

Ministère de l'Education Nationale

République du Mali
Un Peuple - Un But - Une Foi

UNIVERSITE DU MALI

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année Universitaire 200-2001

Thèse N° / 47

**SUSCEPTIBILITE AU PALUDISME DANS DES GROUPES ETHNIQUES
VIVANT EN SYMPATHRIE AU MALI : ÉPIDÉMIOLOGIE, IMMUNITÉ
HUMORALE ET TYPES D'HÉMOGLOBINE.**

Présentée et soutenue publiquement le / 2001 devant la Faculté
de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Par Mr Modibo DAOU

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

EXAMINATEURS

PRESIDENT : *Professeur Dapa DIALLO*

Membres : *Docteur Massambou SACKO*

Docteur Madama BOUARE

Co-Directeur : *Docteur Amagana DOLO*

Directeur : *Professeur Ogobara DOUMBO*

*Ce travail a bénéficié de l'appui financier de TDR/OMS (re-entry grant
ID No. 970889) et du Malaria Research Training Center.*

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2000 - 2001

ADMINISTRATION

DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR

1^{ER} ASSESSEUR : AROUNA KEITA † - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2^{EME} ASSESSEUR : ALHOUSSEYNI AG MOHAMED - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : YEHIHA HIMINE MAIGA - CONTROLEUR DE TRESOR

LES PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|-----------------------|---------------------------------------|
| Mr Aliou BA | Ophthalmologie |
| Mr Bocar SALL | Orthopédie Traumatologie - Secourisme |
| Mr Souleymane SANGARE | Pneumo-phthisiologie |
| Mr Yaya FOFANA | Hématologie |
| Mr Mamadou L. TRAORE | Chirurgie Générale |
| Mr Balla COULIBALY | Pédiatrie |
| Mr Mamadou DEMBELE | Chirurgie Générale |
| Mr Mamadou KOUMARE | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed TOURE | Pédiatrie |
| 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 |

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mr Amadou DOLO | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Djibril SANGARE | Chirurgie Générale |
| Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP | Chirurgie Générale |
| Mr Alhousseini Ag MOHAMED | O.R.L. |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Anesthésie - Réanimation |
| Mr Gangaly DIALLO | Chirurgie Viscérale |

3. MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--------------------|--------------------|
| Mme SY Aïssata SOW | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Salif DIAKITE | Gynéco-Obstétrique |

4. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|--------------------------------|--------------------|
| Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE | Gynéco-Obstétrique |
| Mr. Mamadou TRAORE | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Sadio YENA | Chirurgie Générale |

5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Filifing SISSOKO
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J. THOMAS
Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mr Adama SANGARE
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Issa DIARRA
Mr Ibrahim ALWATA

Ophthalmologie
Stomatologie
Orthopédie. Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
Chirurgie Générale
Orthopédie Traumatologie
Ophthalmologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie - Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
ORL
ORL
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Gynéco-obstétrique
Orthopédie - Traumatologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Bréhima KOUMARE
Mr Siné BAYO
Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Yéya T. TOURE
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Chimie analytique
Biologie
Biologie **Chef de D.E.R.**
Chimie Organique
Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Amadou TOURE

Chimie Organique
Immunologie
Histoembryologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdrahamane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Benoît KOUMARE
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Amagana DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie, Biologie Animale
Biochimie
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique
Biophysique
Parasitologie
Biologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

| | |
|-----------------------|---------------------------------|
| Mr Abdoulaye Ag RHALY | Médecine Interne |
| Mr Mamadou K. TOURE | Cardiologie |
| Mr Mahamane MAIGA | Néphrologie |
| Mr Baba KOUMARE | Psychiatrie, Chef de DER |
| Mr Moussa TRAORE | Neurologie |
| Mr Issa TRAORE | Radiologie |
| Mr Mamadou M. KEITA | Pédiatrie |
| Mr Hamar A. TRAORE | Médecine Interne |

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | |
|-----------------------|---------------------|
| Mr Toumani SIDIBE | Pédiatrie |
| Mr Bah KEITA | Pneumo-Phtisiologie |
| Mr Boubacar DIALLO | Cardiologie |
| Mr Dapa Aly DIALLO | Hématologie |
| Mr Somita KEITA | Dermato-Leprologie |
| Mr Moussa Y. MAIGA | Gastro-entérologie |
| Mr Abdel Kader TRAORE | Médecine Interne |

3. MAITRES ASSISTANTS

| | |
|-------------------------|---------------------|
| Mr Mamadou DEMBELE | Médecine Interne |
| Mr Mamady KANE | Radiologie |
| Mme Tatiana KEITA | Pédiatrie |
| Mr Diankiné KAYENTAO | Pneumo-Phtisiologie |
| Mme TRAORE Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| Mr Siaka SIDIBE | Radiologie |
| Mr Adama D. KEITA | Radiologie |

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

| | |
|------------------------|--------------------|
| Mr Bou DIAKITE | Psychiatrie |
| Mr Bougouzié SANOGO | Gastro-entérologie |
| Mr Saharé FONGORO | Néphrologie |
| Mr Bakoroba COULIBALY | Psychiatrie |
| Mr Kassoum SANOGO | Cardiologie |
| Mr Seydou DIAKITE | Cardiologie |
| Mme Habibatou DIAWARA | Dermatologie |
| Mr Mamadou B. CISSE | Pédiatrie |
| Mr Arouna TOGORA | Psychiatrie |
| Mme SIDIBE Assa TRAORE | Endocrinologie |

5. ASSISTANT

| | |
|------------------------|------------|
| Mr Cheick Oumar GUINTO | Neurologie |
|------------------------|------------|

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA † Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique
Mr Flabou BOUGOUDOGO Bactériologie - Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA Législation
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**
Mr Massa SANOGO Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO Matières Médicales
Mr Alou KEITA Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie
Mr Yaya KANE Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE Anthropologie
Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique
Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique

A notre Maître et co-directeur de thèse,

Docteur Amagana DOLO

Maître Assistant de parasitologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Nous avons beaucoup admiré vos qualités humaines, scientifiques et pédagogiques. Votre simplicité, votre humilité, votre disponibilité constante et permanente, votre rigueur, votre dynamisme font de vous un maître apprécié par tous. Nous sommes très honorés par votre présence à nos cotés. Permettez-nous de vous réitérer, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.

A notre et Maître et Directeur de thèse

Professeur Ogobara K DOUMBO

Professeur de Parasitologie-Mycologie, à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections parasitaires (DEAP)

Directeur de cours d'Epidémiologie pour cadres supérieurs en Santé de l'Afrique

Cher Maître

Nous ne vous remercierons jamais assez de la confiance que vous nous avez fait en nous confiant ce travail.

Homme de principe, votre rigueur scientifique est reconnue de tous. Vous avez cultivé en nous l'esprit d'équipe, le dévouement, l'endurance et la persévérance. Nous sommes très honorés d'être compté parmi vos élèves.

Soyez rassuré, cher maître de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

| | |
|----------------------------|----------------------|
| Mr N'Golo DIARRA | Botanique |
| Mr Bouba DIARRA | Bactériologie |
| Mr Salikou SANOGO | Physique |
| Mr Bokary Y. SACKO | Biochimie |
| Mr Sidiki DIABATE | Bibliographie |
| Mr Boubacar KANTE | Galénique |
| Mr Souleymane GUIINDO | Gestion |
| Mme DEMBELE Sira DIARRA | Mathématiques |
| Mr Modibo DIARRA | Nutrition |
| Mme MAIGA Fatoumata SOKONA | Hygiène du Milieu |
| Mr Arouna COULIBALY | Mathématiques |
| Mr Mamadou Bocary DIARRA | Cardiologie |
| Mr Mahamadou TRAORE | Génétique |
| Mr Souleymane COULIBALY | Psychologie Médicale |
| Mr Yaya COULIBALY | Législation |

ENSEIGNANTS EN MISSION

| | |
|----------------------|------------------------|
| Pr. A.E. YAPO | BIOCHIMIE |
| Pr. M. L. SOW | MED. LEGALE |
| Pr. Doudou BA | BROMATOLOGIE |
| Pr. M. BADIANE | PHARMACIE CHIMIQUE |
| Pr. Babacar FAYE | PHARMACODYNAMIE |
| Pr. Eric PICHARD | PATHOLOGIE INFECTIEUSE |
| Pr. Mounirou CISS | HYDROLOGIE |
| Dr. G. FARNARIER | PHYSIOLOGIE |
| Pr. Amadou Papa DIOP | BIOCHIMIE |

DEDICACES

Au nom d'ALLAH, le Tout Puissant, le Clément, le Très Miséricordieux.

Louange et Gloire à Dieu, le Tout Puissant qui m'a permis de mener à bien ce travail.

Je dédie ce travail :

A mon père, Issa Daou

Le sage, l'honnête, le religieux, le rigoureux; ton soutien sur tous les plans m'a été d'un grand secours, tu as su m'inculquer les règles de bonne conduite. Je prie le Tout Puissant de te donner une longue vie et pour que je fasse ta fierté.

A ma mère Fatoumata Touré (Paix à son âme).

Mère, ton courage, ta sympathie et ta générosité sont quelques souvenirs que nous retenions de vous. Nous nous souvenons de vos efforts consentis sur tous les plans pour une meilleure éducation de vos enfants et plus particulièrement à votre fils unique. Vos souvenirs restent encore vivaces dans nos esprits et nous savons que du fond de votre tombe vous continuez à guider nos pas. Reposez-vous en paix chère mère et qu'ALLAH vous accorde son paradis éternel. Amen

A ma mère Fanta Konaté

Tu as toujours été de cœurs avec moi, tu n'a ménagé aucun effort pour la réussite de tes enfants. Je ne saurais jamais te remercier assez. Que Dieu te gratifie de tout ce que tu as fait pour moi.

A mes frères et sœurs

Vous n'avez pas manqué de m'entourer de la chaleur familiale nécessaire durant ces longues années d'étude.

Trouver ici tout mon attachement fraternel.

Aux familles Touré de Markala et Bamako

Pour votre soutien et vos prières.

Soyez assurez de ma profonde gratitude et de mon fidèle attachement.

Aux victimes du paludisme, particulièrement les enfants et les femmes enceintes qui payent un lourd tribut à cette maladie.

Aux chercheurs et Hommes de Science, je formule des vœux de franche collaboration, ceci permettra des échanges fructueux et l'atteinte de nos objectifs.

REMERCIEMENTS

A tous mes oncles

Merci pour tous ce que vous avez consenti pour moi. A travers ce travail, je voudrais vous témoigner mon profond attachement.

A Mes amis d'enfance de Ségou

Je ne citerai pas de nom, tellement la liste est longue. Je ne vous oublierai jamais. Je vous dis tout simplement merci.

Aux familles Tingolo Dembélé, Balla Dembélé, Mamadou Traoré, Feu Siriki Dembélé à Ségou. Merci pour l'affection dont j'ai été entouré durant mon enfance.

A la famille Diarra à Markala, particulièrement à ma mère **Fatoumata Cissé**. Merci pour votre soutien morale.

A mon ami Issa Diarra

Aujourd'hui, tu es plus qu'un ami. Tu m'as donné l'affection et les conseils nécessaires cours de mes études à la F.M.P.O.S.

A mon ami Ibrahim Abdou

Merci pour tout et croyez en mon profond attachement.

A mes amis et camarades de promotion de l'école de Médecine : Simon Coulibaly, Bruno Boro, Zoumana Fané, Adama Sanogo, Beh Kamaté, Mohamed Maïga, Abdoulaye Traoré, Boubacar Fofana, Mamadou Tékété, Fatoumata Niangaly, et Oumar Niangaly.

Au Docteur Maïga

Tu es pour moi un encadreur, un frère. Tes souhaits se sont réalisés. Tes soucis du travail bien fait m'ont beaucoup éclairé dans la réalisation de ce travail, qui est aussi le tien.

Aux population de Mantéourou (Dogon et Peulh), Naye (Dogon et Peulh), Dinsogou, Binédama et Anakédié pour leur pleine participation et leur générosité (particulièrement les chefs des différents villages, qui n'ont ménagé aucun effort pour la réalisation de ce travail).

Aux aides-soignants de la case de santé de Mantéourou, Yanogo et Amaïguéré Doumbo. Votre contribution à la réalisation de ce travail a été de taille. Trouvez ici l'expression de mon profond respect et mes encouragements.

A nos maître du DEAP, veuillez accepter mes vifs et sincères remerciements pour m'avoir encadré.

Au Docteur Amagana Dolo

Votre rigueur scientifique, votre grand humanisme votre impartialité font de vous un maître exemplaire. Je ne saurais assez te remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Puisse-t-il faire aujourd'hui votre fierté.

Au Docteur Sissoko

Nous avons bénéficié de votre expérience dans la réalisation de ce travail. Soyez-en remercié. Nous vous souhaitons santé et longévité.

Au Docteur Mamadou Diakité

Votre disponibilité a été un facteur important pour la réussite de ce travail. Trouvez ici toute ma reconnaissance.

Au Docteur Kouriba

Votre apport au cours de la réalisation de ce travail a été inestimable. Vos qualités humaines m'ont comblé. Ce travail est le vôtre.

Au Docteur Amed Ouattara

Vous m'avez accueilli comme un frère; votre apport a été inestimable; soyez en remercié que ALLAH t'ouvre les portes du savoir.

A mes aînés du DEAP

Votre collaboration et vos conseils ont été précieux dans l'élaboration de ce travail. Permettez-moi de vous traduire ici l'expression de ma profonde gratitude et mon respectueux attachement (particulièrement au Docteur **Belco Poudiougou**, à Monsieur **Mouctar Diallo**, et à Monsieur **Mamadou Ba**)

A mes cadets (Moussa Fofana, Mamadou Mounkoro, Mamadou Keïta, Charles Arama, et Aboubacar Dagamaïssa), le chemin est long et difficile. Donc courage, patience, persévérance, et rigueur.

Aux gestionnaires, secrétaires, chauffeurs et manœuvres du DEAP. Merci pour tous les services rendus.

A l'Organisation Mondiale de la Santé (TDR/OMS) pour son appui financier à travers le re-entry grant du Dr Amagana DOLO.

Au Professeur Mario Coluzzi, Directeur de l'Institut de Parasitologie, Centre Collaborateur OMS de l'Université de Rome "La Sapienza" pour ses encouragements.

A l'Université du Mali, pour sa subvention pour les enquêtes effectuées dans les villages de Binédame et de Anakédié.

Au personnel du laboratoire d'Hématologie de la FMPOS, pour le traitement du volet hématologie de l'étude.

A Madame le Professeur Marita Troye-Blomberg, Département d'Immologie de l'Université de Stockholm, pour sa franche collaboration, pour notre formation sur les techniques ELISA et de dosage des cytokines.

A mes promotionnaires, aux enseignants, aux personnels administratif et financier et aux étudiants de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie. Merci pour tout. Longévité et prospérité à tous.

AUX MEMBRE DU JURY

A notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Dapa Diallo

*Professeur agrégé d'hématologie
Chef de service d'Héмато-oncologie de l' Hôpital du Point G*

Cher Maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples préoccupations
Nous avons admiré les qualités scientifiques, humaine, et pédagogique avec les quelles vous nous avez enseigné l' hématologie.
Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos sentiments respectueux.

