

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie

Année Universitaire: 2004-2005

N°-----/

TITRE

DEFICIT EN G6PD ERYTHROCYTAIRE ET PALUDISME
DANS UNE POPULATION AGÉE DE 3 MOIS A 20 ANS DE
LA VILLE DE BANDIAGARA (MALI)

THÈSE

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

Par Monsieur *Karim TRAORE*

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

Examineurs:

Président du Jury:

Professeur Ogobara K. Doumbo

Membres:

Professeur Agrégé Amagana Dolo

Docteur Bourèma Kouriba

Co-directeur de thèse:

Docteur Aldiouma Guindo

Directeur de thèse:

Professeur Dapa A. Diallo

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A ALLAH le tout puissant, pour m'avoir prêté longue vie, m'avoir donné la chance et le courage d'arriver là.

A son Prophète MOHAMED (paix et salut sur lui).

A ma mère Mahady Soucko

Maman les mots me manquent pour t'exprimer tout ce que je ressens du fond du cœur mais, permets-moi de te dire simplement merci et grand merci pour tous les sacrifices énormes que vous avez consentis afin que je puisse parvenir à ce résultat. Je te demande encore en plus de ta bénédiction et de tes conseils, de prier pour moi afin que je puisse être un modèle à suivre. Que Dieu le miséricordieux t'accorde longue vie, bonheur et prospérité

A mon père feu Adama Traoré. Dont la mort me l'a arraché alors que je n'avais qu'à peine 2 ans.

Cher père dors en paix amen.

A mon père feu Sory Ibrahim Keïta.

C'est grâce à toi que j'ai été à l'école, tes conseils m'ont beaucoup servi et continueront à me servir. Ton rêve était qu'au moins un de tes fils soit dans le domaine de la santé, aujourd'hui ton rêve est entrain de devenir une réalité.

Qu'Allah le tout puissant et miséricordieux t'accorde le paradis !

A ma grand-mère feu Fanta Soucko. Ton courage, ta sympathie et ta générosité sont quelques souvenirs de toi.

Que ton âme repose en paix !

REMERCIEMENTS

A mes frères et sœurs : Abdoulaye Traoré, Sidiki Traoré, Sekoubacary Keïta, Ckeick Oumar Keïta, Modibo Keïta, Yariga Keïta, Nia Keïta, je vous dis tout simplement merci pour tous vos soutiens.

A la famille Soumaré : Professeur Mohamed Soumaré, Madame Soumaré Diallah Soumaré, Souleymane Soumaré, Kalifa Soumaré, Modi Soumaré, Aminata Soumaré (dite Mami), Madame Soumaré Diarrah Soumaré, Gaye Soumaré, Hadietou Soumaré, Mohamed Soumaré, Ousmane Soumaré, N'deye Soumaré, Assetou Soumaré (Mansi)

Votre soutien matériel et surtout financier m'a permis de tenir jusqu'au bout
Je vous dis tout simplement grand merci pour tout ce que vous avez fait pour moi

A mes oncles Laye keïta, Bakou keïta, Madou sissoko, Tafa sissoko. Merci pour tout ce que vous avez fait et continuer à faire pour moi. Trouvez ici chers oncles l'expression de ma profonde gratitude.

A mes amis : Adama Sacko, Bamodi Tounkara, Aly Touré(Joli), Harouna Bamba, Hamadoune Djigandé, Boubacar Djigandé, Kalifa Soumaré, Mady Traore, Michael Traoré, Issouf Guindo, Issouf Keïta, Amadou Pam, Chaka Diallo. La liste est très longue, je ne vous oublierai jamais. Je vous dis tout simplement merci.

Aux familles Touré, Tounkara, Djiguiné, Djibayara, Sacko, Konté, Djigandé à l'hippodrome. Merci pour toute l'affection dont j'ai été entouré dans mon enfance.

A tout le personnel de la pharmacie Bien-Etre : Docteur Cissé Djita Dem(présidente de l'ordre national des pharmaciens du Mali), Docteur Gouantou Coulibaly, Boubacar Sow, Sidy Maïga, Madou Keïta. Merci pour l'hospitalité que vous m'avez réservé lors de mes stages dans votre pharmacie à l'hippodrome

A mes amis et camarades de la promotion feu Harouna Keïta de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali : Docteur Aïchata Coulibaly(Aïda), Docteur Amina Yattassaye, Soumaïla Guindo, Docteur Mamadou Ouane, Docteur Modibo coulibaly, Souleymane Dama, Amadou Niangualy, Docteur Mamadou Diaby, Docteur Drissa Sangaré, Docteur N'Deye Coumba N'Diaye, Docteur Sory Traoré et Docteur Boulkassim Maïga. Merci pour votre soutien psychologique et votre compréhension.

A mon cadet Seydina AS Diakité. Merci pour ton soutien et courage.

Aux Docteurs, Garba Mahamane Nassirou, Abdoulaye Katilé, Blaise Dackouo, Abdoul Madjid Traoré, Awa Traoré. Merci pour l'apprentissage.

