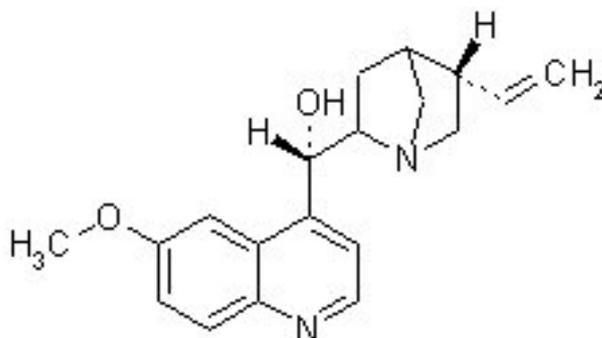


figure4 : formule chimique de la quinine [28]

1.1.6.1.1.2.3. Les amino-8-quinoléines : il s'agit de la primaquine, la pamaquine, la pentaquine et la plasmoguinine ;

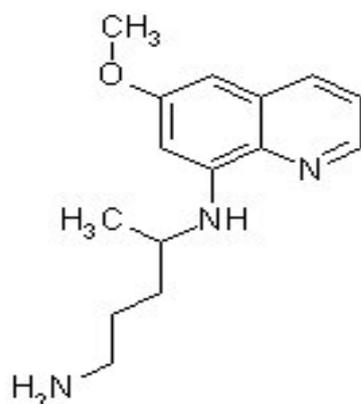


figure5 : formule chimique de la primaquine [28]

1.1.6.1.1.2.4. Les biguanides : nous avons le proguanil

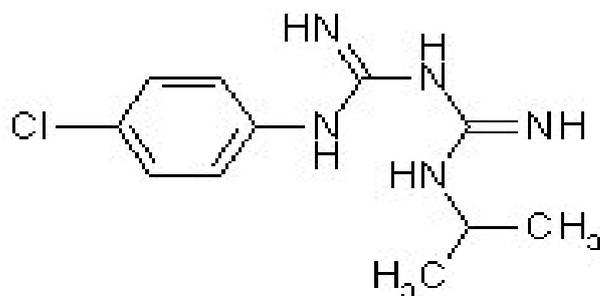


figure6 : formule chimique du proguanil [28]

1.1.6.1.1.2.5. Les diaminopyrimidines : ils sont composés de la pyriméthamine et de la trimétoprime ;

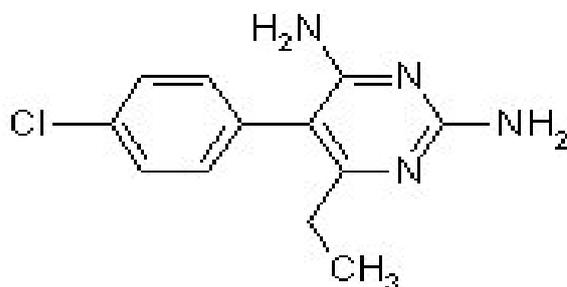


figure7 : formule chimique de la pyriméthamine [28]

1.1.6.1.1.2.6. Les sulfamides sont composés de sulfadoxine et la sulfaméthopyridazine ;

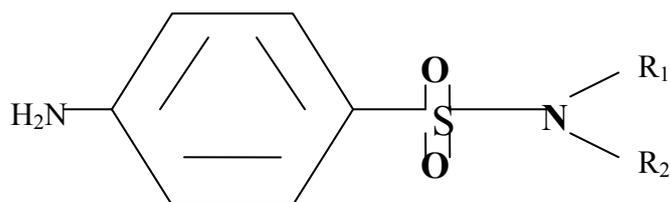


figure 8: formule chimique des sulfamides [28]

1.1.6.1.1.2.7. Les molécules dérivées de quingaosu : l'arthéméter, l'arthémésinine et l'artésunate ;

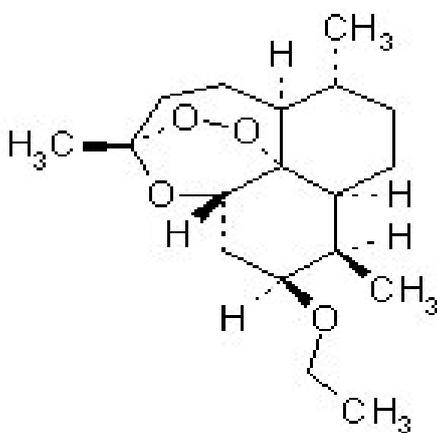


figure 9: formule chimique de l'artémisine [28]

1.1.6.1.1.2.8. Les antibiotiques : parmi les antibiotiques nous avons la doxycycline, la clindamycine et l'érythromycine [29].

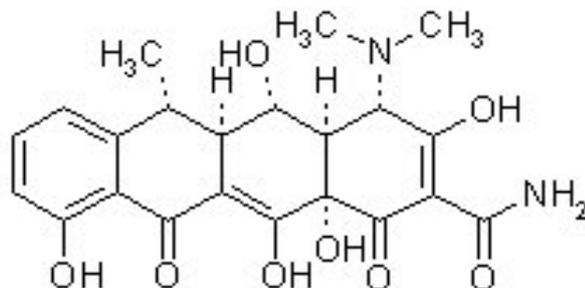


figure10 : formule chimique de la doxycycline [28]

1.1.6.1.1.3 Les associations :

Les produits sont administrés simultanément afin de prévenir l'apparition des souches chimiorésistantes en utilisant des dérivés à action synergique et ayant des mécanismes d'actions différentes ou complémentaires. Nous avons les associations suivantes :

- Proguanil (200 mg) + Chloroquine (100mg) = **Savarine®**

Cette molécule est utilisée en prophylaxie chez l'homme en raison d'un comprimé par jour

- Sulfadoxine (500 mg) + Pyriméthamine (25 mg) = **Fansidar®**

Utilisé surtout dans les zones chloroquinorésistantes. La dose adulte est de 3 comprimés en prise unique (1cp/10kg pour les enfants).

- Sulfadoxine (500 mg) + Pyriméthamine (25 mg) + méfloquine (25 mg) = **Fansimef®**

- Chlorproguanil (80mg) + dapsonne (100mg) = **Lapdap®**

- Atovaquone (250mg) + proguanil (100mg) = **Malarone®**

- Artesunate + méfloquine = **Artequin®**

- Artemether (20mg) + Lumefantrine (120mg) = **Coartem®**

- Artesunate + cotrimoxazole = **Coarinate®**

1.1.6.2 Prévention :

A l'intérieur de la maison :

- Utiliser des moustiquaires de lit imprégnées de produits chimiques ;
- Rendre la maison impénétrable aux insectes : gardez les portes et les fenêtres toujours fermées ; mettre des moustiquaires aux fenêtres ; utiliser les spirales insecticides, les diffuseurs électriques, voir la climatisation.

A l'extérieur de la maison :

- Porter des vêtements appropriés, de couleur claire, à manches longues, etc.
- Lutter contre les gîtes larvaires ;
- Appliquer des sprays, des crèmes ou des lotions répulsives ;
- Se coucher dans un hamac ou sous moustiquaire fermée ! Penser également à imprégner régulièrement le hamac et la moustiquaire ;
- Faire une chimioprophylaxie avant, pendant et après les voyages en zone d'endémie palustre ;
- Faire le traitement symptomatique chez les enfants de moins de 5 ans.

Comme tout autre médicament, les médicaments antipaludéens peuvent avoir des effets indésirables. Ces effets sont rares et disparaissent dès l'arrêt du traitement. Leur risque est toujours nettement inférieur aux risques liés au paludisme.

1.2. DREPANOCYTOSE :

1.2.1 Epidémiologie de la drépanocytose :

La drépanocytose, maladie génétique caractérisée par la présence d'hémoglobine S est l'hémoglobinopathie la plus fréquente au monde et atteint plus de 50 millions d'individus. Elle survient essentiellement dans la race noire et est répandue dans le monde entier. La fréquence du trait drépanocytaire est évaluée à 40 % en Afrique centrale (zone intertropicale occidentale du 15^e Nord au 20^e Sud). Dans les pays d'immigration africaine (Etats-Unis , Caraïbes) il est présent chez environ 10 % des sujets de race noire. Dans les populations non africaines le gène *S* est retrouvé dans les populations du pourtour méditerranéen (Grèce, Sicile, Espagne, Turquie, Arabie Saoudite, Yémen, Israël). En Europe les drépanocytaires sont en nombre croissant : le nombre de formes majeures recensées aurait doublé en Grande-Bretagne entre 1986 et 1991 et serait supérieur à 5 000 cas [2].

Dans un grand nombre de pays tropicaux, la drépanocytose constitue un problème majeur de santé publique qui touche 2% de tous les nouveau-nés, ainsi plus de 200000 enfants naissent atteints de drépanocytose chaque année en Afrique. Dans certaines zones rurales d'Afrique le taux d'enfants atteints de drépanocytose qui ne dépassent pas l'âge de 5 ans avoisine les 98%. On estime que la maladie est directement ou indirectement responsable de 8 à 10% des cas de mortalité infantile dans la plupart des pays africains [30].

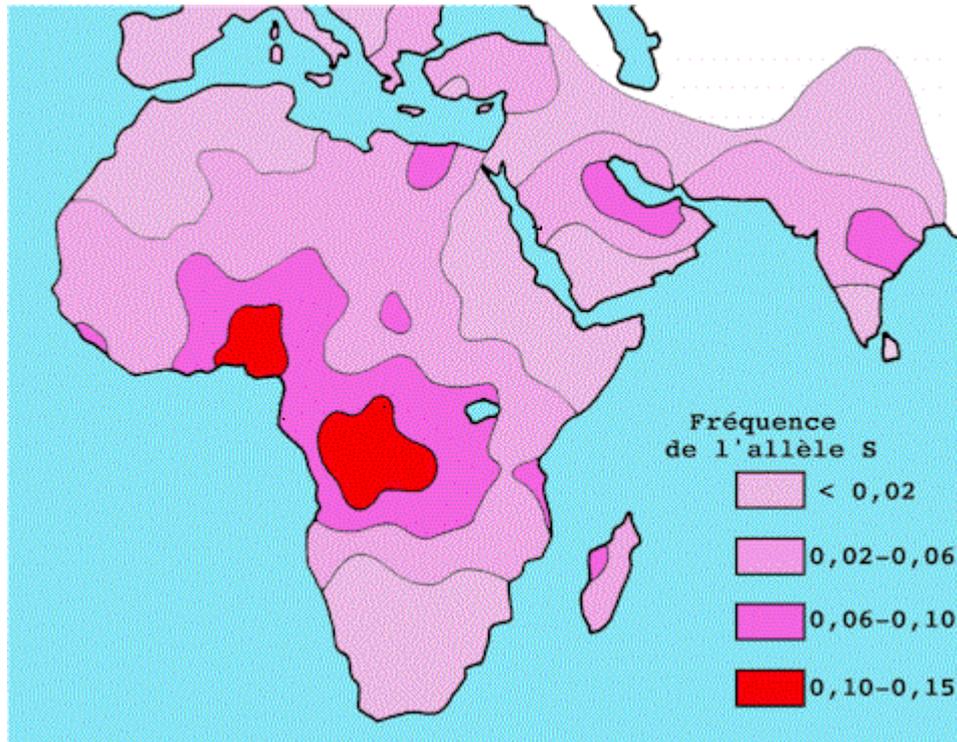


figure 11 : la fréquence de l'allèle S en Afrique et dans certaines régions du monde (source : www.sciences.uqam.ca) [31].