A notre Maître et juge

**Docteur Massambou SACKO PhD, Chef de Clinique, Assistant de Santé Publique,
Coordinateur pédagogique du cours d'épidémiologie pour cadres supérieurs de la santé
pour l' Afrique,
Coordinateur du Programme National de Lutte contre le Paludisme.**

Nous nous réjouissons de la spontanéité avec la quelle, vous acceptez de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Nous avons vite apprécié vos qualités humaine et scientifique.
Nous sommes très honorés de votre présence dans ce jury de thèse.

A notre Maître et juge

**Docteur Madama Bouaré, PhD
Maître Assistant de Biologie à la FAST,
Responsable de l'Unité d'Entomologie Moléculaire du "Malaria Research Training
Center"**

Cher Maître, nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Soyez rassuré de l'expression de mes sentiments de reconnaissance.

INTRODUCTION

1. Introduction

Le paludisme demeure aujourd'hui un problème de santé publique. Plus de 40 % de la population mondiale est touchée par cette affection (O.M.S, 1996). L'O.M.S. estime entre 300 à 500 millions de cas de paludisme maladie par an. Plus de 2 millions de décès sont enregistrés par an dans le monde et 90% de ces cas surviennent en Afrique au sud du Sahara.

En Afrique au sud du Sahara, plus de 275 millions de personnes sont infectées par an. Parmi ces cas 1,5 à 2 millions en meurt (O.M.S. 1992, 1996). Le paludisme provoque l'anémie chez les enfants et les femmes enceintes. Environ un enfant sur vingt meurt de paludisme avant l'âge de 5 ans (O.M.S 1996). Il est la principale cause d'absentéisme scolaire. Parmi les quatre espèces, seul *Plasmodium falciparum* peut entraîner le neuropaludisme.

L'OMS après avoir constaté l'échec du programme d'éradication du paludisme en zone intertropicale, a préconisé actuellement des stratégies dont le but est de réduire la mortalité et la morbidité. Le nouveau programme élaboré lors de la conférence d'Amsterdam en 1992 préconise les stratégies suivantes :

- la prise en charge rapide et correcte des cas de paludisme évitant l'évolution vers les formes graves et compliquées;
- la chimioprophylaxie des femmes enceintes (300 mg de chloroquine/semaine) depuis le début de la grossesse jusqu'à 45 jours après l'accouchement;
- l'utilisation de supports imprégnés d'insecticides (moustiquaires et rideaux).

Les difficultés d'organisation et de financement de programme efficace de lutte à long terme contre le vecteur et la résistance du *Plasmodium* aux antipaludiques posent de sérieux problèmes aux responsables de la lutte antipaludique des zones d'endémie. Les stratégies actuelles de contrôle du paludisme sont orientées vers la découverte de nouvelles molécules antipaludiques, les méthodes de protection contre l'agressivité anophélienne en vue de réduire le contact homme-vecteur, l'amélioration du système

de santé et l'intégration des activités de lutte antipaludique, en fin la recherche vaccinale.

Actuellement des études sont en cours dans des laboratoires spécialisés pour mieux appréhender la relation hôte-parasite. Il est établi qu'il existe une relation entre les facteurs génétiques de l'hôte et la susceptibilité ou la résistance au paludisme (Miller, 1988). La protection naturelle des porteurs d'hémoglobinopathies contre le paludisme en générale et particulièrement contre les formes sévères et compliquées du paludisme constitue un sujet d'intérêt scientifique. Une association entre un allèle particulier du HLA (HLA BW53) et la protection contre le paludisme sévère chez les enfants a été observée en Gambie (Hill et al 1991).

Récemment des études de susceptibilité au paludisme entre les groupes ethniques vivant en sympatrie au Burkina Faso (Mossi , Rimaïbé et Fulani) indiquent que les fulani étaient moins parasités, moins affectés par la maladie et présentaient de fortes réponses immunitaires antipalustres (Modiano *et al* 1995, 1996a). Les groupes ethniques étaient dans les mêmes conditions de transmission selon les données entomologiques. L'utilisation des mesures de prophylaxie (prise d'antipaludique, utilisation de moustiquaire) était comparable entre les groupes ethniques, ce qui excluait l'implication de facteurs socioculturels et environnementaux aux différences observées. Les données disponibles sont en faveur de l'existence d'un éventuel facteur immunogénétique de résistance des Fulani au paludisme.

Notre travail a pour but d'évaluer le niveau de susceptibilité au paludisme des différents groupes ethniques (Dogons, Peuhls et Rimaïbés) vivant en sympatrie dans l'arrondissement de Madougou, cercle de Koro, région de Mopti, en comparant les indicateurs paludométriques, les types d'hémoglobines et les réponses immunitaires humorales contre les antigènes malariques.

SOMMAIRE

| | |
|----|--|
| 1 | 1. Introduction |
| 3 | 2. Objectifs |
| 4 | 3. Généralités |
| 4 | 3.1 Immunologie du paludisme |
| 8 | 3.2 Immuno-génétique du paludisme |
| 9 | 4. Matériel et méthode |
| 9 | 4.1 Lieu d'étude |
| 13 | 4.2 Période d'étude |
| 13 | 4.3 Type d'étude |
| 13 | 4.4 Recensement de la population, échantillonnage |
| 13 | 4.5 Personnel d'étude |
| 13 | 4.6 Technique d'étude |
| 23 | 4.7 Etude de la chloroquinino-résistance |
| 26 | 4.8 Evaluation du prurit à la chloroquine |
| 26 | 4.9 Les valeurs mesurées |
| 27 | 4.10 Organisation du travail |
| 28 | 4.11 Considération d'éthique |
| 28 | 4.12 Gestion et analyse des données |
| 29 | 5. Résultats |
| 29 | 5.1 Résultats socio-démographique |
| 32 | 5.2 Résultats de l'enquête transversal |
| 32 | 5.2.1 Résultats entomologiques |
| 35 | 5.2.2 Résultats parasito-cliniques |
| 38 | 5.2.3 Résultats hématologiques |
| 38 | 5.2.4 Données immunologiques |
| 39 | 5.3 Résultats du passage longitudinal |
| 39 | 5.3.1 Résultats cliniques |
| 43 | 5.3.2 Données parasitologiques |
| 44 | 5.3.3 Etude de la chloroquinino-résistance |
| 46 | 5.3.4 Evaluation de l'efficacité de la sulfadoxine pyriméthamine |
| 47 | 6. Discussion |
| 51 | 7. Conclusion et Recommandation |
| 52 | 8. Résumé |
| 54 | 9. Bibliographies |
| | Annexes |

LISTE DES ABREVIATIONS

CS = Circum Sporozoite Protein

DEAP = Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires.

E.T = Echec Thérapeutique

E.T.P = Echec Thérapeutique Précoce

E.T.T = Echec Thérapeutique Tardif

G.E = Goutte Epaisse

G.R. = Globule Rouge

IFN γ = interferon gamma

IgE = Immunoglobine E

IgG = Immunoglobine G

I.P = Indice plasmodique

I.S = Indice Splénique

Hb = Hémoglobine

MSA = Merozoite Surface Antigen

RCS = Réponse clinique satisfaisante

R1 = Résistance de type 1

R2 = Résistance de type 2

R3 = Résistance de type 3

TNF = Tumor Necrosis Factor

OBJECTIFS

2. Objectifs

2-1 Objectif général

- Evaluer l'existence de différence de susceptibilité au paludisme entre les groupes ethniques vivant en sympatrie dans une zone sahélienne au Mali.

2-2 Objectifs spécifiques

- Comparer les indices paludométriques des différents groupes ethniques;
- Comparer par une surveillance clinique longitudinale la morbidité liée au paludisme et celle due aux autres affections dans les différents groupes ethniques;
- Déterminer le taux d'échec thérapeutique et de résistance parasitologique à la chloroquine et à la sulfadoxine pyriméthamine dans les différents groupes ethniques;
- Déterminer les types d'hémoglobines des différents groupes ethniques;
- Comparer la réponse immunitaire humorale des différents groupes ethniques contre les antigènes malariques.

GENERALITES

3 Généralités

3-1 Immunologie du paludisme

Le mécanisme protecteur de l'hôte contre le paludisme met en jeu un système complexe de relation hôte-parasite :

- L'immunité naturelle (ou résistance innée) : HbS, HbC, HbE, G6PD, ovalocytose.
- L'immunité acquise (état de prémunition avec l'âge en zone d'endemie).
- . La réponse immunitaire acquise s'effectue selon des mécanismes immunologiques spécifiques d'espèce, de stade et de souche et se développe après une primo-infection. Son niveau et sa qualité se maintient qu'avec la présence de l'inoculum sporozoïtique.

3-1-1 L'immunité naturelle :

La résistance innée au paludisme se manifeste chez l'hôte par un état réfractaire au parasite dès le premier contact.

Cette immunité naturelle est, dans certains cas, spécifique d'une espèce donnée (par exemple en raison d'un besoin nutritionnel précis), ou bien résultée de la présence chez l'homme d'une substance non propice au développement du *Plasmodium* (hémoglobine anormale par exemple); ou l'absence d'un antigène érythrocytaire: Duffy -.

Actuellement, les travaux sont centrés sur la résistance face aux stades endo-érythrocytaires. Les facteurs de résistances innés contre les stades pré-érythrocytaires des *Plasmodium* ne sont pas bien encore élucidés.

- Facteurs de résistances liés à la membrane du globule rouge

L'absence de l'antigène Duffy à la surface du globule rouge chez certaines population humaine leur confère une résistance innée contre le paludisme à *P. vivax*. Il a été aussi observé une certaine relation entre susceptibilité des globules rouges à l'infection et l'âge métabolique des érythrocytes. Par exemple, *P. vivax* et *P. ovale* ont une prédilection marquée pour les érythrocytes jeunes; *P. malariae* envahit

préférentiellement les hématies mûres, alors *P. falciparum* peut parasiter les deux types de globules rouges avec cependant une préférence pour les érythrocytes jeunes.

La déformation du globule rouge lors de la pénétration du mérozoïte est aussi un important facteur de résistance innée. Par exemple les ovalocytes résistent à l'invasion de *P. falciparum* car ils ont un cytosquelette altéré. De même lorsque des érythrocytes contenant l'hémoglobine S sont exposés à des taux réduits d'oxygène, il apparaît une falciformation de l'hématie et une diminution de l'index de croissance du parasite.

- Facteurs intra-érythrocytaires.

Les principaux facteurs intra-érythrocytaires de résistance innée chez l'homme sont d'origine génétique et concernent les déficits enzymatiques notamment le glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), des modifications structurales de l'hémoglobine (hémoglobines S, C, E, F) ou des changements quantitatifs dans la synthèse des chaînes de l'hémoglobine (thalassémies). Les β thalassémies, les α thalassémies, les hémoglobinoses E et C, le déficit en G6PD, le trait drépanocytaire (HbS) sont présents dans les zones impaludées quasi proportionnellement aux taux d'infection plasmodiale.

Au plan clinique, de nombreux auteurs ont rapporté sur de petites séries de sujets dont le décès est attribuable au paludisme, la quasi absence de porteur du trait drépanocytaire. Aussi les frottis seraient moins fréquemment positifs et les parasitémiées basses chez les porteurs du trait entre 6 mois et 5 ans, âge auquel la morbidité liée au paludisme est maximale. Enfin le développement de la splénomégalie palustre serait plus rapide chez les porteurs du trait.

Agarwal *et al* en 2000 ont observé une protection contre les formes neurologiques du paludisme des porteurs de l'HbC dans le groupe ethnique Dogon à Bandiagara.

Parmi les facteurs nutritionnels, le rôle préventif du déficit en vitamine E et de l'hypoprotidémie a été suspecté à la faveur de plusieurs enquêtes épidémiologiques. Il en est de même pour les effets du régime lacté strict qui entraîne une carence en acide para-amino-benzoïque qui constitue un facteur de croissance pour *P. falciparum*.

A l'heure actuelle, trois hypothèses ont été avancées pour expliquer le mécanisme par lequel un caractère génétique de l'érythrocyte peut augmenter la résistance face au paludisme:

- inhibition de la pénétration des parasites.
- obstacle au développement intra-érythrocytaire du *Plasmodium*.
- destruction et élimination plus faciles des hématies parasitées par les phagocytes mononucléés.

3-1-2 L'immunité acquise :

La mise en place de l'immunité acquise antipaludique nécessite une longue période d'exposition, elle se met en place avec les infections répétées. Son installation est d'autant plus précoce que la transmission est intense et stable. Son maintien dépend de la durée d'exposition.

La compréhension de l'immunologie du paludisme passe par la connaissance du cycle parasitaire car chaque stade du parasite présente des antigènes spécifiques et interagit avec des cellules particulières de l'hôte.

3-1-2-1 Réponse immune dirigée contre les formes pré-érythrocytaires

Des anticorps dirigés contre les sporozoïtes sont capables soit d'altérer leur revêtement de surface, soit d'inhiber leur pénétration dans les hépatocytes, soit même de retentir sur leur développement intra-hépatique.

- Blocage de l'invasion des hépatocytes :

Muller *et al* en 1993 ainsi que Robson *et al* en 1995 ont montré que les anticorps anti-TRAP inhibent *in vitro* l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes.

- Réponse à médiation cellulaire contre les formes exo-érythrocytaires:

Des études sur le modèle animal ont montré que juste après l'invasion de

l'hépatocyte, de nombreux sporozoïtes meurent, en libérant des antigènes sporozoïtaires (surtout la CS) dans le cytoplasme des hépatocytes. A ce niveau les molécules d'antigènes sont réduites en peptides qui s'associent aux molécules HLA de classe I; puis sont transportés à la surface des hépatocytes. C'est la combinaison entre de peptides antigéniques et de la molécule HLA de classe I qui est reconnue par les récepteurs des lymphocytes T. Cette reconnaissance entraîne la stimulation des cellules T qui s'activent et produisent des cytokines (Suhrbier, 1990, 1991).

L'immunité à médiation cellulaire fait intervenir la libération de substances cytolytiques ou de cytokines comme l'interféron gamma. Les cytokines stimulent la production de métabolites parasitocides dans les hépatocytes infectés, tels que les radicaux d'oxygénés et le monoxyde d'azote (NO) (Clark, 1991). Les cytokines (IFN γ , IL-1, IL-2, TNF α) ont montré un effet inhibiteur sur le développement des parasites exo-érythrocytaires (Mazier *et al*, 1990, 1993).

3-1-2-2 La réponse immune dirigée contre les formes érythrocytaires

Les mérozoïtes libérés par les hépatocytes, vont infecter les globules rouges. La multiplication asexuée (schizogonie) aboutit à la libération de nouveaux mérozoïtes et d'antigènes. Les anticorps anti-merozoïtes vont se fixer sur les globules infectés et favorise la phagocytose (opsonisation). Les globules rouges infectés sont ainsi éliminer par le système phagocytaire (Cedala *et al*, 1982).