Aux Docteurs Charles Arama et Aboubacar Sadou. Merci de votre disponibilité pour l'aboutissement de ce travail.

A toute l'équipe de foot Ball de la FMPOS.

A tous les étudiants ressortissants de sikasso

Aux populations de Bandiagara qui n'ont ménagé aucun effort pour la réalisation de ce travail.

Au Docteur Amed Ouattara. Votre simplicité, votre rigueur scientifique, votre abord facile, votre humanisme, votre impartialité font de vous

aujourd'hui un maître exemplaire. Trouvez ici cher maître l'expression de ma profonde gratitude.

A tout le personnel des laboratoires **d'Hématologie et du DEAP/MRTC de la FMPOS du Point-G** de Bamako et nos collaborateurs du **NIH**.

AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury

Professeur Ogobara K Doumbo, professeur titulaire de parasitologie et mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires.

Cher maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Nous avons été marqués par la simplicité par la quelle vous nous avez reçu
Soyez assuré de notre profond respect et de notre extrême gratitude.

A notre maître et juge

Professeur Amagana Dolo, professeur Agrégé de parasitologie, à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Responsable de l'unité d'immunologie au MRTC/DEAP

Nous vous assurons de notre particulière reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge

Docteur Bourèma Kouriba, Maître assistant d'Immunologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Nous avons été marqués par la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez croire cher maître à notre reconnaissance et notre profonde gratitude.

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Aldiouma Guindo, Assistant de recherche au DEAP

Responsable de la biologie moléculaire de l'unité hématologie et investigateur principal de Kangaba-Kela Malaria project.

Vous nous avez accepté avec facilité à vos côtés et nous avez guidé tout au long de notre formation au sein du DEAP.

Votre simplicité, votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à suivre.

Nous ne saurons vous remercier assez, trouvez dans ce travail le vôtre notre reconnaissance et notre attachement indéfectible.

A notre maître et directeur de thèse

professeur Dapa A Diallo, Professeur titulaire d'hématologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Chef de service d'hématologie-Oncologie médicale à HNPG.

C'est un grand honneur que vous nous faites en nous confiant ce travail tout en mesurant son ampleur et sa complexité

Trouvez ici, cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN = Acide Désoxyribonucléique

BSA = Bovine serum Albumin Acetylated

CIVD = Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

CRMT = Centre Régional de Médecine Traditionnelle

DEAP = Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

DNTP = Désoxy-Nucléotide Triphosphate

dl = Décilitre

EDTA = Ethylène Diamine Tétra-acétique

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

g = Gramme

G6PD = Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

GIS = Geographic Informing System

GPS = Geographic positioning System

Hb = Hémoglobines

HGT = Hopital Gabriel Touré

HLA = Human Leucocyt Antigen

HNPG = Hopital National du point-G

H₂O₂ = Eau Oxygénée

Ht = Hématocrite

INRSP = Institut National de Recherche en Santé Publique

Kb = Kilobase

Kg = Kilogramme

l = Litre

LSA-3 = Liver Stage Antigen-3

Mgcl₂ = Chlorure de Magnésium

ml = Millilitre

mM = millimolaire

mm³ = Millimètre cube

Mmol = Millimole

mn = minute

MRTC = Malaria Research and training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le paludisme)

NADPH = Nicotinamide Adénine Dinucléotides Phosphate Réduit

NIH = National institutes of health

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PCR = Polymérase Chain Réaction

Pf = Plasmodium falciparum

PH = Potentiel d'hydrogène

TBE = Tris Borate EDTA

Tf/μl = Trophozoite par microlitre

TNF = Tumor Necrosis Factor

μl = microlitre

μm = micromole

UV = Ultra Violet

SOMMAIRE	PAGE
I-Introduction -----	1
Hypothèses de travail-----	3
II-Objectifs -----	4
III-Généralités -----	5
1-G6PD-----	5
2-Paludisme-----	7
2.1-Définition-----	7
a. Paludisme grave-----	7
b. Physiopathologie du paludisme grave-----	8
2.2-Réceptivité-de l’homme au paludisme-----	9
-Facteur de résistance lié á la mambrane des érythrocytes-----	9
-Facteur intra érythrocytaire-----	9
IV-Méthodologie -----	11
1-Site d’étude-----	11
2-Période d’étude-----	13
3-Type d’étude-----	13
4-Population d’étude-----	13
5-Critères d’inclusion-----	13
6-Critères de non-inclusion-----	14
7-Paramètres mesurés-----	14
7.1-Paramètres socio-démographiques-----	14
7.2-Paramètres biologiques-----	14
8-Aspects éthiques-----	30
9-Gestion et analyse des données-----	30
V-Résultats -----	31

VI-Commentaires et discussion -----	41
VII-Conclusion -----	46
VIII-Recommandations -----	47
XI-Références bibliographiques -----	48

Résumé

Serment de GALIEN

I- INTRODUCTION

Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) érythrocytaire affecte plus de 400 millions d'individus dans le monde. Il représente ainsi, l'enzymopathie érythrocytaire la plus fréquente [32, 34]. La distribution mondiale de ce déficit enzymatique est particulière, dans la mesure où ses plus hautes fréquences sont pratiquement observées dans les zones d'hyper-endémie palustre [8].