1.2.2 Génétique [32] :

La transmission de la drépanocytose se fait selon un mode autosomique codominant. Pour le clinicien, elle semble être récessive puisque seuls les homozygotes sont gravement malades. En fonction des phénotypes des parents plusieurs situations peuvent se présenter (**fig 12**) :

Transmission de la drépanocytose

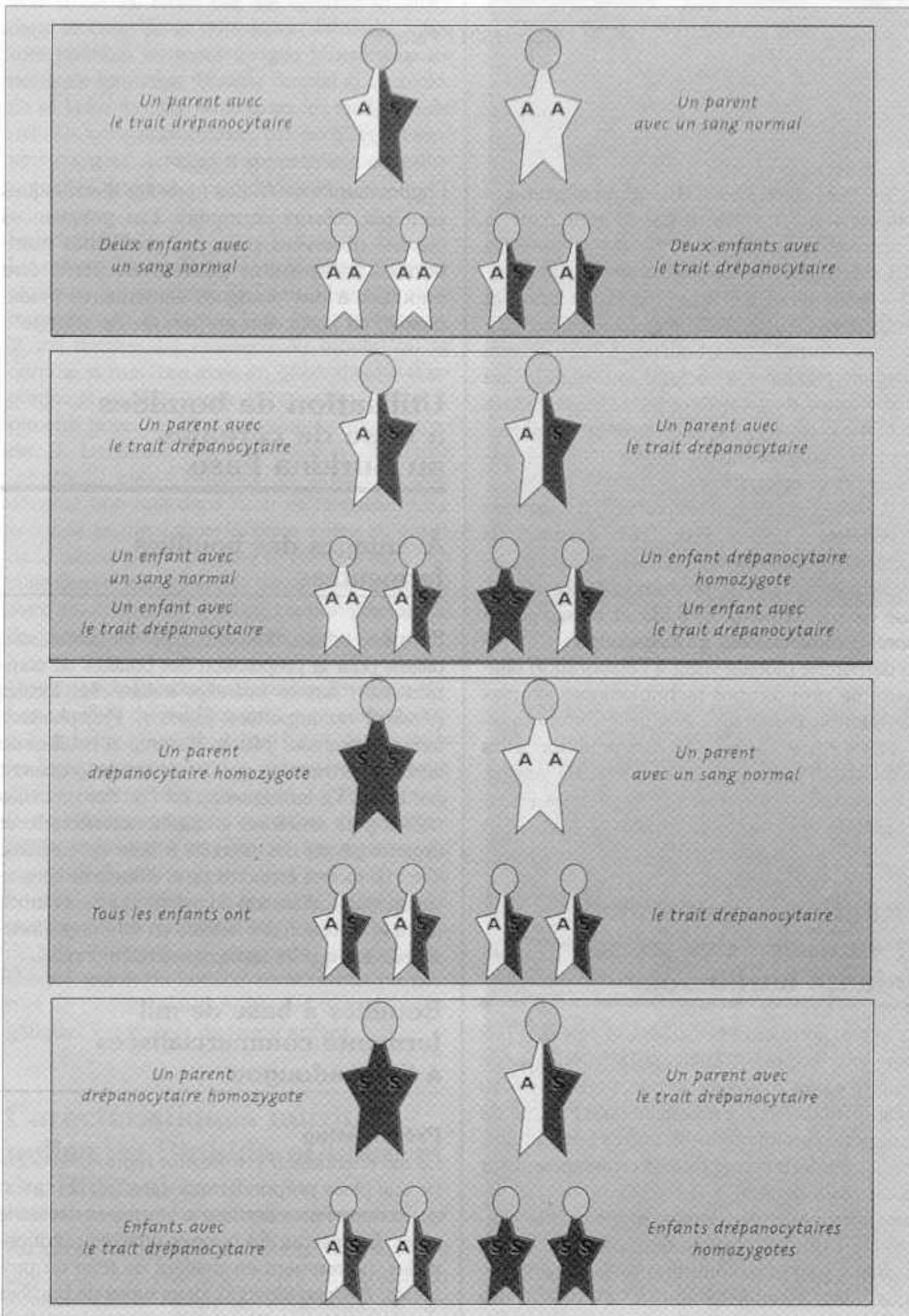


Figure12 : transmission de la drépanocytose (documentation.ledamed.org) [33]

1.2.3 Physiopathologie :

La maladie est liée à une mutation ponctuelle, responsable d'une substitution sur la chaîne β de la globine, d'un acide glutamique par une valine: l'hémoglobine S qui en résulte ne diffère donc de l'hémoglobine A que par un acide aminé en position 6 de la chaîne β . Les chaînes α , normales, se combinent avec les chaînes β S pour former l'hémoglobine S, dont la charge électrique diffère de celle de l'hémoglobine A : la différence de migration en électrophorèse permet de les différencier [34].

La polymérisation est à l'origine de la maladie drépanocytaire. Vu au microscope électronique, le globule rouge drépanocytaire (HbS) apparaît rempli d'un gel insoluble formé par des cristaux longitudinaux, long d'1 à 15 microns de diamètre constitués par des polymères d'Hb. La présence de ces structures fibreuses et tubulaires donne au GR une forme caractéristique en faucille ou feuille de houx : c'est la falciformation. Cette déformation se produit à chaque fois que le GR est soumis à certaines conditions telles que : l'hypoxie, la fièvre, les situations d'acidose, de déshydratation, d'hypersudation, d'exposition au froid et en altitude. Les drépanocytes (globules rouges drépanocytaires) ainsi formés perdront au bout d'un certain temps de leur souplesse et formeront des thromboses qui boucheront la micro-circulation sanguine déclenchant de fortes douleurs (vaso-occlusion), en particulier dans les os et l'abdomen. En outre les drépanocytes fragiles, sont prématurément détruits dans le système réticulo-endothélial provoquant des anémies parfois sévères ainsi que la production accrue de bilirubine (ictère). On note également une expansion nette de la moelle osseuse dont les besoins métaboliques s'accroissent (hyperplasie médullaire). La répétition des accidents de thrombose entraîne une altération de la fonction splénique favorisant ainsi des infections chez les patients drépanocytaires [34].

1.2.4 Manifestations cliniques :

1.2.4.1 Forme hétérozygote AS :

Appelée couramment trait drépanocytaire, le sujet porteur est exempt de toute complication affectant l'état général ou hématologique dans les conditions physiologiques normales. La concentration érythrocytaire de l'hémoglobine S est trop faible pour que la falciformation se produise *in vivo*. Cela n'est possible qu'en cas de circonstances exceptionnelles. Le risque le plus grand pour les porteurs du trait drépanocytaire est d'ordre génétique.

1.2.4.2 Forme homozygote SS :

Elle est de loin la forme la plus grave. Sous l'effet protecteur de l'HbF, les trois premiers mois de l'enfant drépanocytaire sont asymptomatiques. Elle est ensuite d'une grande sévérité : 25 à 50% meurent avant 2 ans et 5 à 10% seulement atteignent l'âge adulte. Dès l'âge de 4 mois il existe une anémie hémolytique et vers 6 mois souvent une splénomégalie qui tend à disparaître après 17 ans.

Le **syndrome main-pied** dont le maximum de fréquence se situe entre le 6^{ème} et le 18^{ème} mois après la naissance est la première complication souvent révélatrice de la maladie. Il est caractérisé par une tuméfaction aiguë et douloureuse du dos des mains et des pieds empêchant les mouvements des mains et la marche. L'œdème déborde souvent à la paume et à la plante du pied. Il prédomine aux métacarpes et aux métatarses, mais peut déborder sur les phalanges, voire sur l'ensemble des doigts ou des orteils qui sont boudinés. L'atteinte peut se limiter à une main ou à un pied. Le syndrome main-pied s'accompagne de fièvre les premiers jours, sans qu'une infection locale soit nécessairement associée. Cette poussée dure 3 à 5 jours, rarement une semaine. Dans les cas favorables les signes s'estompent spontanément sauf en raison d'étiologies déclenchantes (infections, complications). Cette crise peut évoluer vers les ostéomyélites [35].

Les cinq premières années de la vie sont marquées par le risque de survenue de séquestration splénique aiguë et par une fréquence importante d'infections graves. Ces complications sont responsables d'un taux de mortalité précoce encore important dans certaines régions [2].

L'évolution de la drépanocytose est caractérisée par l'existence de crises d'anémie hémolytique évoluant selon différentes modes : le plus souvent des crises de déglobulisation et des crises vaso-occlusives douloureuses ; plus rarement des crises de séquestration splénique et des crises aplasiques mettant en jeu le pronostic vital.

Les crises vaso-occlusives douloureuses sont possibles dans tous les territoires vasculaires. Fréquentes au cours de l'enfance, elles deviennent plus rares à l'âge adulte. Elles peuvent être provoquées par une déshydratation, une infection, une hypoxémie, mais surviennent parfois également sans facteur déclenchant.

Les crises ostéo-articulaires sont les plus fréquentes et constituent très souvent le premier motif de consultation. Elles sont le plus souvent aiguës et transitoires : douleurs osseuses ou articulaires souvent nocturnes.

En dehors de ces manifestations ostéo-articulaires la drépanocytose peut être à l'origine de **complications diverses** :

- **cardio-pulmonaires** : cardiomyopathie ischémique, hypertension artérielle pulmonaire, poumon embolique, infection pulmonaire ;
- **digestives** : lithiase biliaire pigmentaire (liées à l'hémolyse chronique) qui atteint 50 % des drépanocytaires après 20 ans ;
- **neurologiques** : accidents vasculaires cérébraux, comitialité ;
- **oculaires** : rétinopathie ischémique parfois responsable de décollement rétinien source de cécité ;

- **génito-urinaires** : atteinte tubulaire, infection urinaire, insuffisance rénale, priapisme ;
- **cutanées** : ulcères cutanés siégeant préférentiellement au tiers inférieur de jambe et sur le dos du pied, éléphantiasis.

Chez l'adulte les crises douloureuses et les complications infectieuses sont plus rares mais les atteintes dégénératives se développent : insuffisance respiratoire, atteinte cardiaque ou rénale, rétinopathie [2].

1.2.5 Diagnostic biologique [32] :

1.2.5.1 Numération Formule Sanguine (NFS):

Elle précise l'importance de l'anémie qui est variable, le taux d'hémoglobine variant en moyenne de 6 à 10 g/dl. Il est important de connaître le taux d'hémoglobine basal afin d'évaluer les variations par rapport au taux habituel d'un patient. L'anémie est normochrome normocytaire.

L'examen du frottis sanguin révèle la présence d'hématies en forme de "faucille" ou drépanocytes (**fig 13**) , caractéristiques de la maladie. Le taux de réticulocytes est très élevé, sauf en cas d'érythroblastopénie.

La présence de corps de Jolly accompagne une atrophie splénique, on peut également retrouver une érythroblastose, une polychromatophilie, des ponctuations basophiles.

La bilirubine libre est augmentée et haptoglobine est effondrée.

1.2.5.2 Le test d' Emmel ou test de falciformation :

L'examen du frottis sanguin peut être négatif, il est alors possible de déclencher au laboratoire la falciformation, soit en rajoutant du métabisulfite au sang du malade soit en créant artificiellement une atmosphère pauvre en oxygène.

On observe alors à l'état frais, entre lame et lamelle, les hématies qui prennent progressivement la forme typique en "faucille" ou drépanocytes (**fig 13**).

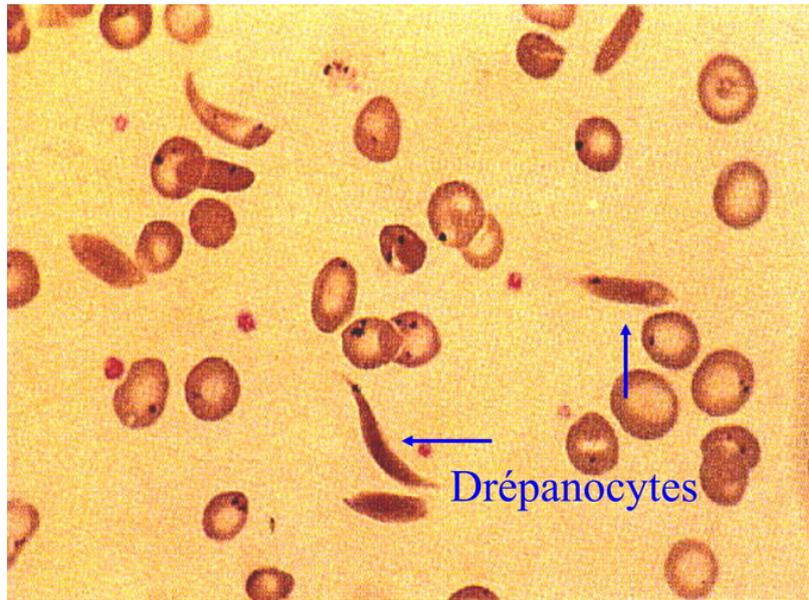


figure 13 : globules rouges normaux et drépanocytes

(source: www.leucemie-espoir.org/spip/IMG/jpg/Doc_022.jpg [36])

1.2.5.3 Le test d'Itano ou test de solubilité :

L'hémoglobine S, réduite par action d'hydrosulfite de sodium, précipite dans une solution de phosphate 2,24 M.