3-1-2-3 Rôle de la rate:

Elle joue un rôle crucial de protection contre l'infection palustre par l'élimination des globules rouges parasités. Des études histologiques sur le modèle animal et sur l'homme ont montré qu'elle est un important site d'élimination des parasites aux cours des infections aiguës. Les expérimentations sur le modèle animal ont montré que la rate est un important site de la phagocytose et de production d'anticorps dans l'infection plasmodiale (Wyler *et al*, 1979).

Il apparaît que la phagocytose et l'hypertrophie splénique concomitante (et production d'anticorps) entraînent l'élimination des parasites et des débris des globules rouges de la circulation sanguine.

- Effet des anticorps contre les antigènes de la surface des gamétocytes :

Les anticorps contre les molécules de surface du gamétocyte ingéré par le moustique peuvent empêcher sa fertilisation et son développement (GWATZ 1979, MENDIS et TARGETT 1981).

3.2 Immunogénétique du paludisme

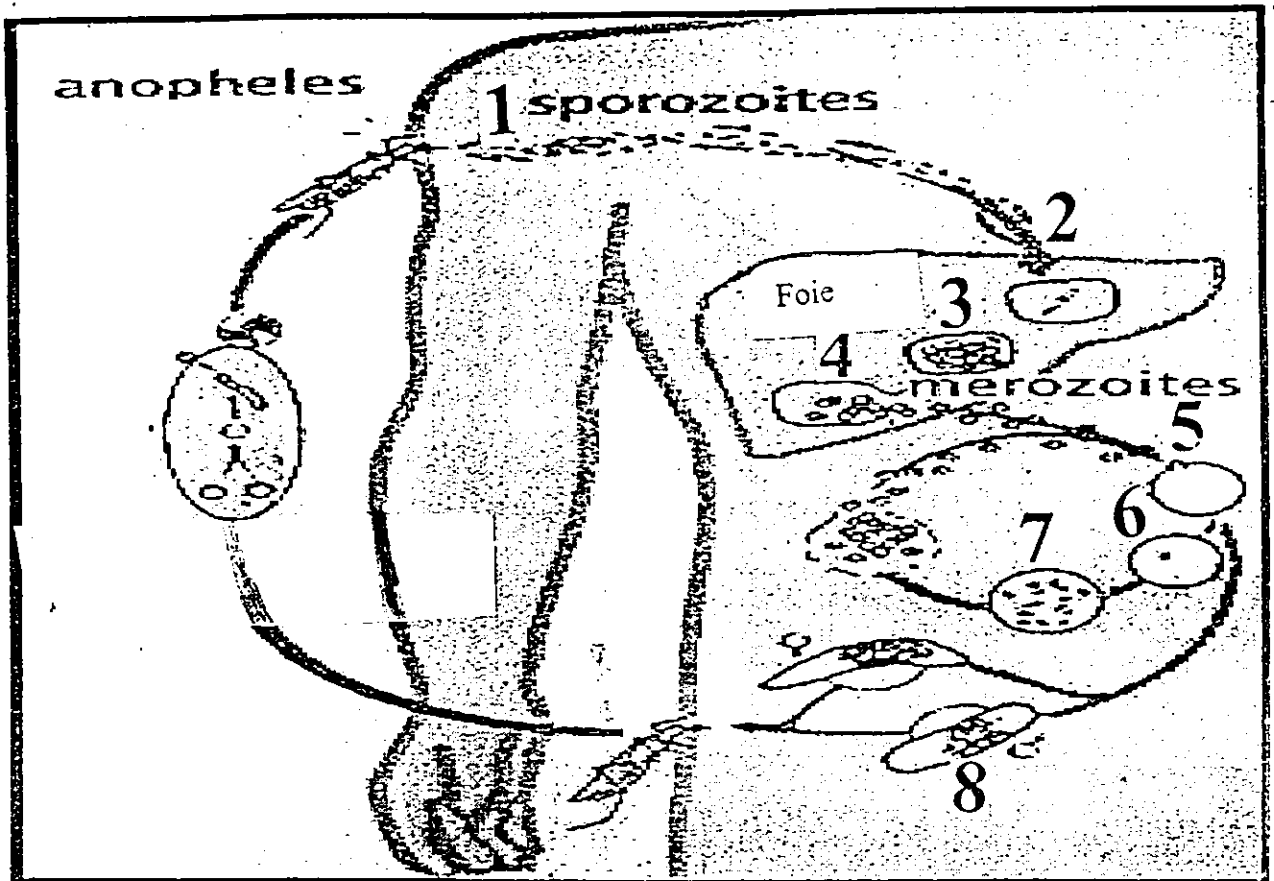
Actuellement des travaux sont effectués sur les facteurs génétiques pouvant contrôler la susceptibilité ou la résistance au paludisme. Les études menées dans les populations humaines au Burkina Faso (Modiano *et al* 1995,1996,1998,1999) et au Cameroun (Garcia *et al*, 1998) ont mis en évidence le contrôle par un gène majeur des niveaux d'infection à *P. falciparum*. Ce gène a été localisé dans la région 5q31-q33 du chromosome 5. Cette région contient de nombreux gènes candidats qui sont principalement des gènes de cytokines (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire (Rihet 1998, Garcia 1998).

Aucan *et al*, ont dans la même population au Burkina Faso, montré que la résistance à l'infection palustre à *P. falciparum* était associée à des taux élevés d'IgG2 et faible d'IL-4.

Des études de polymorphisme du gène du TNF- α ont révélé une association entre un allèle particulier et la susceptibilité au paludisme cérébral en Gambie (Mc Guire *et al*, 1994).

Une autre étude effectuée au Burkina par Luoni *et al* (2001) a trouvé un allèle de l'interleukine-4 (IL4-524T) chez la plupart des Peulh (75%) qui sont plus résistants au paludisme que les Mossi et les Rimaïbé et que ce polymorphisme serait associée à une réponse immunitaire anti-CSP élevée (Modiano *et al* 1998).

Figure 1: Réponse immune de l'hôte contre les différents stades du parasite.



- 1 Opsonisation des sporozoïtes par les macrophages.
- 2 Blocage de l'invasion des hépatocytes par action des anticorps contre les sporozoïtes.
- 3 Réponse à médiation cellulaire contre les formes exo-érythrocytaires.
- 4 Opsonisation des mérozoïtes par les macrophages.
- 5 Blocage de l'invasion des globules rouges par les mérozoïtes par action des anticorps.
- 6 Effet des médiateurs solubles (I.N.F, T.N.F.) sur le parasite intracellulaire.
- 7 Opsonisation des globules rouges parasités.
- 8 Effet des anticorps solubles sur les gamétocytes.

METHODOLOGIE

4. Matériel et méthode

4.1 Lieu d'étude

L'étude s'est déroulée dans la région de Mopti, cercle de Koro , arrondissement de Madougou. Nous avons travaillé précisément dans les villages de Mantéourou (Peulh et Dogon), Naye (Peulh, Dogon et Dinsogou), Binédama, et Anakédié. Ces villages sont situés à 850 km environ de Bamako.

La distance entre les villages d'étude ne dépasse pas 7km.

- Environ 500m sépare Mantéourou Dogon et Mantéourou Peulh;
- Environ 300m entre Naye Dogon et Naye Peulh;
- Dinsogou qui depend de Naye Dogon est situé à un km à l'Ouest de ce dernier.
- Anakédié est un village Dogon situé à 2 km de Dinsogou.
- Binédama est un village Peulh situé à 1 km environ de Anakédié.
- Mantéourou est situé à 5 km de Naye et à environ 7 km de Binédama et Anakédié.

4-1-1 Historique

* C'est un Dogon (Doumbo) venu de la falaise, du village de Yougô qui a créé Mantéourou il y a de cela 51 ans, et trouva le site propice à l'agriculture. Quelques années après les Peulhs sont venus se joindre aux Dogons car ils trouvaient le même endroit très propice à l'élevage.

* Des éleveurs venus du village de Darafitiga, arrondissement de N'Gouma, cercle de Douentza, région de Mopti ont créé Naye Peulh , il y a de cela deux siècles environ.

Naye Dogon a été créée quelques années après par des Dougnon venus aussi de la falaise, du village de Ireli.

Dinsogou est une partie de Naye Dogon. C'est un village peuplé de Dara venus de la falaise du village de Koundou.

* Le plus ancien de tous ces villages est Binédama. Il a été créé par des Peulhs venus eux aussi de l'arrondissement de N'Gouma, il y a de cela trois siècles.

Les Peulhs de Binédama, Naye et Mantéourou ont la même origine (Darifitiga , arrondissement de N'gouma, cercle de Douentza). Ils étaient tous à la recherche du pâturage.

*Anakedié a été créé il y a 70 ans par des Dogons (Doumbo) venus eux aussi de la falaise du village de Yougô. Ces Dogons étaient d'abord à Binédama. Les Peulhs de Binédama les ont rétrocédé une partie de leurs terres afin qu'ils puissent y habiter et avoir des terres à cultiver d'où le nom de Anakedié qui veut dire en Dogon < nouveau village>.

4-1-2 Relief

Il est constitué d'une vaste plaine sablonneuse avec quelques dunes par endroit.

4-1-3 Climat et végétation

Le climat est de type sahélien: on distingue :

- Une saison sèche : octobre à mai
- Une saison des pluies : juin à septembre.

La végétation est pauvre. Elle est constituée de petits arbres et d'un maigre tapis herbacé.

On retrouve aussi quelques arbres fruitiers tel que, le balanzan (Acacia albida), le baobab (*Andansonia digitata*).

4-1-4 Hydrographie

Il n'y a pas de cours d'eau dans ces villages. Mais pendant la saison de pluie, chaque village dispose d'au moins une mare alimentée par les eaux de ruissellement.

4-1-5 Population:

Les Dogons, les Peulhs, et les Rimaïbés sont les principales ethnies rencontrés dans ces villages. Ils représentent environ 3000 habitants et vivent en sympathie.

* Coutumes locales:

La grande majorité des Dogons pratiquent l'animisme, mais on retrouve quelques chrétiens parmi eux. Les Peulhs et les rimaïbés pratiquent surtout l'islam.

* Habitats

Les maisons sont dans la grande majorité rectangulaire en banco. Il existe aussi des maisons rondes en banco avec des toitures de chaume et en fin des cases rondes entièrement en paille.

4-1-6 Activités économiques

L'agriculture est la principale activité des Dogons. Les Peulh pratiquent l'élevage, et quand aux Rimaïbé, ils pratiquent l'artisanat et l'élevage.

4-1-7 Infrastructures socio-sanitaires

Manteourou Dogon seul dispose d'une case de santé avec deux aides-soignants. Cette case de santé est appuyée par notre équipe de recherche. Les autres villages ne disposent pas d'infrastructures socio-sanitaires

Cercle de Koro: lieu d'étude

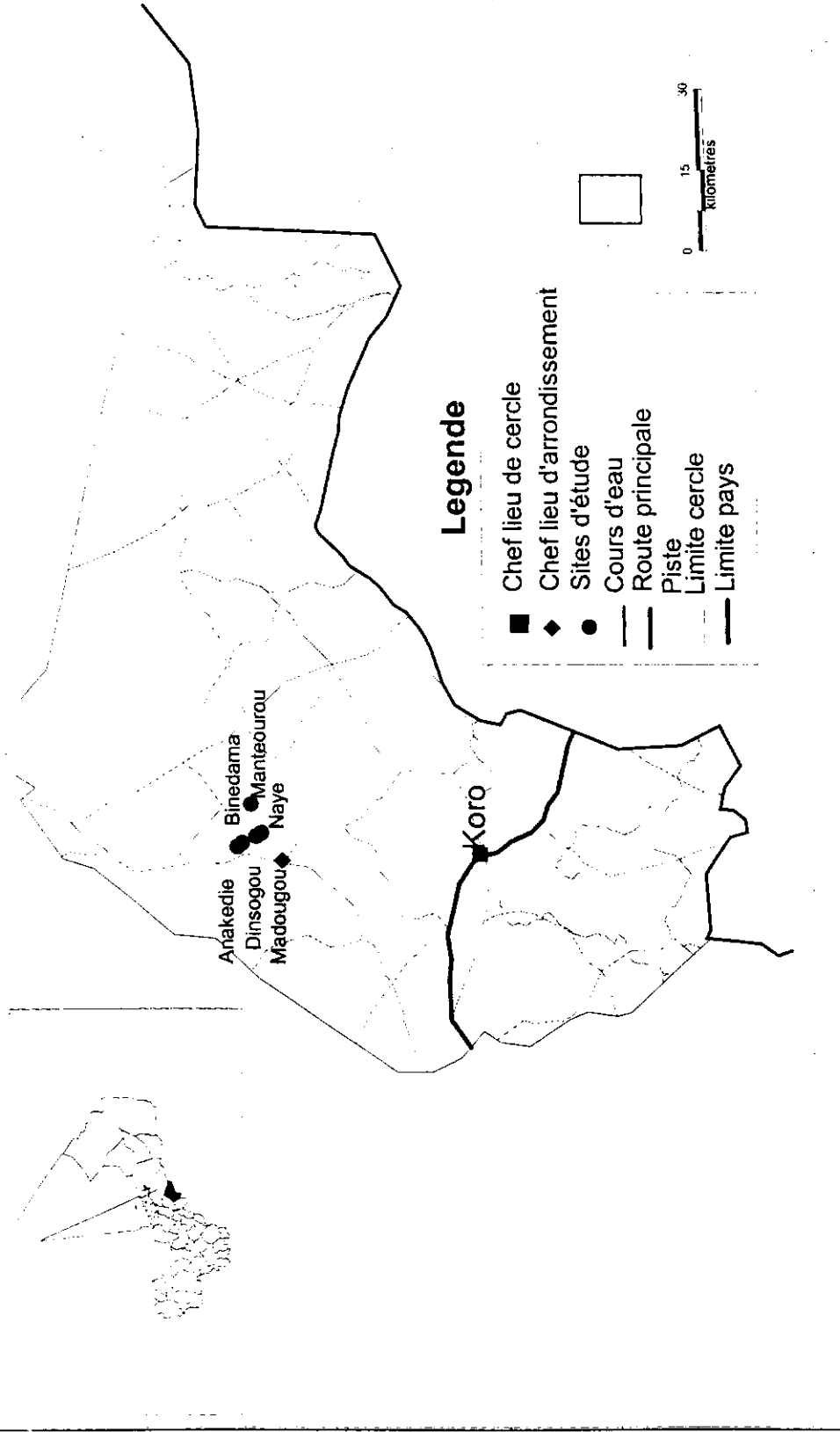


Figure 2: lieu d'étude (Unité GIS/GPS MRTC)

4.2 Période d'étude

Notre étude s'est déroulée de juillet à décembre 2000. Nous avons effectué un suivi longitudinal du 25 juillet au 29 décembre, et à un passage transversal du 15 septembre au 29 septembre.

4.3 Type d'étude

Il s'agissait d'un suivi longitudinal de 6 mois (juillet en décembre) couplé à un passage transversal.