Ce test n'est toutefois pas spécifique car d'autres hémoglobines, plus rares, peuvent également précipiter.

1.2.5.4 L'électrophorèse de l'hémoglobine :

Elle permet de poser le diagnostic en mettant en évidence la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente des hémoglobines normales.

Elle permet également de différencier les formes homozygotes des formes hétérozygotes, ainsi que la présence éventuelle d'une autre anomalie de l'hémoglobine associée (autre mutation ou thalassémie).

1.2.5.5 Isofocalisation électrique :

Elle est effectuée sur un support de polyacrylamide chargé d'ampholytes et en présence d'un gradient de pH.

Cette technique est plus sensible et plus spécifique mais également plus coûteuse. C'est la méthode de choix pour les nouveaux nés. Le prélèvement peut être réalisé sur du papier buvard et être transmis dans un laboratoire de référence utilisant cette technique.

D'autres techniques peuvent être utilisées Dosage spectrophotométrie d'HbS et HbA2 après séparation sur micro-colonnes échangeuses d'ions, HPLC (Chromatographie liquide de haute pression) pour des laboratoires spécialisés.

1.2.5.6 Diagnostic anté-natal :

Il est possible, lorsque les deux parents sont porteurs de la mutation (**fig 12** transmission de la drépanocytose) de proposer un diagnostic anté-natal.

Le diagnostic est effectué par PCR (Polymerase Chain Reaction) en utilisant des sondes nucléotidiques de synthèse reconnaissant les séquences mutées et normales. Le diagnostic est effectué après amplification génique de l'ADN de la séquence correspondant à la mutation.

Le diagnostic de drépanocytose, évoqué par la clinique ou recherché dans le cadre d'une enquête familiale, est biologique. La présence, spontanée ou provoquée, de drépanocytes sur frottis sanguins est caractéristique de la maladie, mais c'est l'étude de l'hémoglobine qui permet d'affirmer le diagnostic. L'électrophorèse de l'hémoglobine est le plus souvent suffisante pour le diagnostic de la drépanocytose.

1.2.6 Traitement :

1.2.6.1 Traitement préventif :

- Eviction des facteurs déclenchants possibles : éduquer le patient et son entourage pour éviter le froid, l'hypoxie ; antipyrétique en cas de fièvre.
- Prévention des infections gravissimes type pneumocoque et méningocoque :
 - consulter en urgence en cas de fièvre
 - vaccinations anti-pneumococcique, anti-haemophilus, anti-hepatite B
 - penicillinothérapie prophylactique quotidienne pour prévenir les infections pneumococciques (poursuivie au moins jusqu'à l'âge de 10 ans).
- En cas de situation à risque de crise drépanocytaire : transfusion d'échange pour diminuer le taux d'hémoglobine S.
- Prescription régulière de foldine pour prévenir une carence en folates.

1.2.6.2 Traitement symptomatique :

Il comprend :

- Le repos, l'hyperhydratation, l'utilisation d'antalgiques pouvant varier du grade I aux morphiniques, associés ou non aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Une transfusion : indiquée en cas d'aggravation de l'anémie chronique avec un taux dHb inférieur à 6g/dl (lors d'une hyperhémolyse, d'un épisode vaso-occlusif, d'une érythroblastopénie ou d'une séquestration splénique).
- Une antibiothérapie à spectre étendu, devra être discutée au cas par cas.
- L'oxygénothérapie indiquée pour le syndrome thoracique.
- La prévention avec de l'acide folique car ayant une action régénératrice de la moelle osseuse.

De nouvelles thérapies sont entrain de voir le jour, il s'agit :

- des inducteurs de la synthèse d'HbF,
- de la transplantation médullaire allogénique,
- de la thérapie génique.

1.3. RELATION PALUDISME-DREPANOCYTOSE :

Les plus hautes fréquences de l'HbS se trouvent dans une zone géographique comprise entre le 10^{ème} parallèle Nord et le 15^{ème} parallèle Sud. Cette zone qui s'étend du Sud du Sahara à la rivière Zambèze a été baptisée "ceinture sicklémique" par Lehmann [2]. Cette aire géographique à haute fréquence drépanocytaire correspond à la zone d'endémie palustre en Afrique (fig 14).

La superposition des cartes de distribution de l'HbS et du *Plasmodium falciparum* est à l'origine de plusieurs théories sur les relations entre drépanocytose et paludisme.

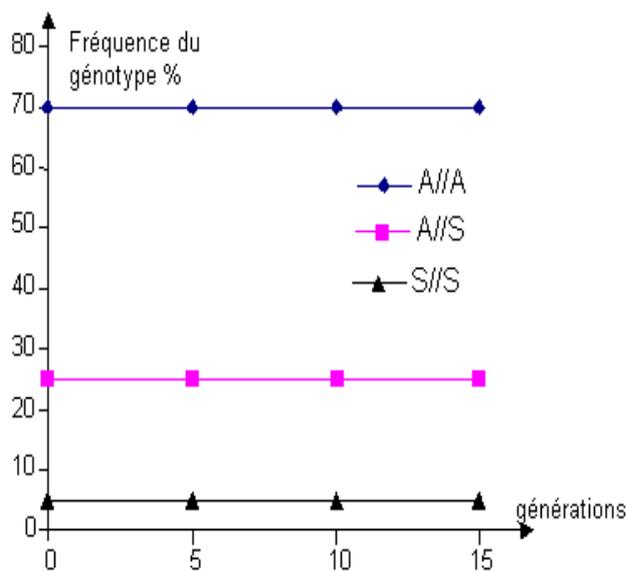
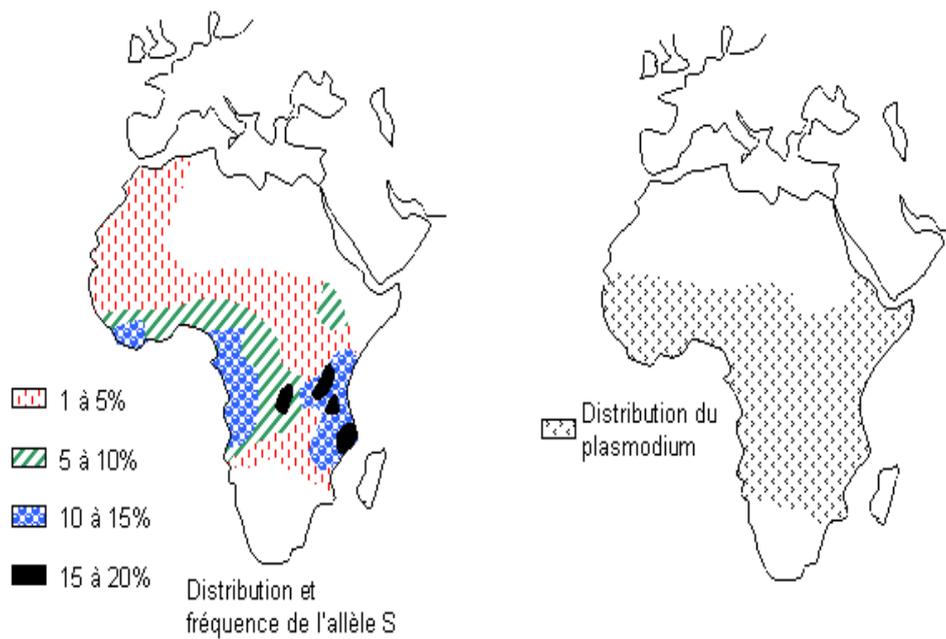
La première théorie, celle de "malaria hypothesis" ou du "polymorphe équilibre" émise en 1949 par Haldane [37], reprise et argumentée en 1954 par Allison [3] plaide en faveur d'un avantage sélectif des sujets hétérozygotes AS vis à vis du paludisme.

Il est établi actuellement que les sujets hétérozygotes pour l'HbS font l'infection plasmodiale, mais ils développent beaucoup moins fréquemment les formes graves et compliquées (neurologiques en particulier) de la maladie que les sujets ayant une hémoglobine normale. Ainsi les sujets de phénotype normal (AA) mourraient plus souvent de paludisme que les sujets drépanocytaires hétérozygotes (AS) en zone d'endémie palustre. Selon certaines études pédiatriques en Afrique, le paludisme est la première cause de mortalité chez le drépanocytaire majeur [38]. Ce constat ne remet pas en cause l'effet de protection assurée par le gène de la drépanocytose contre les formes neurologiques de la maladie. Elle s'explique vraisemblablement dans la majeure partie des cas par une décompensation anémique brutale chez un sujet souffrant déjà d'une anémie chronique par des perturbations rhéologiques créées par l'infection parasitaire ; les travaux fondamentaux sur l'invasion de l'érythrocyte par le *Plasmodium* n'ont pas montré en effet de particularités pour l'érythrocyte

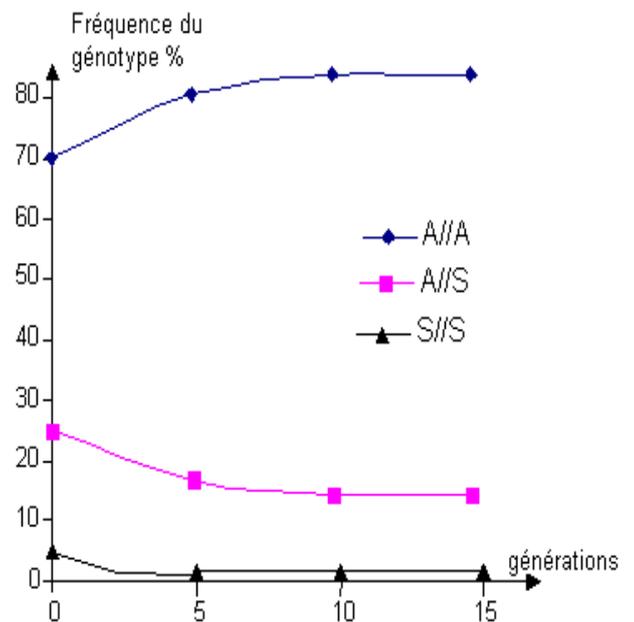
drépanocytaire. L'interruption du cycle du parasite dans le globule rouge drépanocytaire est en revanche démontrée [39].

Au Mali, les fréquences de l'HbS varient selon les ethnies [40, 41] et nous ne possédons aucune documentation fiable quant à la protection conférée par l'HbS contre les formes graves du paludisme. Des études préliminaires effectuées au pays Dogon et Malinké restent encore contradictoires par rapport à l'effet de protection conférée par l'HbS [42, 43].

Aucune étude n'a été effectuée sur la relation entre le paludisme et la drépanocytose dans la population Bambara et Kakoloh de Missira. Notre étude se propose d'évaluer l'impact du portage d'HbS en zone d'endémie palustre chez les Bambara et kakoloh.



fréquence des génotypes d'une population vivant dans une région avec paludisme



fréquence des génotypes d'une population vivant dans une région où le paludisme a disparu depuis T_0

figure14 : les zones de très hautes fréquences de la drépanocytose et du paludisme (source : [drépanocytose paludisme.htm](http://drépanocytose-paludisme.htm) [44]).

2. METHODOLOGIE :

2.1. Cadre et lieu de l'étude :

2.1.1 Présentation de la zone d'étude :

Notre étude a été réalisée dans le village de Missira, située dans la commune rurale de Sébénikoro I, dans la préfecture de Kolokani (Région administrative de Koulikoro).

Elle se situe sur la rive droite de la rivière de Baoulé qui marque la limite entre les cercles de Kolokani et de Kita ; la zone de Missira fait partie d'une entité géographique nommée " Boucle de Baoulé ".

La disponibilité de données préliminaires sur le paludisme et la sédentarisation de la population nous ont conduit à ce choix.

2.1.2 Situation géographique [45, 46]:

La Boucle de Baoulé comprend les parties Ouest du cercle de Kolokani, Est du cercle de Kita, Sud de Diema et Nord-Ouest de Kati.

Elle se situe entre les méridiens 8 longitude Ouest et 13 longitude Ouest et les parallèles 13 latitude Nord et 14 latitude Nord.

La zone de Missira est contiguë au Parc National et au forêt classée de Fina desquels elle n'est séparée que par le cours du Baoulé.

2.1.2.1 Climat, végétation et faune :

Le climat est de type soudanien avec une nette tendance sahélienne vers le Nord. Les deux saisons principales sont composées de la saison des pluies en relation avec des vents soufflant du Sud-Ouest (mousson) et la saison sèche durant laquelle l'harmattan (vent chaud et sec est orienté Nord-Est/Sud-Ouest) est prédominant.

► La saison sèche s'étale de Novembre à Mai et comprend une saison fraîche et une saison sèche :

- La saison fraîche (Novembre-Février) comporte des températures mensuelles de 23 à 29°C, des humidités relatives moyennes de 22 à 51% et une évaporation moyenne mensuelle variant de 76 à 317mm.
- La saison sèche chaude enregistre des températures moyennes mensuelles variant de 29 à 35°C et des humidités moyennes de 27 à 69%. L'évaporation atmosphérique en moyenne de 304 à 422/mois est également très intense.

► La saison des pluies couvre la période de Juin à Octobre et la valeur annuelle des précipitations diminue progressivement du Sud vers le Nord. Des moyennes établies sur une période de 40 ans notent un maximum de 1150,9mm et un minimum de 630,4 mm.

La végétation est de type savane arborée avec un tapis herbacé. L'arbre le plus fréquent est le karité (*Vittelaria paradoxa*).

Le paysage typique de la zone consiste en une surface d'érosion plane ancienne (pédiment) où s'élèvent des reliefs gréseux aux pentes abruptes entourés d'éboulis et protégés dans leur partie supérieure par un couvert de grès résistant ou une cuirasse latéritique.

La faune invertébrée est constituée par de nombreux insectes d'importance médicale dont le groupe des *Culicidae* (les anophèles, Culex et Aèdes). Parmi les vertébrés, on rencontre plusieurs espèces d'oiseaux, de reptiles et de mammifères.

2.1.2.2 Hydrographie :

Le fleuve Baoulé, à une dizaine de kilomètres du village, est le seul cours d'eau proche. Le Baoulé long de 842 km prend sa source dans les monts Mandingues à 700 m d'altitude à la confluence des rivières Simanko et

kéniébaoulé. Il se jette dans le Bakoye au Nord de Toukoto et ses affluents les plus importants sont de la source vers l'embouchure sont : le Bafing (rive gauche), le Kenie (rive gauche), le Kéniébako (rive gauche), le Bading-ko (rive gauche) et le Dla (rive droite). En hivernage, le fleuve coule sur toute sa longueur mais en saison sèche l'écoulement est interrompu et le lit présente de nombreux points d'eaux isolés.

Le Dla qui marque la limite Sud de la zone de Missira représente le déversoir de lac Wenia . Ce cours d'eau constitué de gîtes larvaires pour les simulies vecteurs de l'*Onchocerca volvulus* et les gîtes permanents pour le développement des anophèles pendant une bonne partie de l'année.



figure 15 : *Aperçu du Baoulé*

2.1.3 Population de Missira : activités économiques et infrastructures

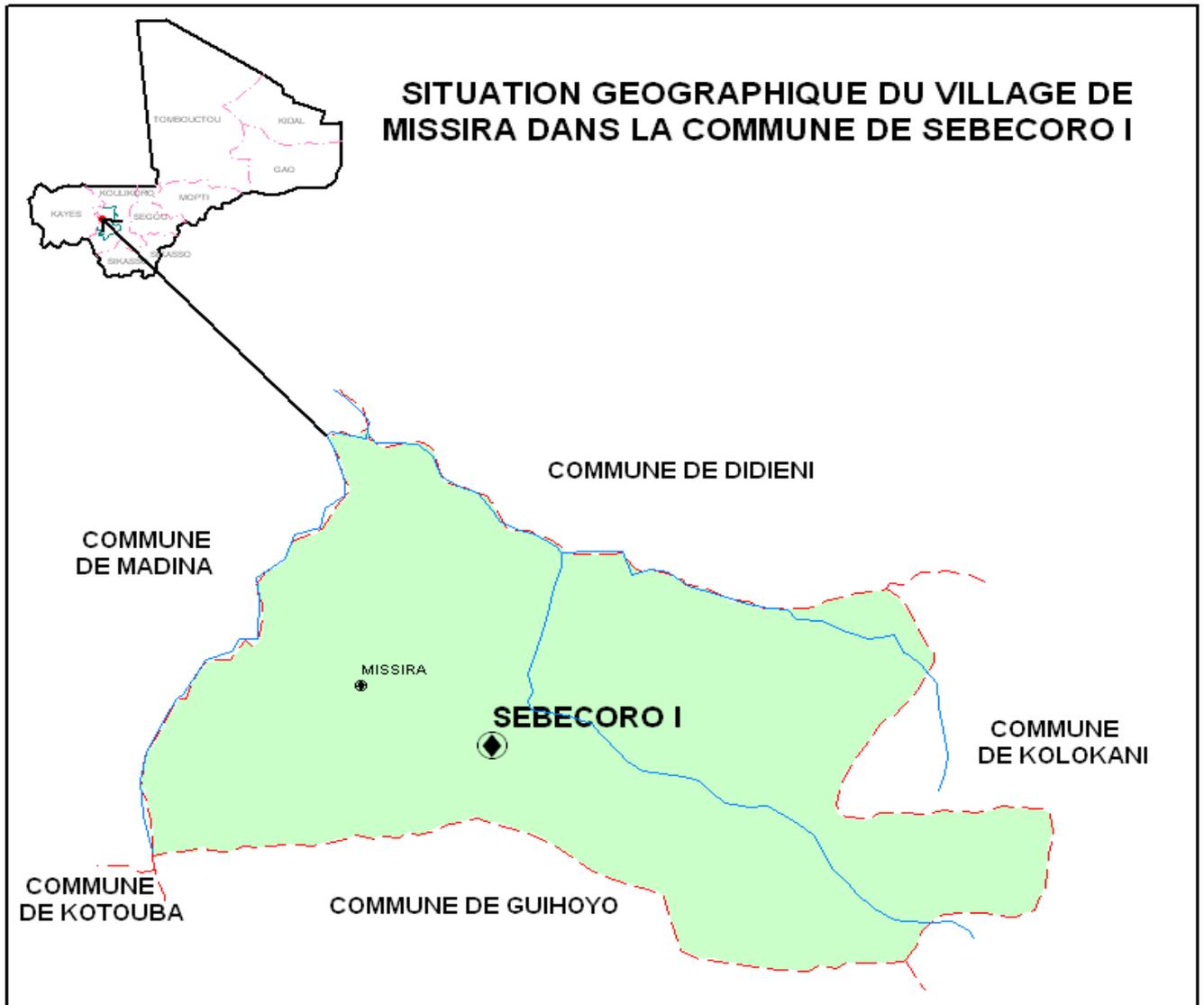
La population de Missira est estimée à 1300 habitants (recensement 2004). Elle se compose de sédentaires et de nomades et comprend plusieurs ethnies. Les sédentaires sont représentés par les Malinkés et les Khassonkés à l'Ouest et au Sud, les Sarakolés, les Bambara et les Kakoloh au Nord et à l'Est. Les nomades sont les Peulhs et les Maures. Les premiers conduisent généralement d'importants troupeaux de bovins et les seconds sont plutôt spécialisés dans l'élevage des ovins et des caprins.

Le village de Missira est composé essentiellement de Kakoloh qui sont en majorité des cultivateurs. Le modèle d'habitation le plus rencontré est une case à toit de terrasse entièrement construit en banco. Le village est dirigé par un chef de village qui a pour rôle essentiel de servir d'intermédiaire entre les autorités administratives et la population villageoise. Il est assisté par quelques conseillers et un représentant communal. Les membres d'une même famille exploitent en général un champ collectif et possèdent souvent un bétail en commun.

L'activité économique majeure des sédentaires de la zone de Missira est l'agriculture. La principale culture commerciale est l'arachide dont la commercialisation est assurée par l'ODIPAC. Le mil (*Pennisetum typhoides* = sagnon) et le sorgho (*Soeghum sp.*) sont les principales cultures vivrières, le haricot (*Phaseolus latus* = cho) et le maïs (*Zea mais* = kaba) viennent en second plan. La noix de karité (*Vitellaria paradoxa*), les fruits de néré (*Parkia biglobosa*), le tamarin (*Tamarindus indica*) et les fruits de baobab (*Andosonia digitata*) constituent les produits de cueillette les plus communs. Ces produits sont consommés, transformés en partie puis vendus sur les marchés locaux. Cette activité constitue une source de revenu importante pour les femmes et une source d'énergie pour les besoins alimentaires des populations. En plus de l'agriculture, la pêche est pratiquée en toute saison tandis que la chasse est en baisse d'intensité.

La pratique religieuse reste l'animisme malgré une influence croissante de l'Islam.

Il n'y a aucun centre de santé à Missira. Le centre le plus proche est le CSCOM de Sébékoro à 8 km vers lequel sont acheminés les malades. Un habitant du village sert d'intermédiaire entre le village et le centre de santé. Il a pour rôle de diriger les malades du village vers le centre de santé et de distribuer des médicaments de première nécessité dans le village. Cependant depuis trois ans une équipe de recherche composée de médecins et de biologistes siège à Missira.



LEGENDE :

----- LIMITE

● SITE D'ETUDE

— COURS D'EAU

figure 16 : Missira et communes environnantes (source:IGS).

2.2. Type d'étude et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale prospective à un passage qui s'est déroulée pendant 7 jours, du 08 mai au 15 mai 2005.

2.3. Critères d'inclusion et de non inclusion :

- Etaient inclus dans l'étude, les enfants âgés de 1 à 9 ans tout sexe confondu dont les parents avaient donné leur assentiment pour l'étude.
- N'étaient pas inclus dans l'étude, les enfants de moins d'un an, de plus de 9 ans, les adultes et les enfants dont les parents n'avaient pas donné leur assentiment pour leur participation à l'étude.

2.4. Déroulement de l'étude sur le terrain :

Trois postes de travail étaient sur place :

- **Un poste d'identification** : c'est le premier poste où l'enfant est identifié par un code. Ainsi chaque enfant se trouve attribué une carte d'identification sur laquelle figure une photo d'identité, le code de la famille le nom et prénom de l'enfant.
- **Un poste clinique**, composé d'un médecin et d'un étudiant en année de thèse. Leur tâche consistait à faire un examen clinique général de tous les sujets. L'examen se résumait à la prise de la température, du poids corporel, d'évaluer l'état clinique des patients. Après le poste clinique, les sujets étaient référés au poste biologique.

- **Un poste biologique**, composé d'un médecin biologiste, d'un pharmacien et de deux techniciens de laboratoire médical. Ce poste avait pour mission la réalisation des prélèvements veineux, des GE, des confettis et de la détermination des paramètres biologiques.

2.5. Paramètres étudiés :

- Paramètres cliniques :

Une prise systématique de la température à l'aisselle était effectuée chez tous les enfants aux différents passages. Elle a été ensuite corrigée en y ajoutant $0,5^{\circ}\text{C}$. Dans cette condition tout patient qui avait une température supérieure ou égale à $37,5^{\circ}\text{C}$ était considéré comme fébrile. La prise de température était complétée par un examen physique systématique (la prise du poids, évaluation de l'anémie sous les paupières, palpation de la rate).

- Paramètres biologiques :

C'étaient la parasitemie, le taux d'Hb, le type d'Hb

- Paramètres démographiques :

Il s'agissait de l'âge et le sexe. L'évaluation de ces paramètres était faite avant l'intervention.



Figure17 : le poste d'identification des enfants à Missira.



Figure18 : Notre équipe avec des enfants à Missira

2.6. Techniques d'analyses biologiques :

2.6.1. Etudes parasitologiques :

2.6.1.1 Préparation d'une goutte épaisse et d'un frottis mince [48]:

2.6.1.1.1 Matériel et réactifs :

- lames portes objets,
- vaccinostyles (lancettes) stériles,
- alcool à 90°,
- gants stériles en polyvinyle,
- coton hydrophile,
- bac de coloration,
- marqueurs indélébiles,
- boîtes OMS de conservation de lames,
- solution de Giemsa à 3%,
- eau distillée tamponnée (pH = 7,2),
- éprouvettes graduées (100cc, 500cc, 1 litre),
- râtelier,
- chronomètre,
- huile de bougie,
- crayon de papier
- microscope optique,
- huile d'immersion
- comprimé tampon (un comprimé tampon pour un litre d'eau),

2.6.1.1.2. La goutte épaisse (GE) :

Une goutte de sang a été déposée sur une lame porte porte-objet portant le numéro d'identification du sujet. La goutte de sang est alors étalée sur un diamètre de 1 cm avec le bout d'une seconde lame porte-objet, des mouvements

circulaires étaient effectués permettant la défibrination et la destruction des globules rouges pouvant contenir les parasites. Les lames étaient ensuite mises dans une boîte pour séchage à l'abri des mouches et de la poussière. Les lames une fois séchées, étaient colorées avec du giemsa à 3% pendant 45 minutes. La lecture des lames a été faite au grossissement 100 avec un microscope de type Olympus sous immersion.