4.4 Recensement de la population d'étude, échantillonnage

L'échantillonnage était exhaustif durant toute l'étude. Il a été attribué un numéro d'ordre et un numéro d'identification à chaque individu vivant dans les différents villages. L'existence de carnet de famille a rendu le recensement facile.

4.5 Personnel d'étude

Le personnel de l'étude était constitué de :

- un parasitologue,
- un médecin généraliste,
- un interne en pharmacie,
- un interne en médecine,
- une équipe d'entomologiste,
- deux aides-soignants locaux,
- un chauffeur,
- une cuisinière.

4.6 Technique d'étude:

4-6-1- Evaluations cliniques et traitement

***Matériel**

- une balance (pèse personne);
- un thermomètre électronique;

- un appareil à tension (brassard + stéthoscope);
- un matériel de petite chirurgie;
- un stock de médicaments essentiels;
- un registre de consultation;
- une liste de recensement de toute la population;
- des fiches de suivi clinique;
- un bureau de consultation : tables, tabourets;
- des crayons et bics;
- des gants.

*Mesure de la température

La mesure de la température était effectuée avec un thermomètre électronique placé sous l'aisselle. Les températures axillaires non corrigées supérieures ou égales à 37,5°C étaient considérées comme des fièvres.

*L'accès palustre simple était défini par la présence d'une température axillaire non corrigée supérieure ou égale à 37,5°C et une goutte épaisse positive à *P. falciparum*, en absence de signes de gravité (convulsions répétées, coma).

*Mesure du poids

Le poids était exprimé en kg à l'aide d'une balance.

*Palpation de la rate

Elle se faisait chez un sujet debout. Nous avons utilisé la classification de Hackett en 5 stades :

- Stade 0 : rate normale non palpable même en inspiration profonde.
- Stade 1: rate palpable sur la ligne mammélonnaire gauche en inspiration profonde.
- Stade 2 : rate palpable sur la ligne mammélonnaire gauche mais ne dépassant pas une horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.
- Stade 3 : rate dépassant cette ligne sans dépasser l'ombilic.
- Stade 4 : rate dépassant l'ombilic sans franchir l'horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne.

-Stade 5 : rate dépassant cette ligne.

Traitements des accès palustres simples et graves

La chloroquine était le médicament de première intention devant les accès palustres simples. Les accès palustres simples étaient traités par la chloroquine à la dose de 25mg/kg repartis sur 3 jours (10 mg/kg les 2 premiers jours et 5mg/kg le troisième jour)

Les sels de quinine ont été utilisés dans les accès graves et compliqués à la dose de 30 mg/kg répartis en 3 doses à 8 heures d'intervalle.

4-6-2 Etudes parasitologiques

*Le matériel

- Coton hydrophile;
- alcool 90°;
- gants en polyvinyl;
- lame porte-objet;
- vaccinostyle;
- boîte de collection O.M.S;
- solution de giemsa à 3 %;
- comprimé tampon (pH= 7,2);
- eau distillée;
- papier hygiénique;
- râtelier;
- bac de coloration;
- marqueur indélébile;
- microscope optique;
- groupe électrogène;
- huile d'immersion;
- poubelle.

Mode opératoire

Le troisième ou quatrième doigt d'une des deux mains (de préférence la main gauche) était désinfecté avec un tampon d'alcool, et une ponction capillaire était effectuée à l'aide d'une lancette stérile. La première goutte était essuyée avec du coton sec, la deuxième déposée au centre d'une lame porte-objet propre et portant le numéro d'ordre du sujet. A l'aide de l'angle d'une autre lame, nous procédions à la défibrination mécanique par un mouvement circulaire de manière à étaler le sang sur un cercle d'environ un centimètre de diamètre.

Les lames étaient gardées dans des boîtes de collection de type O.M.S. pour séchage et pour les mettre à l'abri de la poussière et des mouches. Après séchage, nous procédions à leur coloration.

Coloration des lames

Les lames étaient rangées dans le bac de coloration. La solution de giemsa à 3 % préalablement préparée était versée dans le bac de coloration jusqu'à ce que toutes les lames soient complètement immergées. Les lames étaient laissées dans le colorant pendant 30 à 45 mn, après les lames étaient rincées à l'eau du robinet puis séchées sur un râtelier.

Les lames du suivi longitudinal ont été lues sur place et les résultats portés sur les fiches cliniques de suivi et le cahier de parasitologie.

Les lames des passages transversaux étaient classées par ordre croissant dans des paquets de 75, et lues au D.E.A.P.

4. 6. 3 Etude immunologique

Le dosage des anticorps a été fait par la technique ELISA au Département d'Immunologie de l'Université de Stockholm par un chercheur du D.E.A.P (Dr A. Dolo). La technique a été transférée dans notre laboratoire.

- Matériel

- gants,
- tubes eppendorfs,
- portoir pour tubes eppendorfs,

- pipettes de différentes tailles
- embouts pour pipette
- réfrigérateur,
- poubelle.
- plaques de microtitration.

- Préparation des solutions tampons

-Tampon carbonate (coating buffer)

Na₂CO₃1,59g
 NaHCO₃2,93g
 NaN₃(20%)1ml
 Q.S.P.....1litre

- P.B.S 10x

Na₂HPO₄ .12H₂O.....40g
 KH₂PO₄.....5g
 NaCl.....81g
 NaN₃(20%).....1ml
 Q.S.P.....1litre

-Solution de blocage

P.B.S.10x100ml
 B.S.A.....5g
 Tween 20.....0,5ml
 NaN₃(20%).....1ml
 Q.S.P.....1litre

- Solution de lavage

NaCl.....45g
Tween 20.....2,5ml
Q.S.P.....5 litres

- Solution tampon diéthanolamine

Diéthanolamine.....97ml(~700ml d'eau distillée)
NaN₃(20%).....1ml
MgCl₂.H₂O.....101mg
Ajuster le pH à 9,8 avec une solution d'HCl 1N.

- Substrat

Dissoudre 1 comprimé de NPP (4 nitrophenylphosphate Na₂ ???) dans 5 ml de solution tampon de diéthanolamine; garder à l'obscurité;

- 0.15 M Tris - Tampon Hank (pH = 7,2)

Tris-HCl.....211 g
Tris-base.....0,2 g
NaCl.....7,88 g

Dissoudre dans 1 litre d'eau distillée.

Mélanger 1 volume du tampon Tris + 1 volume de tampon Hank + 0,02% de NaN₃.

- Antigène: C'est un sonicat de trophozoïte et de schizonte de *P. falciparum*

- Mise en évidence des anticorps dans les sérums

• Mode opératoire

- Diluer l'antigène à la concentration de 10µg/ml avec le tampon carbonate pour sensibiliser la plaque (coating), répartir 50µl/puits de cette dilution dans chaque puits d'une plaque de microtitration. Laisser incuber pendant une nuit à 4°C ,
- Répartir 100µl/puits du tampon de blocage et incuber pendant 3 à 4 h à 37°C,
- Laver 4 fois avec la solution de lavage.

- Répartir 50µl/puits du premier anticorps (sérum à tester) dilué au 1/1000 dans la solution de blocage, incuber pendant 1 h à la température ambiante (chambre humide),
- laver 4 fois .
- Mettre dans chaque puits 50 µl du conjugué anticorps de chèvre anti-Ig humaine (deuxième anticorps) couplé à la phosphate alcaline, ou d'anticorps de chèvre anti-IgG humaine biotinylé diluée au 1/5000 avec du P.B.S. Incuber pendant 1h à la température ambiante,
- Laver 4 fois,
- Si le anti-Ig biotinylé a été préalablement utilisé, ajouté 50 µl de streptavidine-phosphatase alcaline dilué 1 : 2000 dans PBS - tween pendant 1 heure à 37°C et - Laver 4 fois .
- Répartir 50µl/puits de la solution de substrat (1 comprimé / 5 ml de tampon).
- Recouvrir la plaque avec une feuille d'aluminium et incuber la plaque à température ambiante pendant 20 à 30 mn.
- Effectuer la lecture de la plaque au spectrophotomètre à 405 nm

4.6.4 Etude hématologique

Nous avons réalisé l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin dans le laboratoire d'hématologie de la FMPOS (Prof. D. Diallo).

- Principe

Il consiste à faire migrer un hémolysat sur une plaque d'acétate de cellulose.

Les différentes hémoglobines migrent plus ou moins rapidement suivant leur mobilité électrophorétique, en fonction de leur poids moléculaire et de leur charge électrique.

- Réactifs et les matériels

- tampon tris EDTA borate (1 sachet dans un litre d'eau distillée) ou le tampon supre-hème,
- plaque d'acétate de cellulose (TitanR3 H laboratoire Helena),
- réactif hémolysant,
- cuves à électrophorèse Helena,

- générateur de courant,
- papier pour ponts électriques (disponible Wiks Helena),
- papiers buvards pour éliminer l'excès de tampon (Titan blotter Pads-Helena),
- applicateur,
- plaque d'alignement,
- micropipette de 50µl pour microdispenseur (Helena),
- acide acétique dilué à 5%,
- rouge ponceau,
- méthanol,
- clear aid (argent clarifiant)
- intégrateur (SCAN) pour densitomètre,
- contrôle AFSC (Helena),
- eau distillée,
- bacs plastiques pour coloration et décoloration,
- râtelier.

- Mode opératoire

Préparation de la plaque d'acétate de cellulose (Titan3 H).

Pour ce faire remplir le bac de migration avec le tampon supre-hème. Sur la face lisse de la plaque, indiquer avec un marqueur le sens la de la migration.

S'assurer que le nombre de plaques est suffisant pour les échantillons à traiter.

Ensuite déposer les plaques sur le râtelier et plonger les doucement dans le bac.

- Préparation de la chambre de migration:

Verser 100ml de tampon dans chacune des deux compartiments extérieurs de la chambre. Appliquer les bandes de papier buvard sur le bord interne des compartiments contenant le tampon pour former un pont sur le bord des compartiments vides en évitant de former des bulles d'air entre la paroi et la bande humide. Prendre soin de recouvrir le bac, éviter l'évaporation du tampon.

- Préparation de l'échantillon et application

Laver les globules rouges par trois fois: ajouter une solution salée à l'échantillon de sang, mélanger par retournement, centrifuger pendant 15mn à une vitesse de 3000 tours/mn. A la fin de la centrifugation verser le surnageant.

Faire une dilution au 1/4 (un volume de culot globulaire pour 3 volumes d'eau distillée).

Pour l'application, prélever à l'aide d'une pipette 50µl d'hémolysat. Déposer ces 50µl sur une plaque de microtitration comportant un témoin AFSC laboratoire Helena.

Retirer la plaque d'acétate de cellulose de la solution tampon, la sécher entre deux papiers buvards et la déposer sur le support (plaque d'application) en ayant la partie lisse contre ce support. Déposer les hémolysats sur la plaque de Titan R3H à l'aide de l'applicateur. Mettre la plaque Titan R3H dans la chambre de migration, la face recouverte de cellulose dirigée vers le bas. Appliquer une différence de potentiel de 350 volts à partir d'un générateur pendant 20 minutes.

- Coloration de la plaque:

A la fin de la migration, la plaque est retirée de la chambre puis plongée dans le rouge ponceau pendant 5 minutes. Laver la plaque par trempage successifs pendant 2 minutes dans trois bacs contenant chacun une solution d'acide acétique à 5%. Ensuite laver par trempages successifs pendant 2 minutes dans 2 bacs contenant du méthanol. Après transparisation de la plaque la sécher dans un four à une température de 56°C pendant 10 minutes.

- Résultats et interprétation:

L'évaluation qualitative est visuelle, la plaque de migration est inspectée et on détermine la présence ou non d'hémoglobine anormale.

-L'HbS migre à mi-distance entre l'HbA2 et l'HbA. Les hémoglobines D,G et P présentent la même migration électrophorétique que l'HbS.

-Les HbC et HbE migrent comme l'HbA2.

-L'HbF migre entre l'HbS et l'HbA.

L'évaluation quantitative est faite par le densitomètre intégrateur qui donne le pourcentage des différentes fractions d'hémoglobine.

4.6.5 Techniques entomologiques

La densité des populations vectrices, leur agressivité et le taux d'infection ont été déterminés à la fois par capture de nuit sur appât humain et par capture de jour dans les habitations humaines (aspersion d'insecticide).

Captures nocturnes:

Deux séances de capture nocturne ont été organisées dans deux quartiers (Dogon et Peulh) de chaque village. Au cours de chaque séance deux postes de capture ont été choisis avec deux captureurs (un à l'intérieur et un à l'extérieur) dans chaque poste. Pour chaque séance 8 captureurs ont été recrutés soit au total 16 captureurs par quartier.

La dissection pour le taux de parité s'est déroulée dans la matinée. La parité a été déterminée par observation du degré d'enroulement des trachéoles (méthode de Detinova). La durée du cycle gonotrophique a été déterminée dans un des quartiers de chaque village.

Chaque moustique disséqué fournit trois renseignements:

- taux de parité par observation de l'ovaire
- taux d'infection déterminé par ELISA sur la portion tête-thorax.

Les moustiques non disséqués ont été conservés dans le silicagel en fonction du poste de capture, la tranche horaire pour être traité à l'ELISA.

Capture de jour (Spray-catch):

Pour les captures de la faune résiduelle 30 cases ont été prospectées par quartier et dans chaque village. Après aspersion de chaque case, le nombre de dormeurs, le nom du propriétaire de la case et de concession ont été notés. Les moustiques récoltés ont été classés par espèce et par état de réplétion. Les ovaires des semi-gravides ont servi à la détermination des formes chromosomiques par la méthode cytogénétique. Les portions tête-thorax de tous les moustiques capturés ont été traitées à l'ELISA pour le taux

d'infection. Les parties de l'abdomen des gorgés et des semi-gravides ont été traitées à l'ELISA pour la détermination du taux d'Anthropophilie.

Prospection des gîtes larvaires :

Une séance de prospection de gîtes larvaires s'est déroulée dans chaque village au cours de chaque passage. Tous les gîtes larvaires ont été identifiés et localisés en fonction du village.

4.7 Etude de la chloroquino-résistance

Nous avons utilisé le test *in vivo* standard de l'O.M.S. de 14 jours pour tester la sensibilité thérapeutique de *P. falciparum* à la chloroquine.

- *Critère d'inclusion de l'étude longitudinale :*

Etaient incluses toutes personnes résidentes d'un village de l'étude, ayant une température axillaire non corrigée supérieure ou égale à 37,5°C et une goutte épaisse positive à J0; dont le consentement éclairé (celui des parents pour les enfants) a été obtenu.

- *Critères de non-inclusion:*

Toute personne ayant des vomissements répétés après prise de la chloroquine à J0 et un antécédent de prurit à la chloroquine.

- *Les pertes de vue :*

Il est difficile de suivre tous les malades qui participent à l'étude d'efficacité thérapeutique jusqu'à la fin du suivi, surtout en milieu rural pendant la saison de pluie à cause des travaux champêtres, ménagers et des pâturages.

On définit comme perte de vue, tout malade qui abandonne l'étude au cours de la période de suivi, sans que des critères de non inclusion apparaissent, même s'il satisfait à tous les critères d'inclusion.