2.6.1.1.2.1. Calcul de la parasitémie :

La parasitémie a été calculée selon la formule de Payne :

Nous avons compté le nombre de parasites en même temps que le nombre de leucocytes, à 300 leucocytes on arrêtait le compte. Selon le nombre moyen de leucocytes chez l'africain qui est estimée à 7500 par mm³, la parasitémie était ainsi calculée.

$$\text{Parasitémie/mm}^3 = \frac{\text{Nombre de parasites comptes X 7500}}{300}$$

La positivité de la GE était liée à la présence au moins d'un parasite, soit 25 parasites / mm³ de sang.

Les lectures ont été faites au Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA) à la Faculté des Sciences et Techniques (FAST).

2.6.1.1.3. Le frottis sanguin (FM) :

Il permet une meilleure identification des espèces plasmodiales. Une goutte de sang capillaire était prélevée au niveau du 3^{ème} doigt à l'aide d'une lancette stérile puis déposée à l'extrémité d'une lame porte-objet. Avec une deuxième lame tenue à 45⁰ par rapport à la première, nous touchions la goutte de sang puis l'étalions d'un mouvement bref pour avoir un étalement fin. La lame était ensuite séchée dans une boîte à l'abri des mouches et de la poussière puis fixée

avec l'alcool méthylique pendant 5 minutes. Le frottis est ensuite plongé dans la solution de giemsa à 3% pendant 30 minutes. Après la coloration le frottis est rincé puis séché à nouveau. La lecture se faisait avec la même méthode que celle de la goutte épaisse.

2.6.2. Test de Sickledex [49, 50, 51]:

Le test Sickledex est un test qualitatif pour la mise en évidence de l'hémoglobine S.

2.6.2.1. Principe :

La réaction qu'utilise Sickledex est basée sur l'insolubilité relative de l'hémoglobine S en présence d'un tampon et d'un agent réducteur. Quand on mélange les deux réactifs de Sickledex (poudre et solution) puis ajoutés à un échantillon de sang, en présence d'hémoglobine S, il se formera une suspension nuageuse turbide. Les autres hémoglobines restent solubles et donneront une solution transparente.

2.6.2.2. Réactifs et matériel :

- **Le réactif poudre** : il contient de la saponine (agent érythrocytolytique) et de l'hydrosulfite de sodium (agent réducteur solide, fort inflammable).
- **Le réactif liquide** : il fournit du phosphate à une proportion équivalente de K_2HPO_4 et KH_2PO_4 dissoute dans l'eau distillée et ajusté à un pH optimal. L'agent de conservation est le chloracétamide à 0,5%.
- les tubes
- les pipettes et micropipettes,
- les papiers test

Précaution :

Eviter tout contact des échantillons avec la peau et les muqueuses. Ne jamais pipeter par la bouche.

2.6.2.3. Préparation du réactif :

1. Ajoutez le contenu entier d'une fiole de réactif Poudre de Sickledex à une bouteille de Sickledex Solution. Les fioles de la poudre ouvertes doivent être usagées dans la reconstitution immédiatement ou abandonnées.

2. Dissoudre complètement le réactif poudre de Sickledex dans la Solution de Sickledex en secouant vigoureusement la bouteille pendant quelques secondes. La solution de test de Sickledex est ainsi prête pour l'opération.

3. Marquer la bouteille contenant la solution prête pour les tests. La solution peut être utilisée pendant 60 jours lorsqu'elle est conservée à une température comprise entre 2 et 8°C. Les réactifs ne devraient jamais être gelés.

Pendant le stockage, les réactifs devraient être couverts hermétiquement pour éviter l'évaporation. Un sédiment léger peut se former pendant le stockage. Cela ne perturbera pas les résultats de l'épreuve.

2.6.2.4 Procédure :

1. Mettez 2ml de la solution de Sickledex reconstituée dans une éprouvette (12x75 mm verre clair). La solution de l'épreuve doit être à température de pièce (20 à 30°C) pour les buts difficiles.

2. Ajoutez 0,02 ml de sang entier ou spécimen du contrôle au tube. Quand les spécimens de sévérité anémique de l'individu sont testés (taux Hb moins de 7.0 grammes), délivrez 0,04 ml de sang à l'éprouvette.

3. Mélangez le contenu en inversant le tube plusieurs fois. Permettez au tube de remplacer le détenteur de l'éprouvette pour un minimum de six minutes à la température de pièce (20 à 30°C).

L'interprétation des résultats peut être faite entre six et quinze minutes après l'addition de l'échantillon du sang à la solution d'épreuve de Sickledex n'importe quand.

La performance de l'épreuve fournira une indication positive ou négative pour la présence ou non d'HbS.

2.6.2.5 Résultats (fig 19)

La réaction est lue en regardant les traits à travers le tube. Ainsi :

- Une épreuve positive pour l'HbS est indiquée par une suspension nuageuse, turbide à travers laquelle les lignes gouvernées derrière l'éprouvette ne sont pas visibles.
- Une épreuve négative est indiquée par une suspension transparente. la transparence est une capacité de voir les lignes gouvernées à travers l'éprouvette.

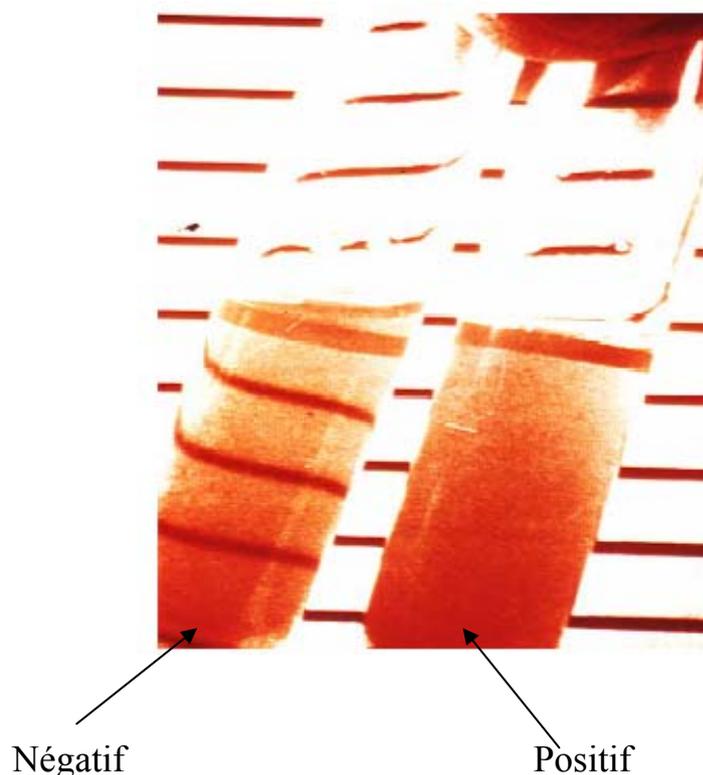


figure 19 : Résultats négatif et positif d'un test Sickledex [49].

2.6.2.6 Les limites de la méthode Sickledex :

-Les floculations grossières peuvent se produire dans l'éprouvette si le spécimen de l'épreuve contient une élévation anormale de protéines du sérum , en particulier des globulines gamma, et peut être interprété comme positif pour HbS .

-Les fausses plaques négatives peuvent se produire également si la concentration d' HbS est en dessous du niveau de sensibilité de Sickledex. Les bas niveaux d' HbS sont fréquemment observés chez les enfants de moins de trois mois. Il est recommandé, par conséquent, que les enfants de moins de six mois ne soient pas testés par Sickledex.

-Sickledex ne permet pas de distinguer les formes SS des formes AS.

2.6.3. Détermination du taux d'hémoglobine:

Une goutte de sang était déposée dans une microcuvette puis introduite dans le spectrophotomètre. Après une à deux minutes la valeur de l'hémoglobine s'affichait en gramme par décilitre de sang (g/dl). Nous avons utilisé le spectrophotomètre portable Hemocue.

2.7 Méthodes analytiques :

Nous avons classifié les patients en groupe selon les signes cliniques. Ainsi nous avons adopté les définitions opérationnelles suivantes :

2.7.1 Critères de paludisme simple :

C'est le cas où le patient présente des symptômes mineurs tels que les courbatures, l'anorexie, les maux de tête, d'embarras gastrique fébrile en plus d'une goutte épaisse positive.

2.7.2 Critères de paludisme grave:

C'est le cas où le patient en plus d'une goutte épaisse positive présente au moins un des critères suivants :

- Neuropaludisme
- Trouble de conscience ;
- Convulsions répétées ;
- Prostration ;
- Syndrome de détresse respiratoire ;
- Ictère ;
- Acidose métabolique;
- Anémie grave;
- Hyperparasitémie ;
- Hémoglobunurie macroscopique ;
- Insuffisance rénale ;
- Collapsus circulatoire ;
- Saignement anormal ;
- Oedème pulmonaire.

2.7.3. Critère d'anémie :

Nous avons considéré tous les sujets ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl comme anémiés.

2.7.4. Etat de fièvre :

Etait considéré comme fébrile tout sujet ayant une température axillaire supérieur ou égale 37,5⁰C

2.8. Prise en charge des malades :

2.8.1 Paludisme simple :

Les antipaludiques oraux étaient indiqués en premier lieu :

- **la chloroquine** dosé à 100mg, en raison de 25mg/kg répartis en 3 jours soit 10mg/kg/j les 2 premiers jours et 5mg/kg pour le 3^{ème} jour. Les malades recevaient aussi des antalgiques antipyrétiques et les antiémétiques en cas de nécessité.
- **Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP)** dosé à 525mg, en raison d'1 comprimé pour 20 kg soit 3 comprimés en prise unique pour un malade pesant au moins 60 kg. L'adjonction d'acide folique est parfois nécessaire (présence de la pyriméthamine).
- **Quinine**, en raison de 25 mg/kg/j en 3 prises par voie orale pendant 7 jours.

En cas d'accès avec vomissement, on peut utiliser du **SP** injectable avec de l'acide folique.

2.8.2 Paludisme grave :

- **la Quinine** : elle est utilisée en raison de 25mg/kg/j pendant 7 jours. Elle doit être utilisée dans un sérum glucosé hypertonique 5%, 10%, voir 30% pour corriger l'hypoglycémie par voie intraveineuse et en perfusion lente tous les 8 heures.

Au besoin les patients recevaient un traitement adjuvant comportant un anticonvulsivant, un sédatif, un antiémétique et un antipyrétique avec ou sans enveloppe humide. Dans les cas où l'abord veineux était impossible les produits étaient injectés en intramusculaire (IM).

2.9. Collecte et traitement des données :

Les formulaires d'enquête étaient vérifiés systématiquement sur le terrain à la fin de la journée. Ils ont été stockés dans des cantines métalliques et transportés vers le Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA) à la FAST où ils ont été l'objet d'une revérification rigoureuse. Toutes les lames de GE ont été relues au LBMA par des lecteurs expérimentés, les confettis ont aussi été emballés, classés et bien gardés.

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 2000. Elles ont ensuite été converties sur Epi-Info version 6.04 et également sur SPSS version 11.0 pour l'analyse. Le Khi2 a été calculé pour les études de la statistique.

Le logiciel Word 2000 a été utilisé pour la saisie de la thèse.

2.10. Considérations éthiques :

Le protocole d'étude adopté a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie (FMPOS) de l'Université de Bamako avec l'adhésion de la population de Missira sur consentement éclairé.

La présence d'un médecin pendant tout le temps de l'étude a été une condition pour la bonne exécution de ce travail. Cela a permis d'assurer la couverture sanitaire gratuite des habitants de Missira et ceux des villages environnants. Le LBMA s'occupait de l'évacuation des cas d'urgence sur Toumanibougou et Kolokani et de leur prise en charge thérapeutique.



figure20 : Notre centre à Missira

3. RESULTATS :

3.1. La population d'étude :

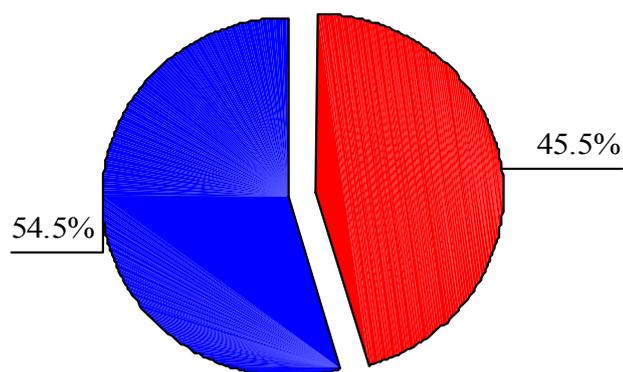
Notre étude a concerné 323 enfants âgés de 1 à 9 ans.

3.1. 1. Données sociodémographiques:

TABLEAU I: REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE

AGE	EFFECTIFS	FREQUENCE %
1-5	204	63.2
6-9	119	36.8
TOTAL	323	100

Les enfants appartenant à la tranche d'âge 1 à 5 ans représentaient 63.2% de la population d'étude.

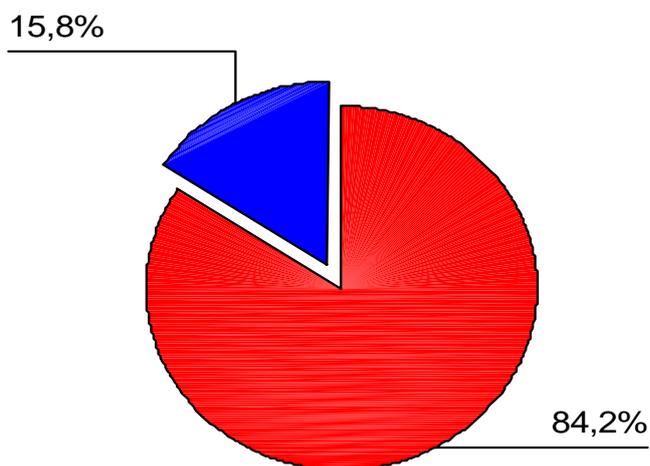


- Masculin
- Féminin

Figure 21: Répartition de la population d'étude en fonction du sexe

Le sexe masculin représentait 54,5% des sujets avec un sexe ratio de 1,2 en faveur des garçons.

3.1.2 Etudes cliniques :



- Porteurs d'HbS
- Non porteurs d'HbS

figure 22 : Fréquence des porteurs d'HbS dans la population d'étude

les porteurs d'HbS représentaient 15,8% contre 84,2% de non porteurs.

TABLEAU II: REPARTITION DES PORTEURS D’HBS SELON LES TRANCHES D’AGE

AGE	HBS-	HBS+	TOTAL
1-5	174 (64%)	30 (59%)	204
6-9	98 (36%)	21 (41%)	119
TOTAL	272 (100%)	51 (100%)	323

Dans la population d’étude, 59% des sujets porteurs d’HbS avaient un âge compris entre 1 et 5 ans.

TABLEAU III: REPARTITION DES PORTEURS D’HBS SELON LE SEXE

SEXE	HBS		TOTAL
	HBS-	HBS+	
FÉMININ	125 (46%)	22(43.1%)	147
MASCULIN	147 (54%)	29 (56.9%)	176
TOTAL	272 (100%)	51 (100%)	323

Parmi les porteurs d’HbS, 56,9% étaient des garçons contre 43,1% de sexe féminin avec un ratio de 1,3 en faveur des garçons.

TABLEAU IV : PALUDISME SIMPLE DANS LA POPULATION ETUDIEE AU MOIS DE MAI

PALU SIMPLE	EFFECTIFS	FREQUENCE %
ABSENCE	202	62.5
PRESENCE	121	37.5
TOTAL	323	100.0

Les sujets ayant fait un paludisme simple constituaient 37,5%.

TABLEAU V : PALUDISME SIMPLE CHEZ LES PORTEURS D’HBS AU MOIS DE MAI

PALU SIMPLE	HBS-	HBS +	TOTAL
ABSENCE	161 (59.2%)	41 (80.4%)	202 (62.5%)
PRESENCE	111 (40.8%)	10 (19.6%)	121 (37.5%)
TOTAL	272 (100%)	51 (100%)	323 (100%)

Dans notre étude 40,8% des non porteurs d’HbS ainsi que 19,6% des porteurs d’HbS ont fait un paludisme simple. Nous avons trouvé une différence statistiquement significative ($p=0,004$).

TABLEAU VI : PREVALENCE DU PALUDISME GRAVE DANS LA POPULATION ETUDIEE AU MOIS DE MAI

PALU GRAVE	EFFECTIFS	FREQUENCE %
ABSENCE	293	90.7
PRESENCE	30	9.3
TOTAL	323	100.0

La fréquence de paludisme grave était de 9,3% dans la population d'étude générale soit trente (30) cas observés.

TABLEAU VII : TAUX DE PALUDISME GRAVE CHEZ LES PORTEURS D'HBS AU MOIS DE MAI.

PALU GRAVE	HBS-	HBS+	TOTAL
ABSENCE	245 (90.1%)	48 (94.1%)	293 (90.7%)
PRESENCE	27 (9.9%)	3 (5.9%)	30 (9.3%)
TOTAL	272 (100.0%)	51 (100.0%)	323 (100.0%)

Le paludisme grave a concerné 5,9% des sujets HbS+ contre 9,9% des sujets HbS-. La différence n'était pas statistiquement significative (p=0,44).

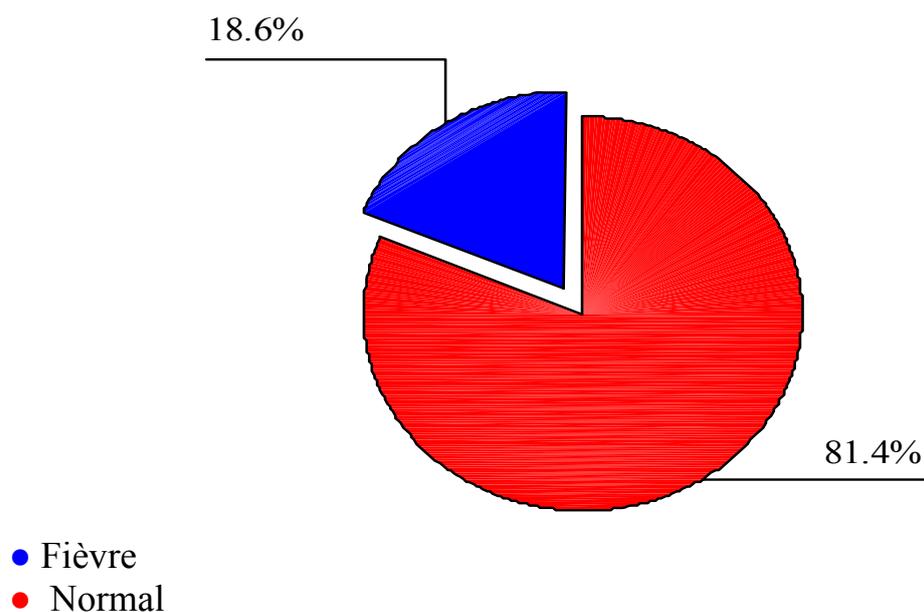


figure 23 : Fréquence de la fièvre dans la population étudiée au mois de mai

La fréquence de la fièvre était de 18,6% (60/323) dans la population d'étude.

TABLEAU VIII : FREQUENCE DE LA FIEVRE CHEZ LES PORTEURS D'HBS

HBS	FIÈVRE		TOTAL
	NORMALE	ÉLEVÉE	
HBS-	223(82%)	49 (18%)	272(100%)
HBS+	40(78.4%)	11(21.6%)	51(100%)
TOTAL	263	60	323

Nous avons observé une fièvre chez 18% des non porteurs (49/272) et 21,6% des porteurs d'HbS (11/51). La différence n'était pas significative ($p=0,55$).

**TABLEAU IX : RELATION ENTRE LA FIEVRE ET LE PALUDISME
SIMPLE**

PALUDISME SIMPLE	FIÈVRE		TOTAL
	NORMALE	ÉLEVÉE	
NÉGATIF	161	41	202
POSITIF	102	19	121
TOTAL	263	60	323

Sur les 121 cas de paludisme simple enregistrés, la fièvre était présente dans 15,7% des cas. Nous n'avons pas trouvé de variation statistiquement significative entre la fièvre et le paludisme simple ($p = 0,37$).

**TABLEAU X : RELATION ENTRE LA FIEVRE ET LE PALUDISME
GRAVE**

PALUDISME GRAVE	FIÈVRE		TOTAL
	NORMAL	FIÈVRE	
NÉGATIF	237	56	293
POSITIF	26	4	30
TOTAL	263	60	323

Sur les 30 cas de paludisme grave observés, la fièvre était présente chez 4, soit 13,3% des cas de paludisme grave. Il n'y avait pas de différence statistique ($p=0,62$).

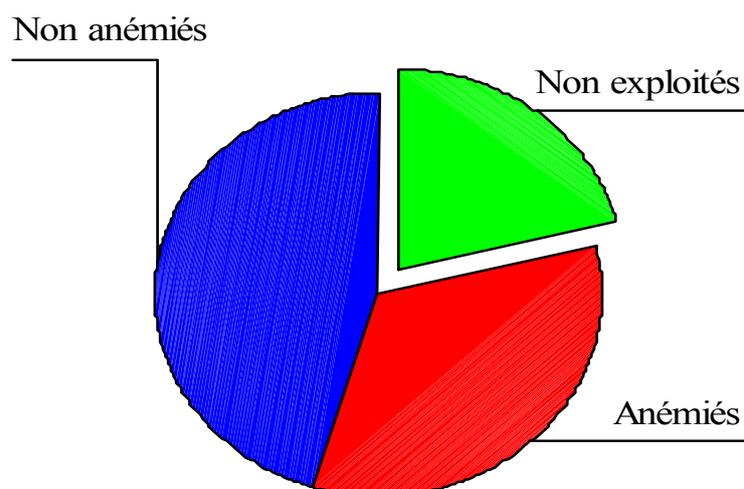


figure 24 : Fréquence de l'anémie dans la population d'étude en Mai

Nous avons pu exploiter l'hématocrite de 255 enfants sur 323 au total soit 78,9% des hématocrites contre 68 hématocrites (21,1%) qui n'ont pu être réalisées ou exploitées. Ainsi 42,7% des sujets de notre étude étaient anémiés.

TABLEAU XI: EVALUATION DE L'ANEMIE CHEZ LES PORTEURS D'HBS AU MOIS DE MAI

ANEMIE	HBS		TOTAL
	HBS-	HBS+	
ANÉMIÉS	91(42.1%)	18(46.2%)	109
NON ANÉMIÉS	125(57.9%)	21(53.8%)	146
TOTAL	216(100%)	39(100%)	255

Nous avons observé une anémie chez 18 sujets HbS+ soit 46,2% des HbS+ et également chez 91 sujets HbS- soit 42,1% des HbS-. La différence n'était pas statistiquement significativement ($p=0,72$).

TABLEAU XII : DENSITES PARASITAIRES DANS LA POPULATION ETUDIEE AU MOIS DE MAI

DENSITÉS PARASITAIRES	EFFECTIFS	POURCENTAGE %	POURCENTAGE CUMULE %
0	138	42.7	42.7
25-500	115	35.6	78.3
501-10000	69	21.4	99.7
10001-100000	1	0.3	100
100001 ET PLUS	0	0	100
TOTAL	323	100	100

La parasitémie comprise entre 25 et 500 parasites/mm³ de sang était la plus rencontrée avec 115 cas soit 35,6% des enfants. Aucune parasitémie n'était au dessus de 100000 parasites/mm³ sang.