- *Méthode de suivi :*

Le suivi a été effectué selon le schéma suivant :

Examen physique:

- J0: prise de la température, confection de G.E. + confettis, mesure du poids, absorption de la première dose de chloroquine: 10 mg / kg de poids corporel, palpation de la rate,
- J1: examen physique, prise de la température, absorption de la deuxième dose de chloroquine : 10 mg / kg
- J2 : examen physique, prise de la température, absorption de la troisième dose de chloroquine: 5 mg / kg
- J3: examen physique, prise de la température, confection de G.E pour le contrôle de la parasitémie, absorption de la vitamine C,
- J7: examen physique, prise de la température, confection de G.E pour le contrôle de la parasitémie, absorption de la vitamine C,
- J14: examen physique, prise de la température, confection de G.E + confettis, absorption vitamine C.

La vitamine C était utilisée comme placebo et administré à la dose d'un comprimé de 250mg à chaque confection de G.E. pour un contrôle de la parasitémie au jour 3, 7, et 14.

- *Mode d'administration de la chloroquine*

Nous avons utilisé le phosphate de chloroquine dosé à 100 mg de base en comprimés sécables. La chloroquine était administrée aux enfants par nous-même après avoir effectué le prélèvement sanguin et mesuré le poids, à la posologie de 25 mg / kg répartie sur 3 jours: 10 mg / kg à J0; 10 mg / kg à J1, 5 mg / kg à J2.

Pour les personnes âgées de plus de 5ans l'administration de la chloroquine ne posait pas de problème. Par contre pour les tout petits, le comprimé était écrasé dans une cuillère contenant un peu d'eau potable à l'aide d'une deuxième cuillère

Les enfants qui avaient des nausées ou qui avaient vomi avant la prise du médicament étaient gardés à côté de nous au moins pendant 30 minutes. On laissait

les enfants partir chez eux dès que possible en donnant des consignes à leurs parents ou tuteurs.

- *Evaluation des échecs thérapeutiques:*

Les réponses cliniques ont été classées en 3 groupes :

- Echec thérapeutique précoce (E.T.P);
- Echec thérapeutique tardif (E.T.T);
- Réponse clinique satisfaisante (R.C.S).

- *Définitions des ETP, ETT et RCS selon l'OMS*

On parle d'E.T.P si le malade présente l'un des signes suivants au cours des premiers jours de suivi:

- apparition de signes de gravité du paludisme aux jours 1, 2 ou 3 en présence d'une parasitémie.
- température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C le jour 2 avec une parasitémie supérieure à celle de J0.
- température axillaire supérieur ou égale à 37,5°C le jour 3 associée à une parasitémie.
- parasitémie du jour 3 supérieure ou égale aux 25 % de celle de J0.

Il y a E.T.T si le malade présente l'un des signes suivants entre le jour 4 et 14 de la période de suivi:

- apparition de signes de gravité du paludisme en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'E.T.P
- température axillaire supérieure ou égale 37,5°C avec une parasitémie entre les jours 4 et 14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'ETP.

La réponse clinique satisfaisante se définit par :

- une absence de parasitémie le jour 14, sans E.T.P ou E.T.T.
- une température axillaire inférieure à 37,5°C avec ou sans parasitémie, sans E.T.P ou E.T.T.

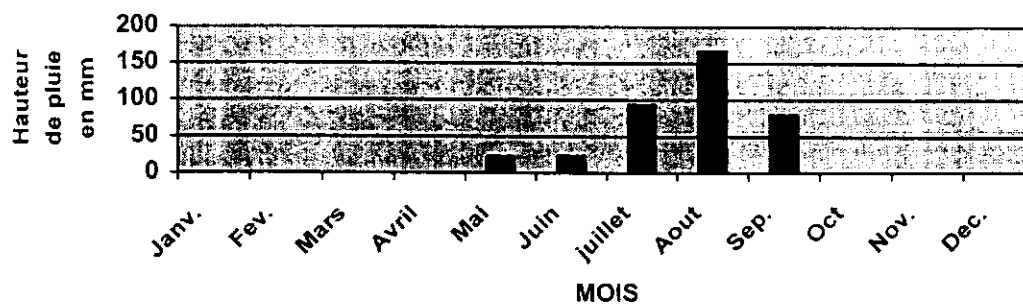
RESULTATS

5. Résultats

Données pluviométrique

Il a été enregistré 388 mm de pluie à Madougou de mai à octobre 2000.

Figure n°3: Pluviométrie enregistrée à Madougou en 2000



5.1 Résultats socio-demographiques

Tableau 1: Répartition selon l'ethnie des populations étudiées

| Ethnie | Total recensé | Pourcentage |
|---------|---------------|-------------|
| Dogon | 1897 | 61,8 |
| Peulh | 964 | 31,4 |
| Rimaïbé | 208 | 6,8 |
| Total | 3069 | 100 |

L'ensemble de la population était composée de 61,8% de Dogon, 31,4% de Peulh et 6,8% de Rimaïbé.

Tableau 2: Répartition selon les villages des population étudiées.

| Villages | Total recensé | Pourcentage |
|-----------------------|---------------|-------------|
| Mantéourou Dogon | 1021 | 33,2 |
| Mantéourou Peulh | 183 | 6 |
| Naye Dogon + Dinsogou | 520 | 17 |
| Naye Peulh | 632 | 20,6 |
| Anakédié | 332 | 10,8 |
| Binédama | 381 | 12,4 |
| Total | 3069 | 100 |

Tableau 3: Taux de participation de la population d'étude

| Population d'étude | Nombre | Pourcentage |
|--------------------|--------|-------------|
| Participants | 2860 | 93,2 |
| Refus | 209 | 6,8 |
| Total | 3069 | 100 |

Nous avons obtenu 93,2% de taux de participation.

Tableau 4: Taux de participation des différents groupes ethniques à l'étude

| Ethnies | Total recensé | Participants | Taux de participation |
|---------|---------------|--------------|-----------------------|
| Dogon | 1897 | 1813 | (95,57%) |
| Peulh | 964 | 847 | (87,86%) |
| Rimaïbé | 208 | 200 | (96,15%) |
| Total | 3069 | 2860 | (93,18%) |

Il y a eu plus de participation des Dogon et Rimaïbé que des Peulh ($X^2=62,94$; $p < 0,001$).

Tableau 5: Taux de participation des différents groupes ethniques au cours du passage transversal.

| Ethnies | Total recensé | Participants | Taux de participation |
|---------|---------------|--------------|-----------------------|
| Dogon | 1897 | 1239 | (65,31%) |
| Peulh | 964 | 379 | (39,31%) |
| Rimaïbé | 208 | 105 | (50,48%) |
| Total | 3069 | 1723 | (56,14%) |

$\chi^2=178,36,88$ $p<0,001$

Ce tableau montre une grande participation des Dogon 65,31% comparativement aux Peulh ($p<0,001$).

Tableau 6: Taux de participation à l'étude selon les groupes d'âges au cours du passage transversal.

| Age | Total recensé | Participants | Taux de participation |
|---------|---------------|--------------|-----------------------|
| 0-9 ans | 1069 | 753 | 70,43% |
| > 9ans | 2000 | 970 | 48,50% |
| Total | 3069 | 1723 | 56,14% |

$\chi^2=136,19$ $p<0,001$

Le taux de participation des sujets de moins de 10 ans était significativement plus élevé (70,43%) que celui de plus de 9 ans (48,50%).

Tableau 7: Possession de moustiquaire selon les ethnies.

| Ethnies | Total enquêté | Possession de moustiquaire | % |
|---------|---------------|----------------------------|-------|
| Dogon | 1239 | 515 | 41,56 |
| Peulh | 379 | 52 | 13,72 |
| Rimaïbé | 105 | 8 | 7,61 |

$\chi^2 = 98,86; p < 0.001$

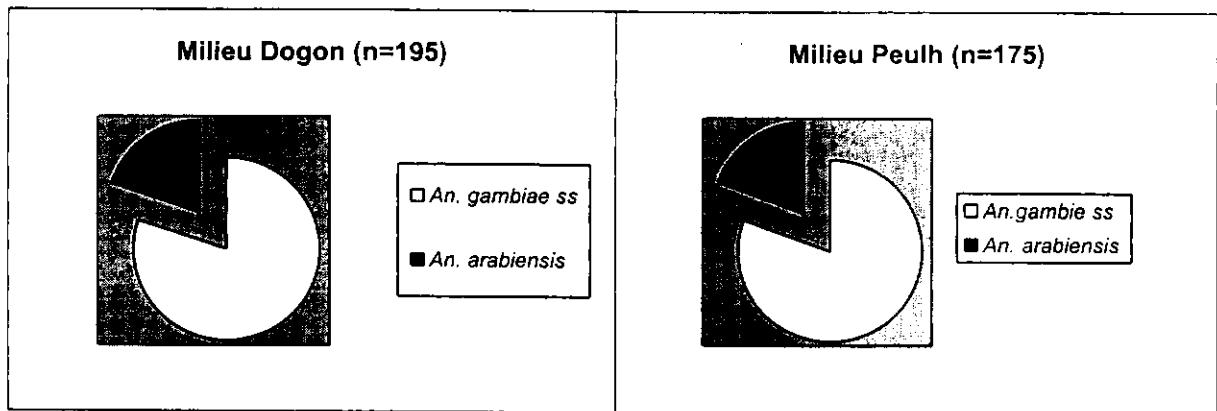
Les Dogon avaient une fréquence de possession de moustiquaire significativement ($p < 0,001$) plus élevée que celles des autres ethnies.

5. 2 Résultats de l'enquête transversale

5. 2 .1 Résultats entomologiques

5.2.1 .1 Composition de la population vectrice

Figure n°4: Distribution d'*An.gambiae s.s* et d'*An. arabiensis* dans les différentes localités



En milieu Dogon *An. gambiae s.s.* représentait 80,0 % contre 80,6 % en milieu Peulh. Les distributions d'*An. gambiae s.s.* et d'*An. arabiensis* était comparables entre les milieux Dogon et Peulh ($\chi^2 = 0,02$ et $P=0,89$).

5.2.1. 2. Estimation de la densité et de l'agressivité

Tableau 8: Agressivité d'*An.gambiae s.l.* estimée par ethnie à partir des captures de nuit en Septembre 2000.

| Ethnies | Nombre de captureurs | TMC | Ma: p / h / n |
|---------|----------------------|-----|---------------|
| Dogon | 12 | 104 | 8,67 |
| Peulh | 12 | 114 | 9,50 |

L'agressivité moyenne (nombre de moustiques capturés/nombre total de captureurs) est de 8,67 piqûres par homme et par nuit en milieu Dogon contre 9,50 piqûres par homme et par nuit en milieu Peulh.

Tableau 9 : Densité et agressivité d'*An.gambiae s.l.* estimées à partir des captures de jour en septembre 2000

| Ethnies | NCV | TMC | DC |
|---------|-----|------|------|
| Dogon | 90 | 2285 | 25,4 |
| Peulh | 90 | 2253 | 25,0 |

NCV = Nombre de Cases Visitées

TMC = Total moustiques capturés

DC = Densité par case

La densité moyenne de moustiques observée en milieu Dogon (25,4 moustiques par case) était comparable à celle observée en milieu Peulh (25 moustiques par case). p

5.2.1.3. Taux d'infection

Tableau 10: Taux d'infection pour *An. gambiae s.l.* en septembre 2000 dans l'arrondissement de Madougou

| Ethnies | Total traité | Total positif | Taux (%) |
|---------|--------------|---------------|----------|
| Dogon | 532 | 36 | 6,77 |
| Peulh | 455 | 27 | 5,93 |

Il n'y a pas de différence significative entre les deux milieux au niveau des taux d'infection.

$$X^2 = 0,28 \quad \text{ddl} = 1 \quad p = 0,59$$

- *Résistances parasitologiques:*

Selon l'O.M.S une souche de *P. falciparum* est dite sensible lorsque les parasitémiés aux jours 3, 7 et 14 sont nulles ou que la parasitémie du jour 3 soit inférieure à 25 % de celle du J0 et que les parasitémiés des jours 7 et 14 soient nulles.

Une souche de *P. falciparum* est dite résistante si elle n'est pas sensible. On distingue 3 types de résistances : R1; R2; R3.

- une souche de *P. falciparum* est dite résistante de type R1 lorsqu'à la parasitémie est nulle à J3 et ré-apparition de la parasitémie à J7 et à J14;

- une souche est dite résistante de type R2, lorsque la parasitémie à J3 est inférieure à 25 % de la parasitémie initiale en présence une parasitémie positive à J7 et J14.

- une souche est dite résistance de type R3, lorsque la parasitémie à J3 est supérieure ou égale à 25 % de la parasitémie initiale ou lorsque la parasitémie augmente progressivement de J0 à J14.

4.8 Evaluation du prurit à la chloroquine

Les informations données par les parents (pour les petits enfants), ou par les enfants ayant l'âge scolaire et les adultes sur l'apparition de prurits à la chloroquine, nous ont permis pour des raisons d'éthique de changer la chloroquine par la sulfadoxine - pyriméthamine. Mais aussi on recherchait à la consultation des éléments en faveur du prurit à la chloroquine tels que des pleurs inexplicables sans raison apparente à partir du deuxième jour après l'administration de la chloroquine, présence de lésions de grattage sur la peau.

4-9 Variables mesurées

- Variables Socio-démographiques:

Age, sexe, ethnie, activités professionnelles, automédication, utilisation de mesure de prophylaxie (moustiquaire, chimioprophylaxie).

- Variables cliniques
 - température axillaire;
 - splénomégalie.

- Variables parasitologiques
 - stade et espèce parasites;
 - densité parasitaire

- Variables hématologique
 - types d'hémoglobines.

- Variables immunologiques
 - taux moyen IgG et IgE.

- Variables entomologique
 - densité et agressivité,
 - taux d'infection,
 - taux de parité,
 - taux d'inoculation entomologique.

4-10 Organisation du travail

- Passage transversal :

Le personnel était réparti entre trois postes:

 - poste 1 pour l'identification,
 - poste 2 pour la clinique,
 - poste 3 pour la parasitologie.

Chaque poste avait une liste des habitants du village étudié. A chaque individu était attribué un numéro d'identification.

- Suivi longitudinal

Le suivi longitudinal a été effectué par le médecin et l'interne en pharmacie basés tous les deux à Mantéourou Dogon; ils étaient aidés dans chaque village par deux guides locaux. Deux passages par semaine étaient effectués dans les villages pour dépister et traiter les cas de paludismes.

Les malades venaient seuls ou accompagnés de leurs parents pour les enfants. Parfois l'équipe se déplaçait à la recherche des patients (dépistage actif). Le médecin effectuait un examen clinique complet avec : interrogatoire, mesure de la température, du poids, et de la tension artérielle, palpation de la rate, recherche de signes d'anémie, d'infection pulmonaire. En cas de fièvre une goutte épaisse était effectuée, et un anti-paludique était administré (en général la chloroquine). D'autres affections courantes comme la toux, la dysenterie, les helminthiases étaient également traitées.