TABLEAU XIII : LA DENSITE PARASITAIRE CHEZ LES PORTEURS D'HBS

DENSITÉS PARASITAIRES	HBS-	HBS+	TOTAL
0	113 (41.5%)	25 (49.0%)	138 (42.7%)
25-500	94 (34.6%)	21(41.2%)	115 (35.6)
501-10000	64 (23.5%)	5 (9.8%)	69 (21.4%)
10000-100000	1(0.4%)	0 (0%)	1 (0.3%)
100000 ET PLUS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TOTAL	272	51	323

La parasitémie comprise entre 25 et 500 parasites/mm³ de sang était la plus rencontrée avec 35,6% dont 34,6% des HbS- et 41,2% des HbS+. On a observé un seul cas de parasitémie supérieure à 10000 et c'était chez un HbS- fébrile.

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

4.1 Méthodologie :

Le choix de Missira se justifie par son accessibilité en toute saison car il est situé à 50 km à l'Est de Kolokani. En plus il est localisé dans une zone d'endémie palustre [46] et a servi de cadre d'étude à l'essai clinique de l'évermectine contre l'onchocercose [45].

Notre étude constitue une étude transversale à un passage durant une période de sept jours. Au cours de cette étude, nous avons construit un centre de santé, qui en dehors de l'étude constituait un grand soulagement sur le plan sanitaire pour la population puisque le centre de santé le plus proche de Missira est à 8 km.

Nous avons utilisé le test rapide SickledexTM [49,50,51], qui permet de mettre en évidence la présence de l'hémoglobine S contrairement à la technique de l'électrophorèse [32] qui donne la mobilité électrophoretique de chaque type d'hémoglobine. Nous étions donc limités par notre technique pour mieux apprécier l'hémoglobine S aussi bien quantitativement que qualitativement.

4.2 Caractéristiques de la population d'étude :

● Age et sexe:

Notre population d'étude s'est portée sur 323 enfants âgés de 1 à 9 ans. La tranche d'âge 1-5 ans était la plus rencontrée avec 204 sur 323 soit 63,2% contre 119 enfants de la tranche 6-9 ans soit 36,8% de la population d'étude (**Tab I**).

Le sexe masculin était majoritaire dans notre population d'étude avec 55% contre 45% de sexe féminin avec un ratio de 1,2 en faveur des garçons (**Fig 21**).

● HbS dans la population d'étude :

Le nombre de porteurs d'HbS dans notre population d'étude était 51 soit 15,8% (**Fig 22**). Mahamane [40] trouva la même prévalence (15,8%) d'HbS à Bamako et Maiga [52] trouva un résultat similaire de 16,9%. Baby [41] a trouvé un taux plus faible chez les Dogons de Sangha (3,1%), ce taux fait partie des plus faibles au Mali, confirmé également par les travaux de Kalidi [53] au pays Dogon qui trouva une prévalence de 3,92%. Notre prévalence d'HbS était également supérieure à celle trouvée par Agarwal et al (3,0%) [42] et inférieure à celle trouvée par Spivak et al (26,5%) [43] chez les malinkés en Afrique de l'Ouest. Simpore et al [54] trouvèrent également un taux inférieur dans les villages environnants de Ouagadougou au Burkina Faso.

Vingt neuf des porteurs d'HbS de notre étude étaient de sexe masculin (56,9%) contre 22 de sexe féminin soit 43,1% (**Tab III**) avec un ratio de 1,3 en faveur des garçons. Des résultats similaires ont été trouvés par Diallo [55] et Traoré [56].

● Prévalence du paludisme :

La fréquence de paludisme simple dans notre population d'étude était de 37,5%. Houssein [46] a trouvé au mois d'Octobre une fréquence plus élevée (53%) à Missira alors que Sangho et al [57] ont trouvé 13% à Faladiè (village situé à 80 km de Bamako dans la région de Koulikoro). Dans la même tranche d'âge à Bancoumana, Mounkaila a trouvé également au mois d'Octobre une prévalence de 75% [46]. Ce qui montre qu'il existe un gradient dans la transmission du paludisme du Sud vers le Nord.

Dans notre étude le paludisme simple a concerné 19,6% des porteurs d'HbS ainsi que 40,8% des non porteurs. Des taux similaires ont été trouvés à Bamako par Diallo [55] et à Kassela (village situé à 40 Km de Bamako) par Aldiouma [24] au mois de Mai.

91,8% des cas de paludisme simple au cours de notre étude étaient observés chez les non porteurs d'HbS contre 8,2% chez les porteurs d'HbS. Nous avons trouvé une variation statistiquement significative entre le paludisme simple et l'HbS : $p=0,004$ (**Tab V**). Ceci pourrait traduire une moindre susceptibilité des porteurs d'HbS à l'infection palustre par rapport aux non porteurs du fait de la rupture prématurée du cycle du parasite dans les globules contenant l'hémoglobine S.

La fréquence du paludisme grave dans la population d'étude générale était de 9,3% soit 30 cas dont les 90% ont été observés chez les non porteurs d'HbS et 10% chez les porteurs d'HbS (**Tab VII**). Il a concerné 5,9% des porteurs d'HbS contre 9,9% chez les non porteurs. Nous n'avons pas trouvé de variation statistiquement significative. Ce constat pourrait s'expliquer par une taille insuffisante de l'échantillon pour faire observer une différence statistique. Il serait nécessaire d'examiner l'hémoglobine de ces sujets afin de connaître leur capacité à être infecté par le parasite et aussi comment le parasite s'y multiplie.

● Fièvre :

La fréquence de la fièvre dans notre population d'étude était de 18,6% (**Fig 23**). Notre fréquence est supérieure à celle trouvée par Houssein au mois d'Octobre (15,9%). Environ 22% des porteurs d'HbS étaient fébriles ainsi que 18% des non porteurs (**Tab IX**). Aldiouma [24] et Diallo [55] ont trouvé des taux plus élevés avec respectivement 58,7% à Kasséla et 65,2% à Bamako. Les cas de fièvre élevés chez les porteurs d'HbS de notre étude pourraient s'expliquer par le fait qu'en plus du paludisme, la fièvre peut être aussi due à la drépanocytose ou être d'origine bactérienne ou virale. Nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre la fièvre et l'hémoglobine S.

La fièvre a accompagné 15,7% des paludismes simples et 13,3% des paludismes graves. La différence statistique n'était pas significative entre la fièvre et les différents types de paludisme (**Tab IX, X**).

● **Anémie :**

Nous avons pu exploiter l'hématocrite de 255 enfants sur 323 soit 78,9%.

La fréquence de l'anémie dans notre population d'étude était de 42,7%. Aldiouma [24] a trouvé à la même période à Kasséla 55,2%. Dans notre étude l'anémie concernait 46,2% des porteurs d'HbS et 42,1% de non porteurs d'HbS (**Tab XII**). L'anémie pourrait être non seulement provoquée par le paludisme mais aussi par la drépanocytose ce qui pourrait expliquer le nombre d'anémie qui semble élevé chez les porteurs d'HbS mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,72$).

● **Parasitémie :**

La parasitémie comprise entre 25 et 500 parasites/mm³ de sang était la plus rencontrée avec 115 cas soit 35,6% des enfants dont 41,2% des porteurs d'HbS et 34,6% des non porteurs d'HbS. Par contre 23,5% des HbS- avaient une parasitémie comprise entre 501 et 10000 p/mm³ de sang contre 9,8% des HbS+. Une seule parasitémie était au dessus de 10025 p/mm³ de sang et c'était chez un HbS- fébrile. Aucune parasitémie n'était au dessus de 100000 p/mm³ de sang. Les porteurs d'HbS portaient moins de forte parasitémie que les non porteurs d'HbS mais cette différence ne paraît pas significative, un résultat similaire a été trouvé par Aldiouma [24].

4.3 Effet protecteur de l'HbS contre le paludisme :

Contrairement à une conception assez répandue selon laquelle les sujets porteurs d'HbS seraient exempts de fièvres palustres, cette étude, comme beaucoup d'autres qui l'ont précédé [34 ;7 ; 58 ; 59], montre que le drépanocytaire est sujet à l'infestation palustre tout comme l'individu normal.

Au cours de notre étude, aucune forme de paludisme grave de type neurologique n'a été observée. Ce qui ne nous permet pas d'affirmer l'hypothèse d'une protection de l'HbS contre certaines formes graves du paludisme notamment neurologique soutenue par plusieurs auteurs parmi lesquels Beauvais [7], Begue [34], Beet [60].

Cependant, cette action protectrice de l'HbS est contestée par certains auteurs comme Foy et *al* [61]. Pour Beutler et *al* [62] : l'évolution des parasitémies du drépanocytaire est comparable à celle du sujet normal.

5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

5.1 CONCLUSION :

Les porteurs d'HbS constituaient 15,8% de notre population d'étude. Le paludisme simple a concerné 19,8% des porteurs d'HbS+ et environ 41% des non porteurs d'HbS. Quant au paludisme grave, il a concerné environ 6% des porteurs d'HbS et environ 10% des non porteurs d'HbS. La fréquence de la fièvre était de 21,6% chez les porteurs d'HbS et de 18% chez les non porteurs d'HbS. La fréquence d'anémie chez les porteurs d'HbS était de 46,2% contre 42,1% chez les non porteurs d'HbS.

De cette étude se dégage des conclusions suivantes :

- ❖ Le porteur d'HbS peut être infecté par le plasmodium.
- ❖ Les porteurs d'HbS font moins de paludisme simple que les non porteurs.
- ❖ Les porteurs d'HbS font aussi bien le paludisme grave que les non porteurs.

- ❖ Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre l'anémie, la fièvre et le portage d'hémoglobine S.

Ces conclusions méritent d'être confirmées par des études sur des échantillons de taille suffisante. Leur confirmation éventuelle devrait éclairer un peu plus sur les relations paludisme drépanocytose.

5.2 RECOMMANDATIONS :

●Aux autorités :

- Considérer le paludisme et la drépanocytose comme des problèmes majeurs de santé publique nécessitant une prise en charge précoce ;
- La création de structures de soins et de prise en charge adaptées pour les enfants malades ;
- Education, prévention et sensibilisation de la population de Missira ;
- Mettre à la disposition de la population un laboratoire d'analyse médical et d'une pharmacie communautaire ;

●Aux équipes de recherches dans la zone :

- Identifier et corriger les facteurs déclenchant les maladies ;
- Poursuivre l'étude avec un échantillonnage plus élevé.

●A la population de Missira :

- Promouvoir l'utilisation des moustiquaires imprégnées ;
- Lutte contre les vecteurs de paludisme en éliminant les gîtes larvaires et des anophèles adultes par des insecticides ;
- Assurer le suivi correct des enfants afin d'appliquer les mesures préventives aux maladies ;
- Eviter les facteurs favorisant et déclenchant des crises drépanocytaires.

BIBLIOGRAPHIE :

[1] BERNARD J, PAUL J L, BRUNO V.

Collection medico-chirurgicale Tome 1 et 2, 1972: 1805-1840.

[2] Y. CATONNE

Aspects orthopédiques de la drépanocytose. Conférences D'enseignement de la Sofcot 2002 ; 79 : 245-262.

[3] ALLISON A C.

Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial Infection. Br J. Med, 1954; 1: 290-294

[4] ALLISON A C.

Genetic factors in resistance to malaria. Ann NY Acad SCI, 1961 ; 91: 710-720.

[5] LUZZATO L.

Genetics of red cells susceptibility to malaria. *Blood* 1979; 54: 961-976.

[6] FLEMING, STOREY, MOLINEAUX *et al*

E.D.E, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 1979; **73**:161.

[7] BEAUVAIS P, BEAUVAIS B

Drépanocytose et paludisme : données actuelles. *Arch. Franc.Pediat.*

1986, **43**: 279-282.

[8] CARLSON J, NASH, GABUTTI *et al*

Blood, 1994; **84**: 3909-3914.

[9] ALUOCH

Tropical Médecine and International Health, 1997; **2**: 568-571.

[10] N TOUMI, MERCEREAU P, OSSARI *et al*

Experimental Parasitology, 1997; **87**: 39-46.

[11] BENZEL U, GUGGENMOOS-HOLZMANN I and LUZZATTO L.

Plasmodium falciparum malaria and human red cells. I. A genetic and clinical study in children. *Int J Epidemiol*, 1981 ; 10: 9-15.

[12] DOUMBO O, TOURE A, COULIBALY B, KOITA O, TRAORE B,
DOLO A, DIALLO M, DIALLO A N and QUILICI M.

Incidence du paludisme et hémoglobinose S en milieu hospitalier

Pédiatrique, Bamako, Mali. *Med Trop*, 1992 ; **52** : 169-174.

[13] DIAKITE SEIDINA A.S

Les mécanismes de protection de l'hémoglobine C contre les formes graves de paludisme à *plasmodium falciparum* : résultats d'études préliminaires *in vitro*. Thèse Pharm, Bamako, 2005.

[14] DIANE F.

Evaluation de la situation sanitaire du Mali. Thèse Pharm, Bamako, 1985, N° 1: 214.

[15] ISSABERE AISSATA S.

La drépanocytose. Point de santé, lu le 21-6-2005

Adresse électronique : www.musow.com

[16] WHO :

word malaria situation in 1994. Wkly Epidemiol Rec 1997 ; 72:269-74.

[17] OMS 2005

Cinquante-huitième assemblée mondiale de la santé. Paludisme. Rapport du secrétariat, 14 Avril 2005.

[18] DOUMBO et al

Approche éco géographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako. Ecol 1989 ; Hum. **8** : 3-15.

[19] HAIDARA S A

Place du paludisme dans les syndromes fébriles en Médecine interne de l'Hôpital du Point G. Thèse, Méd., 1989; ENMP. Bamako, Mali.

[20] KOITA O

Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route trans-saharienne au Mali. Thèse, Pharm, 1988 ; ENMP.

[21] BEH

Pays endémiques 2004.

Adresse électronique : www.travelsante.com

[22] BAGAYOKO M W

Paludisme sévère en milieu hospitalier de Bamako (centre hospitalier Mère-Enfant : le Luxembourg) : diversité et masse allotypique du Mérozoïte Surface Protein-1 de *Plasmodium falciparum*. Thèse, Pharm, 2003.

[23] N. FINO

Schéma du cycle du paludisme.

Adresse électronique: www.membre.lycos.fr

[24] GUINDO. A

Hémoglobinopathies et paludisme chez l'enfant d'âge scolaire au Mali. Impact de deux schémas de supplémentation martiale. Thèse, Pharm., Bamako ;1998. 98-p-25.

[25] THERESE DURIEZ, LUCIEN DUJARDIN, DANIEL AFCHAIN

Paludisme. Dernière mis à jour : 2- 7-02.

Adresse électronique: www.arachosia.univ_lilli2.fr

[26] WHO

Severe and complicated malaria. Trans R Soc Med Hyg 2000; **94**
(Suppl

1) : 1-94.

[27] BASCO L . K, ROGUERI C, LE BRAS J.

Molécules anti-paludiques : mécanismes d'actions, mécanisme de Résistances, relations structure-activité des schizontocides. Editions Masson ; Paris. 1992.

[28] THERESE DURIEZ , LUCIEN DUJARDIN, DANIEL AFCHIN.

Les antiparasitaires. Dernière mise à jour: 11/03/03; 9:21:46

Adresse électronique: www.arachosia.univ_lilli2.fr

[29] GODEAU P, HE RSON S, PIETTE J C.

Le paludisme. Traité de médecine. 3^{ème} Edition. Flammarion.

Med-sciences, Paris. 1996; 1663-1668.

[30] AKUETE YVON SEGBENA

Quelle stratégie pour le contrôle de la drépanocytose ?

Lu le 10-06-2005.

perso.orange.fr/le-sourire-de-selasse/drepanocytose/depistage.htm

[31] DREPAVIE

La drépanocytose.19-03-06.

Adresse électronique : www.eccentrix.com

[32] FRANCOISE BALEDENT

Diagnostic biologique de la drépanocytose. Développement et santé, n°150, décembre 2000 ; lu le 20-6-2005.

Adresse électronique : www.documentation.ledamed.org

[33] FRANCOISE BADELENT

Transmission de la drépanocytose. Décembre 2000. lu le 24-06-2005.

Adresse électronique : www.documentation.ledamed.org

[34] BEGUE P

La maladie drépanocytaire. Paris, Sandoz édition ; 1984 ; 309.

[35] BEGUE P, CASTELLO- HERBRETEAU B

Infections graves chez l'enfant drépanocytaire, aspect clinique et prévention : Bull.Soc.pathol.Exot, 2001 ; 94 : 85-88.

[36] CHRISTIAN BERTHOU

Anémie hémolytique: drépanocytose homozygote HbSS, 31 mars 2005.

Adresse électronique : www.leucemie-espoir.org

[37] HALDANE J. B.

The rate of mutation of human genoms. Proc. VIII th Intern Congress on Genet and Bered. 1949; Suppl. 3 5: 267-273.

[38] AMBE JP, FATUNDE JO, SODEINDE OO.

Associated morbidities in children with sickle-cell anemia presenting with severe anaemia in a malarious area. Trop Doct 2001; 31:26-7.

- [39] FRIEDMAN MJ, ROTH EF, NAGEL RL, TRAGER W
The role of haemoglobin, C, S, and Nalt in the inhibition of malaria parasite development in vitro. *Am J Trop Med Hyg* 1979;28:777-80.
- [40] MAHAMANE D.
Nouvelle contribution à l'étude des hémoglobinopathies et du déficit en G6PD au Mali à propos de 11506 électrophorèse de l'hémoglobine et 8844 dosages de G6PD. Thèse Pharm, Bamako ; 1983 ; N^o3.
- [41] BABY M.
Approche pluridisciplinaire des hémoglobinopathies chez les dogons de l'arrondissement de Sangha (Mali). Thèse Pharm, 1992, 91-p-2.
- [42] AGARWAL A, GUINDO A, CISSOKO Y *et al.*
Hemoglobin C associated with protection from severe malaria in the Dogon of Mali, a West African population with a low prevalence of hemoglobin S. *Blood*. 2000 Oct 1 ;96 :2358-63.
- [43] SPIVAK V A, SOU A, LUTSENKO IN.
Distribution of abnormal hemoglobins S and C in the Republic of Guinea
Genetika. 1992 Aug; 28: 159-65.
- [44] SVT
Drépanocytose et paludisme en Afrique. 15 décembre 2005.
Adresse électronique : www.webpublic.ac-dijon.fr
- [45] BISSAN Y
Bio-écologie de *Simulium damnosum* S. L. (Dipteria Simuliidae) en zone de savane soudano-sahélienne, région de la Boucle de Baoulé (Missira, cercle de Kolokani). Incidence sur la transmission de l'onchocercose. Thèse, 3^{ème} cycle en Biologie Animales-Ecologie,

Bamako, 1985.

[46] HOUSSEIN Y D.

Etude épidémio-clinique et moléculaire du Paludisme a *Plasmodium falciparum* par la MSP-1 a Missira (Cercle de Kolokani). Thèse Med, Bamako, Mali, 2004.

[47] Microsoft ® Encarta ® 2006. © 1993-2005 Microsoft Corporation.

[48] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Parasitologie médicale : techniques de base pour le laboratoire, 1993, OMS, Genève.

[49] DEPMEDS LABORATORY PROCEDURES

Sickledex test. Standing operating procedure, 01 November 01.

Adresse électronique:

<http://dcss.cs.amedd.army.mil/field/FLIP30/Documents/PDFs/SICKLE%20HEM.pdf>

[50] JEAN E. MATUSIK, JAMES B. POWELL, DAVID M. GREGORY

Rapid Solubility Test for Detection of Hemoglobin S. Clinical Chemistry, Vol. 17, 1971; N° 11:1081-1082.

[51] RITA NANDA

Sickle cell test. Lifespan's A_Z Health Information Library. Date de révision 2-1-2005.

Adresse électronique: lifespan.org

[52] MAIGA M F.

Aspects épidémiologiques, biologiques et étiologiques des anémies au Mali. These Med ; 1985 ; Bamako.

- [53] KALIDI I.
Contribution à l'étude des types hémoglobiniques au Mali. Thèse Med,
1978 ; Bamako.
- [54] SIMPORE J, NIKIEMA J B, SAWADOGO L *et al*
Prévalence des hémoglobinopathies HbS et HbC au Burkina. Burkina
Médical, 2002.
- [55] DIALLO D.
Suivi des enfants drépanocytaires de 0-15 ans dans le service de pédiatrie
du CHU Gabriel Touré. Thèse Med , 2003 ; 04, N^o16.
- [56] TRAORE F B.
Aspects socio-économiques et cliniques de la drépanocytose chez
l'enfant à Bamako : à propos de 105 cas. Thèse Med, 1992 ; N^o30.
- [57] SANGHO H, SACKO M, DIAWARA A, SOW S, DOUMBO O *et al.*
Association entre la chimioprophylaxie continue a la chloroquine et
l'anémie palustre chez les enfants de 0-9 ans en milieu rural au Mali. Mali
Médical 2004 ; XIX , N^o2 : 26-30.
- [58] BERGAL S, NORES J, PARAF F, FEIGNOT J F
Le paludisme. QCM QROC et observations 14. Edition spéciale, Paris
1986.
- [59] SANGARE A, SANOGO I, EBONGO E, MEITE M *et al*
Contribution é l'étude des relations entre la drépanocytose et le paludisme.
Médecine d'Afrique Noire : 1990; 37: 1-5.

[60] BEET E

Sickle-cell disease in the Bolovale district of Northern Rhodesia. East Afr. Med. J. 1947; 24: 212-222.

[61] FOY H, BRASS W, MOORE *et al*

Two surveys to investigate the relation of sickle cell and malaria. Brit Med. J. 1955; 11: 1116.

[62] BEUTLER E, DERN RJ, LARKIN C

Effect of sickle-cell trait on resistance to malaria. Brit. Med. J. 1955; 2: 1189-1191.

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : Dembélé

Prénoms : Boubacar Cheick

Nationalité : Malienne

Date de soutenance : 08 Juillet 2006

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

E-mail : cheickdem@yahoo.fr

Titre : Drépanocytose et Paludisme chez les enfants âgés de 1 à 9 ans à Missira (cercle de Kolokani).

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Secteur d'intérêt : Parasitologie, Hématologie, Immunologie

RESUME

Nous avons mené une étude transversale du 08 au 15 Mai 2005 sur la drépanocytose dans une zone d'endémie palustre à *Plasmodium falciparum* (Missira, village situé à 170 Km de Bamako dans le cercle de Kolokani) pour déterminer non seulement la fréquence de l'hémoglobine S mais aussi son impact sur la gravité du paludisme.

Notre population d'étude était constituée de 323 enfants âgés de 1 à 9 ans dont la majorité était de sexe masculin (55%).

La fréquence d'HbS dans notre population était de 15,8%. La prévalence de paludisme simple était de 37,5% dans notre population d'étude générale. Les cas de paludisme simple observés étaient significativement plus fréquents chez les non porteurs d'HbS que chez les porteurs d'HbS par contre nous n'avons pas trouvé de relation significative entre la survenue du paludisme grave et le portage de l'HbS. Les nombres d'anémiés et de cas de fièvre semblent plus élevés chez les porteurs d'HbS mais ces différences n'étaient pas significatives.

Mots clés : hémoglobine S, paludisme, enfants, Missira, Mali.

CARD-INDEX SIGNALETIC

Name: Dembélé

First names: Boubacar Cheick

Nationality: Malian

Year to defence: July 8, 2006

Town of defence: Bamako

Country of origin: Mali

E-mail: cheickdem@yahoo.fr

Title: Malaria and hemoglobin S in children from 1 to 9 years in the village of Missira in Kolokani, Mali.

Sector of interest: parasitology, hematology, immunology

Abstract:

We led a cross-sectional study of the 08 to May 15, 2005 on hemoglobin S in a malaria endemic zone in *Plasmodium falciparum* (Missira, village located at 170 km of Bamako in the circle of Kolokani) to determine not only the frequency of hemoglobin S but also its impact on the gravity of malaria. Our population of study consisted of 323 old children from 1 to 9 years whose majority was of male sex (55%).

Based on the sickle test the prevalence of HbS in our population was 15,8%. The prevalence of uncomplicated malaria was 37,5% in our population of general study. The simple cases of malaria observed were significantly more frequent at nonthe carriers of HbS than at the carriers of HbS on the other hand we did not find a relation significant between occurred of severe malaria and the bearing of HbS. The numbers of weakened and case of fever seem higher at the carriers of HbS but these differences were not significant.

Key words: hemoglobin S, malaria, children, Missira, Mali.

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 !