Un ou deux membres de l'équipe assuraient le suivi des sujets inclus pour l'étude de la chloroquino-résistance les 3 jours suivants pour l'administration des doses de J1, J2, et pour la goutte épaisse de contrôle à J3.

4-11 Considérations éthiques

Ce travail a été approuvé par le comité d'éthique de la F.M.P.O.S. du Mali. Le paludisme et toutes les autres affections étaient traités. Les gouttes épaisses étaient effectuées avec le consentement du sujet ou de ses parents.

Les cas chirurgicaux étaient référés au centre socio-sanitaire de Koro ou au centre de santé de Sangha et pris en charge financièrement par l'équipe.

4.12 Gestion et analyse des données

Les données ont été enregistrées sur des fiches standards et saisies et analysées avec le logiciel EPIINFO 2000.

Le test de chi carré et de probabilité exacte de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des variables qualitatives. L'odds ratio et le risque relatif ont permis de rechercher les facteurs de risque ou de protection. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes.

5.2.1.4. Taux de parité à partir des captures de nuit

Tableau 11: Le taux de parité moyen d'*An. gambiae s.l.* dans les différents villages en Septembre 2000

| Ethnies | Villages | Total moustiques Disséqués | Total pares | Taux de parité (%) |
|---------|----------|----------------------------|-------------|--------------------|
| Dogon | Total | 31 | 22 | 71,0 |
| Peulh | Total | 59 | 38 | 64,4 |

Le taux de parité (nombre de femelles estimées avoir fait au moins une ponte/nombre total de moustiques disséqués) était de 71,0 % en milieu Dogon et de 64,4 % en milieu Peulh. On n'a pas observé de différence statistiquement significative de taux de parité entre le milieu Dogon et Peulh ($X^2 = 0,39$ ddl =1 et P= 0,53).

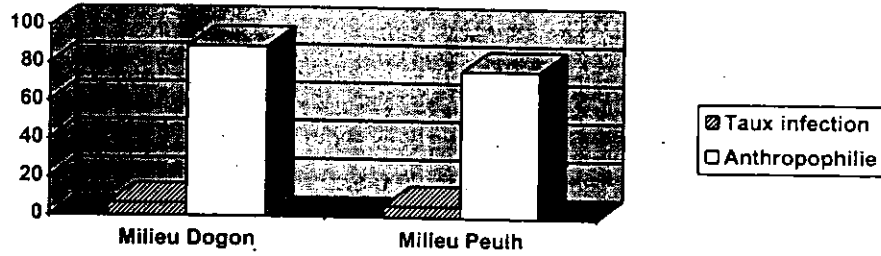
5.2.1.5. Taux d'anthropophilie

Tableau 12 : Le taux d'anthropophilie moyen d'*An. gambiae s.l.* dans les différents villages en septembre 2000

| Ethnies | Villages | Total moustiques Traités | Total humain | Taux d'anthropophilie (%) |
|---------|----------|--------------------------|--------------|---------------------------|
| Dogon | Total | 272 | 242 | 89,0 |
| Peulh | Total | 212 | 163 | 76,9 |

Le taux d'anthropophilie (nombre de femelles estimées avoir pris du sang humain sur nombre total de moustiques traités) était de 89,0 % en milieu Dogon et de 76,9 % en milieu Peulh. La différence entre les deux taux était statistiquement significative ($X^2 = 12,74$ ddl =1 et P= 0,00035).

Figure n°5: Taux d'infection et taux d'anthropophilie



5.2.1.6 Taux d'inoculation entomologique (TIE)

Tableau 13: Taux d'inoculation entomologique pour *An. gambiae s.l.* en septembre 2000 obtenu à partir des captures de nuit

| Ethnies | ma (p/h/n) | IAS (%) | TIE (p.inf./h/n) |
|---------|------------|---------|------------------|
| Dogon | 8,67 | 6,77 | 0,59 |
| Peulh | 8,67 | 6,77 | 0,59 |

Taux d'inoculation entomologique moyen observé pour *An. gambiae s.l.* à partir des captures de nuit était de 0,59 piqûre infectée/homme/nuit en milieu Dogon contre 0,56 en milieu Peulh. Le ratio du taux d'inoculation entomologique en milieu Dogon sur celui du milieu Peulh est de 1. Il n'existe pas de différence significative entre le taux d'inoculation entomologique observé en milieu Dogon et celui du milieu Peulh.

5. 2.2 Résultats parasito-cliniques:

L'enquête a porté sur 1723 personnes. L'indice splénique global était 27,1% et l'indice plasmodique global de 20,7% dans les localités étudiées.

5.2.2.1. Résultats cliniques

Tableau 14: Répartition de l'indice splénique par ethnie.

| Ethnies | Total examiné | Présence de splénomégalie | Indice splénique |
|---------|---------------|---------------------------|------------------|
| Dogon | 1239 | 277 | 22,3 |
| Peulh | 379 | 162 | 42,7 |
| Total | 1618 | 439 | 27,13 |

$X^2 = 61,01; p < 0,001$

Les Peulh avaient un indice splénique significativement plus élevée 42,7% par rapport aux Dogon (22,3%).

Tableau 15: Répartition des antécédents de maladies fébriles par ethnie.

| Ethnies | Total examiné | Total antécédent de maladies fébriles | % de sujets ayant un antécédent de maladie fébrile |
|---------|---------------|---------------------------------------|--|
| Dogon | 963 | 554 | 57.5 |
| Peulh | 277 | 140 | 50.5 |
| Total | 1240 | 694 | 55.96 |

Les antécédents de fièvre étaient plus élevés chez les Dogon par rapport aux Peulh $K_{hi^2} = 4,26; p = 0,04$

5.2.2.2 Résultats parasitologiques

Les Dogon avaient un indice plasmodique plus élevé ($X^2 = 9,66 p = 0,008$) et un indice splénique plus bas ($X^2 = 61,01 p < 0,001$) que les Peulh.

Tableau 16 : Distribution de l'indice plasmodique selon les ethnies.

| Ethnies | Total examiné | G.E. positive | Indice plasmodique |
|---------|---------------|---------------|--------------------|
| Dogon | 1239 | 265 | 21,3% |
| Peulh | 379 | 62 | 16,3% |
| Rimaïbé | 105 | 31 | 29,5% |
| Total | 1723 | 358 | 20,7% |

$X^2 = 9,66 p = 0,008$

L'indice plasmodique était significativement plus élevé chez les Dogon (21,3%) que chez les Peulh (16,3%).

Figure n°6: Indices spléniques (IS) et plasmodiques (IP) selon les groupes ethniques.

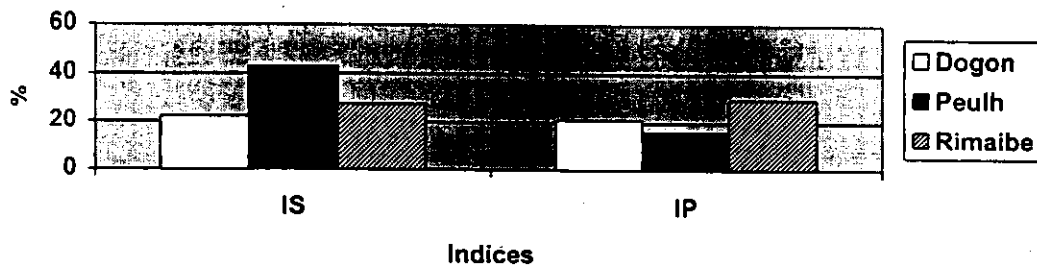


Tableau 17: Formule parasitaire

| Espèce | Nombre | Formule % |
|---------------------|--------|-----------|
| <i>P.falciparum</i> | 354 | 99,2 |
| <i>P.malariae</i> | 3 | 0,8 |
| Total | 357 | 100 |

L'espèce *P.falciparum* était la plus fréquente avec 99,2% contre 0,8% pour *P.malariae*.

Tableau 18: indice gaméocytaire par ethnie

| Ethnies | Total examiné | Présence de gaméocytes | Indice gaméocytaire |
|---------|---------------|------------------------|---------------------|
| Dogon | 1239 | 33 | 2,7% |
| Peulh | 379 | 3 | 0,8% |
| Total | 1618 | 36 | 2,2% |

$X^2 = 4,7$ $p = 0,03$

Les Dogon avaient un indice gaméocytaire (2,7%) statistiquement plus élevé que les Peulh (0,8%).

5.2.3 Résultats hématologiques

Tableau 19: Distribution du type d' hémoglobine par ethnie

| Ethnies | HbAA (%) | HbAC (%) | HbAS (%) | Total |
|----------|------------|----------|----------|-------|
| Dogon | 139 (84,7) | 23 (14) | 2 (1,2) | 164 |
| Peulh | 104 (98,1) | 2 (1,8) | 0 (0) | 106 |
| Rimaïbés | 31 (91,1) | 2 (5,8) | 1 (2,9) | 34 |
| Total | 274 (90,1) | 27 (8,8) | 3 (0,9) | 304 |

La fréquence de l'HbC était plus élevée chez les Dogons que les Peulh. L'HbS était très peu présente.

5.2.4. Données immunologiques

Tableau 20: Moyennes géométriques du taux des IgG contre les antigènes bruts de *P. falciparum* selon les groupes ethniques

| Ethnies | Effectif | Moyenne géométrique IgG ($\mu\text{g/ml}$) | t |
|---------|----------|--|--------|
| Dogon | 31 | 9.45 | 0.0001 |
| Peulh | 46 | 38.87 | |

Tableau 21: Moyennes géométriques du taux des IgE contre les antigènes bruts de *P. falciparum* selon les groupes ethniques

| Ethnies | Effectif | Moyenne géométrique IgE (ng/ml) | t |
|---------|----------|---------------------------------|-------|
| Dogon | 31 | 0.632 | 0.037 |
| Peulh | 46 | 0.976 | |

Nous avons mesuré les moyennes géométriques des taux des IgG et des IgE contre les antigènes bruts de *P.falciparum* selon les groupes ethniques. Nous avons obtenu des différences significatives pour les 2 types d'immunoglobulines qui étaient plus élevés chez les Peulh.

5.3 . Passage longitudinal

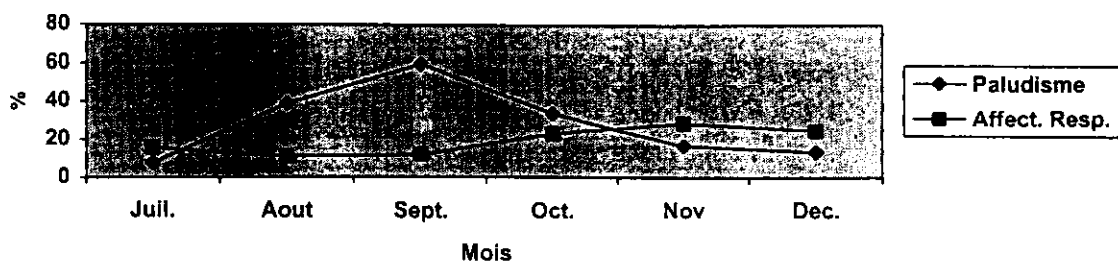
2277 consultations ont été effectuées de juillet à décembre 2000. L'accès palustre simple était l'affection la plus rencontrée avec une fréquence de 30,8%; les affections respiratoires suivaient avec une fréquence de 18,5%. Un seul cas de paludisme grave a été décelé. Les autres affections étaient composées de la diarrhée, des affections génito-urinaires, des affections traumatologiques, des parasitoses intestinales, des affections ophtalmologiques, des affections dermatologiques et des affections O.R.L.

5.3.1.Résultats cliniques

Tableau 22: Fréquence des différentes affections rencontrées.

| Affections | Nombres | % |
|--------------------------|---------|------|
| Paludisme simple | 701 | 30,8 |
| Paludisme grave | 1 | 0,04 |
| Affections respiratoires | 422 | 18,5 |
| Autres | 1153 | 50,6 |
| Total | 2277 | 100 |

Figure n°7: saisonnalité du paludisme et des affections respiratoires



Le seul cas de paludisme grave a été observé au mois d'Août. Aucun cas de décès n'a été enregistré. La fréquence la plus élevée des accès palustres a été obtenue au mois de septembre.

Tableau 23: Fréquence des porteurs de splénomégalie par ethnie à l'inclusion

| Ethnies | Effectif examiné | Présence de splénomégalie | % |
|---------|------------------|---------------------------|------|
| Dogon | 447 | 165 | 36,9 |
| Peulh | 75 | 47 | 62,6 |
| Total | 522 | 212 | 40,6 |

$$X^2 = 17,66 \quad p = 0,0002$$

Les porteurs de splénomégalie étaient plus fréquents chez les Peulh (62,6%) que chez les Dogon (36,9%) à l'inclusion dans population de malades.

Tableau 24: Fréquence des accès palustres selon les ethnies

| Nombre d'accès | Dogon | | Peulh | |
|----------------|--------|------|--------|------|
| | Nombre | % | Nombre | % |
| 0 | 1488 | 82,1 | 785 | 92,7 |
| 1 accès | 252 | 13,8 | 55 | 6,5 |
| 2 accès | 58 | 3,2 | 7 | 0,8 |
| 3 accès | 14 | 0,8 | 0 | 0 |
| 4 accès | 1 | 0,1 | 0 | 0 |
| Total | 1813 | | 847 | 100 |

$$X^2 = 52,24 \quad p < 0,001$$

Nous avons évalué les sujets ayant fait au moins un accès et ceux n'ayant fait aucun accès entre les deux groupes ethniques. La fréquence des accès était significativement plus élevée chez les Dogon que chez les Peulh.

Tableau 25 : Fréquence des accès palustres chez les enfants de 0-9 ans selon les groupes ethniques

| Nombre d'accès | Dogon | | Peulh | |
|----------------|--------|------|--------|------|
| | Nombre | % | Nombre | % |
| 0 | 398 | 61,5 | 243 | 84,7 |
| 1 accès | 179 | 27,7 | 37 | 12,9 |
| 2 accès | 56 | 8,7 | 7 | 2,4 |
| 3 accès | 13 | 2,0 | 0 | 0 |
| 4 accès | 1 | 0,1 | 0 | 0 |
| Total | 647 | 100 | 287 | 100 |

$$X^2 = 49,51 \quad p < 0,001$$

Les accès palustres simples étaient statistiquement plus fréquents chez les enfants Dogon que chez les enfants Peulh.

Tableau 26 : Fréquence des accès palustres chez les sujets âgés de plus de 9 ans selon les groupes ethniques

| Nombre d'accès | Dogon | | Peulh | |
|----------------|--------|------|--------|------|
| | Nombre | % | Nombre | % |
| 0 | 1090 | 93,5 | 542 | 96,8 |
| 1 accès | 73 | 6,2 | 18 | 3,2 |
| 2 accès | 2 | 0,2 | 0 | 0 |
| 3 accès | 1 | 0,1 | 0 | 0 |
| 4 accès | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 1166 | 100 | 560 | 100 |

$$X^2 = 8,02 \quad p = 0,005$$

Parmi les sujets suivis nous avons rencontré un nombre plus élevé de Dogon qui ont fait plus d'un accès palustre simple durant la période de suivi par rapport au Peulh.

Tableau 27: Distribution par ethnie des cas de prurits à la chloroquine.

| Ethnies | Prurits | Fréquences |
|---------------|---------|------------|
| Dogons n= 447 | 44 | 9,8% |
| Peulhs n= 75 | 0 | 0% |
| Total n= 522 | 44 | 8,42% |

Aucun cas de prurit n'a été signaler chez les Peulh.

Tableau 28: Evolution clinique des accès palustres simples suivis.

| Évolutions | Effectifs | Fréquences (%) |
|--------------|-----------|----------------|
| Guérison | 432 | 90,4 |
| Amélioration | 43 | 9 |
| Aggravation | 3 | 0,6 |
| Total | 478 | 100 |

Nous avons obtenu un taux global de guérison de 90,4%.

Tableau 29: Distribution par ethnies de l'évolution clinique des suivis.

| Evolutions | Dogon (%) | Peulh (%) | Total |
|--------------|------------|-----------|-------|
| Guérisons | 372 (90,5) | 53 (89,8) | 425 |
| Amélioration | 37 (9) | 6 (10,2) | 43 |
| Aggravation | 2 (0,5) | 0 (0) | 2 |
| Total | 411 | 59 | 470 |

Nous n'avons pas constaté une différence significative entre les différents taux de guérison des deux ethnies. Par contre il n'ya eu aucun cas d'aggravation chez les Peulh tandis que chez les Dogon nous avons eu 2 cas.

Tableau 30: Distribution par ethnies de l'évolution clinique dans le groupe d'âge de 0-9ans

| Evolutions | Dogon (%) | Peulh (%) | Total |
|--------------|-----------|-----------|-------|
| Guérison | 301 (89) | 37 (86) | 338 |
| Amélioration | 35 (10,4) | 6 (14) | 41 |
| Aggravation | 2 (0,6) | 0 (0) | 2 |
| Total | 338 | 43 | 381 |

Nous n'avons pas rencontré de cas d'aggravation chez les enfants Peulh par contre il y a eu 2 cas chez les Dogon. Au niveau des taux de guérison, il n'y a pas eu de différence entre Dogon (89%) et Peulh (86%).

Tableau 31: Distribution par ethnies de l'évolution clinique des cas suivis dans le groupe d'âge >9ans

| Evolutions | Dogon (%) | Peulh (%) | Total |
|---------------|-----------|-----------|-------|
| Guérisons | 71 (97,2) | 16 (100) | 87 |
| Améliorations | 2 (2,8) | 0 (0) | 2 |
| Total | 73 | 16 | 89 |

Dans le groupe des sujets de plus de 9 ans, 100% des Peulh ont été guéris, par contre chez les Dogon il y a eu 2 cas d'amélioration.

5. 3. 2. Données parasitologiques

Nous avons effectué à l'inclusion 790 GE chez des patients présumés palustres. Nous avons enregistré 573 cas de positif (soit 72,5%).

Tableau 32: Répartition de la densité parasitaire à l'inclusion selon les groupes ethniques

| Parasitémie | 1-5000 parasites/mm3 | > 5000 parasites/mm3 | Total |
|-------------|----------------------|----------------------|-------|
| Ethnies | | | |
| Dogon | 128 | 318 | 446 |
| Peulh | 30 | 45 | 75 |

$\chi^2 = 3,88; p = 0,05$

Les densités parasitaires très élevées (> 5000 parasites / mm³ de sang) étaient plus fréquente chez les Dogon que chez les Peulh, p=0,05.

5.3.3. Etude de la chloroquino-resistance:

- Reponses cliniques

Nous avons obtenu 92,5% de réponse clinique satisfaisante (RCS) dans l'ensemble de la population d'étude. Nous avons enregistré 100% de RCS chez sujets âgés de plus de 9 ans toutes les ethnies confondues..

Tableau 33: Réponses cliniques des accès palustres suivis.

| Réponses | Effectifs | Fréquences |
|----------|-----------|------------|
| E.T.P. | 4 | 0,8% |
| E.T.T. | 31 | 6,7% |
| R.C.S. | 434 | 92,5% |
| Total | 469 | 100% |

L'échec thérapeutique globale était de 7,4% dont 0,8% ETP et 6,7% ETT.

Tableau 34: Distribution par ethnies de la réponse clinique des cas suivis.

| Réponses | Dogon (%) | Peulh (%) | Total |
|----------|------------|-----------|-------|
| E.T.P. | 3 (0,8) | 0 (0) | 3 |
| E.T.T | 27 (6,7) | 4 (6,8) | 31 |
| R.C.S | 372 (92,5) | 55 (93,2) | 427 |
| Total | 402 | 59 | 461 |

Le taux global d'échec thérapeutique était comparable entre Dogon(7,5%) et Peulh(6,8%).

Tableau 35: Distribution par ethnies de la réponse clinique des cas suivis dans la tranche d'âge de 0-9ans.

| Réponses | Dogon (%) | Peulh (%) | Total |
|----------|-----------|-----------|-------|
| E.T.P. | 3 (1) | 0 (0) | 3 |
| E.T.T. | 27 (8) | 4 (9,3) | 31 |
| R.C.S. | 302 (91) | 39 (90,7) | 341 |
| Total | 332 | 43 | 375 |

Nous n'avons pas eu une très grande différence entre les taux d'échecs thérapeutiques des Dogon et des Peulh dans le groupe d'âge de 0 à 9 ans.

- Résistances parasitologiques

Le taux global de résistance était de 18%. Nous n'avons pas obtenu de cas de résistance parasitologique chez les sujets de plus de 9 ans.

Tableau 36: Proportion des résistances parasitologiques des accès palustres simples suivis.

| Résistances | Nombres | Fréquences (%) |
|-------------|---------|----------------|
| Sensibles | 382 | 82 |
| R1 | 70 | 15 |
| R2 | 4 | 1 |
| R3 | 10 | 2 |
| Total | 466 | 100 |

Le taux global de résistance était de 18% dont 15% de R1, 1% de R2, et 2% de R3.

Tableau 37: Distribution de la résistance parasitologique des cas suivis par ethnies.

| Résistances | Dogon (%) | Peulh (%) | Total |
|-------------|------------|-----------|-------|
| Sensibles | 327 (81,8) | 50 (84,7) | 377 |
| R1 | 61 (15,2) | 7 (12) | 68 |
| R2 | 4 (1) | 0 (0) | 4 |
| R3 | 8 (2) | 2 (3,3) | 10 |
| Total | 400 | 59 | 459 |

$X^2=0,31$ $p=0,57$

Ce tableau ne montre pas de différence statistiquement significative entre les taux de résistance parasitologique chez les Dogon et chez les Peulh, ($p=0,57$).

Tableau 38: Distribution par ethnies de la résistance parasitologique des cas suivis dans le groupe d'âge de 0-9ans.

| Résistances | Dogon (%) | Peulh (%) | Total |
|-------------|-----------|-----------|-------|
| Sensibles | 258 (78) | 34 (79) | 292 |
| R1 | 61 (18,4) | 7 (16,3) | 68 |
| R2 | 4 (1,2) | 0 (0) | 4 |
| R3 | 8 (2,4) | 2 (4,7) | 10 |
| Total | 331 | 43 | 374 |

Dans ce groupe de 0 à 9 ans le taux de résistance parasitologique était comparable entre Dogon (22%) et Peulh (21%).

5.3.4 Evaluation de l'efficacité de la sulfadoxine pyriméthamine

Nous avons pu suivre de J0 à J28 18 personnes (dont 7cas de 0 à 9ans et 11 cas >9ans) traitées à la sulfadoxine pyriméthamine. Ces personnes étaient soit allergique à la chloroquine ou ont présenté une résistance à la chloroquine.

La sulfadoxine pyriméthamine a été efficace dans la majorité des cas (17/18).

Nous avons constaté une réduction de moitié de l'indice splénique de J0 (22,2%) à J28 (11,1%) chez les sujets suivis à la sulfadoxine pyriméthamine.

Parmi les sujets suivis il y avait un cas d'E.T.T et un cas de résistance de type R1.

DISCUSSION

6. Discussion

Le but de ce travail était d'étudier la susceptibilité au paludisme des différents groupes ethniques vivant en sympatrie au Mali. Pour cela nous avons décidé de mener l'étude dans les populations Dogon, Peulh et Rimaïbé. Les Peulh, les Rimaïbé et les Dogon vivent en sympatrie dans le cercle de Koro; et c'est pourquoi nous y avons mené cette étude.

Les facteurs socio-économiques et comportementaux étaient similaires entre les différents groupes ethniques. Aussi le niveau de transmission du paludisme était comparable entre les sites des différents groupes ethniques.

- ***Aspects socio-démographiques***

La participation à l'étude a été bonne par le fait que la majorité de la population d'étude a compris l'intérêt de notre étude. En effet depuis 1999 notre équipe effectue de façon permanente une surveillance clinique et une prise en charge des cas de paludisme et des autres affections. Seulement 4,4% et 12,1% de refus ont été enregistrés respectivement chez les Dogon et chez les Peulh ($p < 0,001$). Le taux de refus relativement élevé chez les Peulh s'explique par un problème interne entre deux groupes dans cette ethnie. Un groupe minoritaire de Peulh refuse de mener des activités communes avec les autres.

Les recours au traitement médical ou traditionnel et à la pratique de la chimioprophylaxie étaient similaires entre les trois groupes ethniques. Les Dogon avaient une fréquence d'utilisation de moustiquaire significativement ($p < 0,05$) plus élevée que celle des 2 autres groupes ethniques. Cependant en 1998 et 1999 aucune différence d'utilisation de moustiquaire n'a été observée entre les 3 groupes ethniques. La différence que nous observons est probablement due à la façon de poser la question qui consistait à demander si les populations avaient ou pas de moustiquaire plutôt que de demander s'ils l'utilisaient ou pas.

- **Aspects cliniques**

Le paludisme avec 22,87% représentait la première cause de morbidité, ensuite venaient les affections respiratoires (13,75%). Nos résultats sont comparables à ceux de Maïga, qui avait trouvé le paludisme comme première cause de morbidité, suivi des bronchites en 1999 dans la même localité.

L'indice splénique était de 27,1% dans notre population d'étude en septembre 2000 et nous avons observé une différence inter-ethnique. Cette différence inter-ethnique de l'indice splénique a été observée dans la même population par Maïga en 1999.

Le taux d'incidence du paludisme grave était très faible (un seul cas, soit 0,032%). Ce taux était plus faible que celui obtenu par Maïga en 1999 (1,3%) dans la même population. Cette différence est due à la surveillance clinique effectuée depuis 2 ans pendant chaque saison de transmission. La population a bien compris l'intérêt de la prise en charge rapide des cas de fièvre, ce qui a contribué à réduire significativement les cas graves de paludisme. Le seul cas grave était dû au fait que les parents avaient voulu soigner l'enfant traditionnellement.

- **Aspects parasitologiques**

La formule parasitaire dans nos localités d'étude indique une prédominance de *P.falciparum* (99,1%) ce qui est semblable à celles obtenues par Maïga dans les mêmes villages (97,5% en novembre 1998 et 86,4% en novembre 1999). Les indices plasmodique et gamétocytaire étaient faibles (respectivement 20,7% et 1%) comme ceux observés en zone d'hypoendémie.

- **Etude de la chloroquino-résistance**

Le taux global de la réponse clinique satisfaisante était de 92,5%, le taux global des échecs thérapeutiques était de 7,5% (0,8% d'E.T.P et 6,7 % d'E.T.T). Notre taux d'E.T était plus faible que celui observé par Maïga en 1999 (18,4%) dans la même localité.

Chez les enfants de 0 à 9 ans le taux de réponse clinique satisfaisante était de 91% et celui des échecs thérapeutiques de 9%. Ces résultats diffèrent de ceux de Maïga qui avait trouvé une réponse clinique (78,4%) plus faible que le nôtre. Chez les sujets de plus de 9 ans, nous avons eu une réponse clinique satisfaisante de 100%, contrairement à Maïga qui avait obtenu dans les mêmes localités un taux d'échec thérapeutique de 4,1% en 1999 chez les sujets de plus de 9 ans.

Le taux global de sensibilité parasitologique était de 82%, celui des résistances de 18% (15% de R1, 1% de R2, et 2% de R3). Notre taux global de résistance était inférieur à celui de Maïga en 1999 (38,2%) dans les mêmes localités. Nous n'avons pas eu de résistance parasitologique chez les sujets de plus de 9 ans.

D'une manière générale notre taux de résistance parasitologique était plus élevé que ceux obtenus par :

- Coulibaly (1998) à Bandiagara (12,9%),
- Sogoba (1999) à Sotuba (12,8%) et à Donéguébougou (11,9%).

Par contre, Guindo (1998) a obtenu à Bancoumana des taux similaires (19,3% - 21,5%).

Les taux d'échec thérapeutique et de résistance parasitologique sont comparables entre les différents groupes ethniques.

- ***Prurit à la chloroquine***

Nous avons noté 8,42% de prurit à la chloroquine dans la population d'étude. Aucun cas de prurit n'a été enregistré dans la population Peulh. Les raisons de cette différence inter-ethnique méritent d'être étudiées dans l'avenir.

- ***Types d'hémoglobine***

Nous avons déterminé les types d'hémoglobine chez 304 sujets choisis de façon aléatoire composés de 164 Dogon, 106 Peulh et 34 Rimaïbé. Nous avons obtenu 98,1% d'HbAA (104/106) parmi les Peulh et 84,7% (139/164) d'HbAA parmi les Dogon. La prévalence des HbAC était plus élevée ($p=0,0019$) chez les Dogon (14%) que chez les

Peulh (1,8%). Nous n'avons pas rencontré de HbAS chez les Peulh, par contre nous avons obtenu 1,2% d' HbAS chez les Dogon et 2,9% d'HbAS chez les Rimaïbé.

La détermination du type hémoglobine a montré un taux d'hémoglobinopathie significativement plus élevé chez les Dogon par rapport aux Peulh. Notre taux d'HbAC chez les Dogon (14%) était comparable à celui obtenu par Baby (15,77%) chez les Dogon de Sangha. Nos résultats n'ont pas permis d'étudier la relation entre les différents types d'hémoglobines et le paludisme. Cependant à Bandiagara (Mali), Argawal *et al* (2000) ont observé un effet protecteur de l'HbC (HbAC, HbCC) contre les formes sévères de paludisme chez les Dogon.

- **Aspects immunologiques**

Les moyennes géométriques des taux IgG et des IgE contre les antigènes bruts de *P. falciparum* étaient significativement plus élevés chez les Peulh par rapport aux Dogon. Cette différence entre les Peulh et les autres ethnies avait été observée par Modiano *et al* (1996, 1998, 1999) qui ont trouvé une réponse immunitaire humorale (contre les différents antigènes malariques tels *Pf332*, *Pf155* et le CSPPf) significativement plus élevée chez les Peulh par rapport aux Mossi et aux Rimaïbés au Burkina Faso. Ces résultats soutiennent l'observation épidémiologique qui montre que les Peulh sont moins susceptibles à l'infection palustre que les Dogon. En effet il y'a évidence d'un rôle protecteur des IgG contre l'infection palustre et les travaux de Aucan *et al* 2000 au Burkina Faso montre une association entre protection et taux élevé d'IgG2. Le rôle protecteur des IgE est l'objet de controverse Perlmann *et al*, 1996.

Nous avons constaté une variation des indicateurs paludométriques entre les trois groupes ethniques au cours de notre passage transversal de septembre 2000. L'indice splénique était significativement ($p < 0.05$) plus élevé chez les Peulh que chez les Dogon (22,3%) et les Rimaïbé (27,6%).

***CONCLUSION -
RECOMMENDATIONS***

7. Conclusion et recommandation

Nous avons mis en évidence une résistance des Peulh vis à vis de l'infection palustre par rapport aux Dogon dans la localité étudiée malgré des conditions socio-économiques et de niveau de transmission comparables. En effet, l'indice plasmodique était plus bas chez les Peulh (16,3%) que chez les Dogon (21,3%). Les densités parasitaires étaient aussi nettement plus faibles chez les Peulh que chez les Dogon. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Maïga en 1999 dans la même localité. Ils sont également comparables à ceux de Modiano *et al* (1995), qui ont observé une différence des indices plasmodiques et des densités parasitaires dans 3 groupes ethniques (Mossi, Rimaïbé et Peulh) au Burkina Fasso. De même l'indice des épisodes cliniques chez les enfants (0-10 ans) étaient également significativement plus faible chez les Peulh.

Le taux d'anticorps anti-plasmodiaux était également plus élevé chez les Peulh.

Nos résultats, sont en faveur de l'existence de facteurs immuno-génétiques impliqués dans le contrôle de l'infection palustre.

Recommandation

Aux termes de ce travail, nous recommandons:

une poursuite de cette étude afin d'identifier les facteurs immuno-génétiques de la susceptibilité/résistance au paludisme notamment en étudiant le HLA dans les différents groupes ethniques et en caractérisant la réponse cellulaire.

RESUME - SUMMARY

Nom : **DAOU**

Prénom : **Modibo**

Nationalité : **Maliennne**

Date de soutenance : Lundi 09 juillet 2001

Ville de soutenance : Bamako

Titre : Susceptibilité au paludisme dans des groupes ethniques vivant en sympatrie au Mali : épidémiologie, immunité humorale et types d'hémoglobine.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Secteur d'intérêt: Santé publique, Epidémiologie, Immunologie, Hématologie, Paludisme.

8-Résumé

Nous avons évalué de juillet à décembre 2000 la différence de susceptibilité entre 2 groupes ethniques (Peulh et Dogon) vivant en sympatrie dans la région de Mopti.

Les villages voisins de Mantéourou (Dogon et Peulh), de Naye (Dogon et Peulh), de Binédama et Anakédie ont été identifiés dans le cercle de Koro, dans l'arrondissement de Madougou pour cette étude. Nous avons effectué un suivi longitudinal de 6 mois (juillet à décembre) et un passage transversal de 15 au 30 septembre 2000; l'étude a porté l'ensemble de la population vivant dans la localité choisie.

Le paludisme était méso-endémique, il était la première cause de morbidité suivi des affections respiratoires. L'indice splénique était significativement plus élevé chez les Peulh que chez les Dogon. Les Dogon avaient une charge parasitaire et un indice plasmodique statistiquement plus élevés que les Peulh. Les taux de résistance parasitologique et d'échec thérapeutique étaient comparables entre les Dogon et les Peulh. Les Peulh avaient une réponse immunitaire humorale anti-palustre significativement plus forte celle des Dogon. Le trait drépanocytaire était rare dans la population d'étude. Les hémoglobines AC étaient plus fréquentes chez les Dogon que chez les Peulh. Le phénomène de prurit à la chloroquine a été observé uniquement chez les Dogon.

Il semble qu'il existerait un facteur immuno-génétique chez les Peulh responsable des différences observées dans la susceptibilité au paludisme par rapport aux Dogon.

Name : **DAOU**

First name : **MODIBO**

Nationality : **Malian**

Date of defense : Monday one July 09, 2001

Town of defense : Bamako

Title : **Susceptibility to malaria in sympatric ethnic groups in Mali : Epidemiology, Humoral immunity, and the hemoglobin type.**

Discharge point : Library of Faculty of Medecine, Pharmacy and Odonto-Stomatology.

Sector of interest : Public health, Epidemiology, Immunology, Hematology, Malaria.

8. Summary

We have carried out from July to December 2000 a study on malaria susceptibility between ethnic groups (Fulani and Dogon) living in sympatry in Mali (Mopti's "region")

The villages of Mantéourou (Dogon and Fulani), Naye (Dogon and Fulani), Binedama and Anakédie have been selected for our study. These villages are located in the "circle" of Koro, in the "arrondissement" of Madougou. We have performed a longitudinal follow up during 6 months (from July to December) and a cross sectional study in September 2000; the study concerned of the population living in the study area.

Malaria was meso-endemic in this area. Malaria is the first cause of morbidity followed by pulmonary infection in this study area. Enlarged spleen rate was significantly higher in Fulani group compared to Dogon group. The parasite rate and the parasite density were higher in Dogon group compared to Fulani group.

The parasitological resistance rate and the clinical therapeutic failure rate were similar between these ethnic group. The Fulani had higher humoral antimalarial immunity compared to Dogon As hemoglobin rate was rare in the study population. The AC hemoglobin was more frequent in Dogon group compared to Fulani. The pruritis to chloroquine was observed only in Dogon ethnic group.

It seems that there is an eventual immunogenetic factors in Fulani's ethnic group which may explain observed difference between the ethnic groups.

BIBLIOGRAPHIE

9. Bibliographie

1. Agarwal A. , Guindo A. , Coulibaly Y. , Taylor J. G., Coulibaly D. , Kone A. , Kayentao K, Djimde A., Plowe C. , Doumbo O. , Wellems T., Diallo D.
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, vol 96, 2358 - 2362
2. Allen S. J., Bennett S., E., Riley E. M., Rowe P. A., Jakobsen P. H., O'Donnell A. and Greenwood B. M.
Morbidity from malaria and immune response to defined *Plasmodium falciparum* antigens in children with sickle cell in the Gambia.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. (1992) 86, 494-498
3. Aucan C, Traoré Y, Tall F, Nacro B, Traoré L.T, Fumoux F and Rihet P.
High Immunoglobulin G2 (IgG2) and low IgG4 levels are associated with human resistance to *Plasmodium falciparum* malaria
Infection and Immunity, Mar. 2000, p. 1252-1258
4. Baby . M
Approche pluridisciplinaire des hémoglobinopathies chez les dogons de l'arrondissement de Sangha (au Mali)
Thèse Pharmacie Bamako, ENMP, 1991 N 2 : 37,39,40.
5. Bolad A, Berzins K.
Antigenic diversity of *Plasmodium falciparum* and antibody-mediated parasite neutralization.
Scan J Immunol 2000; 233-239
6. Bryceson A. D. M.; Flemming A. F; Edington G.M.
Splénomégalie en nortern Nigeria.
Acta Tropica, 1976, 33: 424-426.
7. Coulibaly D.
Épidémiologie clinique du paludisme dans la ville de Bandiagara et le niveau de sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine.
Thèse Médecine, FMPOS, 1998
8. Dolo A
Réponse immunitaire anti-TRAP (Thrombospondin related adhesive protein) et morbidité palustre dans une zone d' hyperendémie palustre du Mali (Afrique de l'ouest).
Thèse doctorat , Université de Rome, "La Sapienza", 1996.
9. Gaia L, Verra F., Arcà B., Sirima. B. S, Troye-Blomberg M., Coluzzi M., Kwiatkowski D., Modiano D.
Antimalarial antibody levels and IL4 polymorphism in the Fulani of West Africa
Lancet (Submitted to 2001).

10. Garcia A., Marquet S., Bucheton B., Hiliaire D., Cot M. et al
Linkage analysis of blood *Plasmodium falciparum* levels; interest of the 5q31-q33 chromosome region.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1998, 58, 705-709.
11. Greenwood B. M.; Groenendaal F; Bradley A. K.; Greenwood A. M. ; Shenton F., Tulloch S.
Ethnic differences in the prevalence of splenomegaly and malaria in the Gambia.
An. Trop. Med. and Parasitol; 1987; 4 (81): 345-54.
12. Guindo H :
Epidemiologie du paludisme et dynamique de la chloroquino-résistance dans une zone de savane soudano-guinéenne au Mali.
Thèse Pharmacie, FMPOS, Bamako, 1998, N 24
13. Kulane A, Siddique A. B, Perlmann H, Ahlborg N, Roussilhon C, Tall A, Dieye A, Perlmann p, Troye-blomberg M.
T- and B-cell responses of malaria immune individuals to synthetic peptides corresponding to non-repeat sequences in N-terminal region of the *Plasmodium falciparum* antigen Pf155/RESA.
Acta Tropica 68 (1997) 37-51
14. Maïga B
Susceptibilité au paludisme et groupes ethniques sympatriques dans le cercle de Koro (Mopti) .
Thèse Medecine, FMPOS, 2000
15. Modiano D. , Petrarca. V., Sirima B. S; Nebie I; Diallo D; Esposito F; and Coluzzi M.
Plasmodium falciparum malaria in sympatric ethnic groups of Burkina Fasso, West Africa
Parassitologia, 1995; 37 (2-3) : 255-259.
16. Modiano D. , Petrarca. V., Sirima B. S; Nebie I; Diallo D; Esposito F; and Coluzzi M.
Different response to *Plasmodium falciparum* malaria in west Africa sympatric ethnicgroups
Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 93, pp. 13206-13211, November 1996
Medical Sciences
17. Modiano D., Chiucchiuini A., Petrarca V., Sirima B. S., Gaia L. , Perlmann H. , Coluzzi M, and Esposito F.
Humoral response to *Plasmodium falciparum* Pf155/Ring-infected erythrocyte surface antigen and Pf332 in three sympatric ethnic groups of Burkina Faso.
*Am. J. Trop. Med. Hyg.*58(2), 1998, pp. 220-224

18. Modiano D., Chiucchiuini A., Vincenzo P., Sirima B. S., Gaia L., Roggero M. A., Corradin G., Coluzzi M., and Esposito F.
Interethnic differences in the humoral response to non-repetitive regions of the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 61(4), 1999, pp. 663-667
19. O.M.S.
Grandes lignes du plan d'action de l'O.M.S. pour la lutte contre le paludisme 1993-2000.
Conference ministérielle sur le paludisme, Amsterdam, 27 octobre 1992.
20. O.M.S.
Evaluation de l'efficacité thérapeutique des anti-paludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée.
WHO/MAL/96.1077, 1996
21. Perlmann P., Perlmann H., Troye Blomberg M.
IgE and TNF in malaria infection : Protection and Pathogenicity-two Sides of the Same coin.
The immunologist 4/5 (1996).
22. Perlmann H., Perlmann P., ElGhazali G., Troye Blomberg M..
IgE and tumor necrosis factor in malaria infection.
Immunology Letters 65 (1999) 29-33
23. Perlmann P., Perlmann H., Looareesuwan S., Krudsood S., Kano S; Matsumoto Y, Troye-Blomberg M., and Aikawa M..
Contrasting functions of IgG and IgE antimalarial antibodies in uncomplicated and severe *Plasmodium falciparum* malaria.
Am. J. Trop. Med. Hyg. , 62(3), 2000, pp. 373-377
24. Perlmann P., Troye Blomberg M.
Malaria Blood-stage Infection and Its Control by the Immune System.
Folia Biologica (Praha) 46, 210-218 (2000).
25. Rihet P, Traoré Y, Abel L, Aucan C, Traoré L .T, and Fumoux F
Malaria in humans: *Plasmodium falciparum* blood infection levels are linked to chromosome 5q31-q33
Am. J. Hum. Genet. 63: 498-505, 1998
26. Sidibé A. O. T
Paludisme et drépanocytose, résultat d'une enquête longitudinale de Janvier 1989 à Decembre 1989 dans le service de pediatrie de L' H. G .T.
Thèse de Médecine Bamako, ENMP, 1989.
27. Sogoba M.
Paludisme: Epidémiologie, chloroquino-résistance et étude de la réinfection après traitement au Fansidar dans deux zones d'endémicité différente au Mali.
Thèse Medecine , FMPOS, Bamako, 1999. 99 N 67

28. Terrenato L; Shrestha S; Dixit K. A; Luzzato L; Modiano G; Morpurgo G
And Aresa P.

Decreased malaria morbidity in the tharu people compared to sympatric populations
in Nepal.

An. Trop. Med. Parasitol; 1988; 1 (82): 1-11.

29. Troye-Blomberg M., Perlmann P., L. Mincheva Nilsson, Perlmann H.

Immune regulation of protection and pathogenesis in *Plasmodium falciparum* malaria.

Parassitologia 41: 131-138, 1999.

ANNEXES

**FICHE D'ENQUETE TRANSVERSALE (PALUDISME ET GROUPES
SYMPATRIQUES MANTEOUROU-NAYE)**

No ID: _____ No D'ORDRE: _____ SEXE _____

NOM: _____ PREMON: _____ AGE _____

Ethnie : _____ Ethnie de la mère _____

| Observations | Passage 1 | Passage 2 | Passage 3 |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Date | | | |
| Type d'habitat | | | |
| Habitudes alimentaires (lait, poisson, viande) | | | |
| Antécédent de maladie | | | |
| Si, oui précisez | | | |
| Antécédent de traitement pour fièvre | | | |
| Médicaments utilisés | | | |
| Dose | | | |
| Prescrit par qui | | | |
| Quand | | | |
| Poids | | | |
| Température | | | |
| Rate | | | |
| Autres observations | | | |

**FICHE DE SUIVI LONGITUDINAL (PALUDISME ET GROUPES
SYMPATRIQUES MANTEOUROU-NAYE)**

No ID: _____ No D'ORDRE: _____ SEXE _____

NOM: _____ PREMON: _____ AGE _____

Antécédent de fièvre : _____ Si oui précisez, la date du dernier accès : _____ Poids : _____

| Observations | J0 | J1 | J2 | J3 | J7 | J14 |
|------------------------|----|----|----|----|----|-----|
| Date | | | | | | |
| Température | | | | | | |
| Céphalées | | | | | | |
| Douleurs abdominales | | | | | | |
| Vomissements | | | | | | |
| Rate | | | | | | |
| Paleur conjonctivale | | | | | | |
| Asthénie marquée | | | | | | |
| Tension artérielle | | | | | | |
| Coma (score) | | | | | | |
| Convulsions | | | | | | |
| Troubles respiratoires | | | | | | |
| Diagnostic clinique | | | | | | |
| Traitement | | | | | | |
| Parasitémie | | | | | | |
| Autres observations | | | | | | |

Evolution clinique (guérison, amélioration, aggravation, abandon, décès) : _____

Evaluation des échecs thérapeutiques à la chloroquine (ETP, ETT, RCS, exclusion) : _____

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 d'honneur, de probité et du désintéressement.
- De ne pas oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine en aucun cas je ne consentirai à utiliser ma connaissance et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
- Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.