L'hypothèse souvent admise pour expliquer cette superposition est une résistance que conférerait ce déficit enzymatique contre l'infection palustre laquelle interviendrait alors, comme un facteur de sélection des sujets déficitaires au profit des sujets non déficitaires [29]. Les études *in vitro* et *in vivo* relatives aux bases moléculaires, biochimiques et cellulaires du mécanisme qui pourrait sous-tendre la protection du sujet déficient en G6PD érythrocytaire contre le paludisme ne sont pas nombreuses [5, 33]. L'incidence élevée du déficit en G6PD dans certaines populations suggèrerait que ce déficit érythrocytaire confèrerait un avantage sélectif en faveur des individus qui en sont porteurs. Cet avantage s'exercerait comme une résistance accrue aux infestations à *Plasmodium falciparum*. Les arguments positifs en faveur de cette hypothèse sont expliqués dans une revue récente [4].

Une réduction du risque de 46-58% de paludisme grave a été observée chez les sujets déficitaires (A-)[4]. D'autre part, une diminution de la parasitémie de 8% chez les femmes enceintes hétérozygotes et de 16% chez les femmes enceintes homozygotes a été rapportée [24].

Cependant l'ensemble de ces résultats pose des problèmes dans

l'interprétation et la compréhension du mécanisme de protection car les travaux ayant permis de générer ces résultats n'ont pas été portés sur des sujets physiologiquement comparables mais aussi n'ont pas toujours pris en compte les facteurs confondants comme les hémoglobinopathies et le type de HLA(Human Leucocyte Antigen).

L'analyse de la littérature consacrée à la question permet de constater que l'effet protecteur du déficit en G6PD érythrocytaire contre le paludisme n'est pas constamment retrouvé par toutes les études [30]. Cette contradiction soulève des questions quant à la physiopathologie du paludisme chez le sujet déficitaire en G6PD érythrocytaire. Deux hypothèses peuvent expliquer cette contradiction :

-la disparité entre les méthodes de détection du déficit,

-le polymorphisme génétique de la G6PD d'une population à une autre.

les techniques de mise en évidence du déficit, sont souvent effectuées par la méthode biochimique mesurant l'activité de l'enzyme dans les globules rouges [5]. Les résultats des travaux basés sur cette méthode de détection sont contradictoires [30]. Le développement des méthodes de biologie moléculaire notamment la PCR pour la mise en évidence des mutations connues de la G6PD a rendu possible et relativement aisé le diagnostic du déficit en G6PD. Ces études moléculaires sont seulement récentes et peu nombreuses ; elles semblent donner des résultats différents de ceux obtenus par les méthodes biochimiques, ce qui suggère une spécificité liée au type de mutation de la G6PD érythrocytaire ou à d'autres cofacteurs génétiques [13]. Dans une étude multidisciplinaire « cas-témoin » visant à déterminer les facteurs génétiques de protection contre le paludisme grave et compliqué chez les Dogons de la ville de Bandiagara, nous nous sommes proposés de déterminer la place du déficit en G6PD érythrocytaire.

HYPOTHESES DE TRAVAIL

- 1- Le déficit en G6PD protège contre le paludisme grave
- 2- La protection que confère le déficit en G6PD contre le paludisme est en rapport avec certains allèles particuliers de la G6PD.
- 3- La protection que confère le déficit en G6PD contre le paludisme est en rapport avec certains cofacteurs associés au gène de la G6PD.

II-OBJECTIFS

1-Objectif général:

- Evaluer l'effet de protection du déficit en G6PD érythrocytaire contre le paludisme grave et compliqué dans une population Dogon à Bandiagara.

2-Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des formes cliniques du paludisme
- Déterminer la prévalence du déficit en G6PD érythrocytaire dans la population étudiée
- Décrire les types d'associations entre les allèles de G6PD érythrocytaire et les différentes formes cliniques du paludisme

III- GENERALITES

1-Généralités sur la G6PD

Le glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est une enzyme présente dans le cytoplasme de toutes les cellules de l'organisme.

Il est impliqué dans la première étape de la voie métabolique des pentoses phosphates, produisant ainsi le NADPH (coenzyme nécessaire à la réduction du glutathion oxydé).

Pour le globule rouge qui manque de noyau, de mitochondrie et d'autres organites, la G6PD est particulièrement importante.

La protéine G6PD a un poids moléculaire de 59 kda et chaque unité est composée de 515 acides aminés [28].

Le gène de la G6PD chez l'homme est situé dans la région télomérique du bras long du chromosome X sur la partie q28 [27,17]. Ce gène se compose de 13 exons et atteint approximativement 18 kb [9].

L'enzyme de référence est dénommée G6PD (B+) dont l'activité enzymatique est de 100% avec une fréquence de 60-80% dans la population. Le variant (A+) a une fréquence de 15-40% avec une activité enzymatique de 80%, elle diffère de (B+) par un nucléotide en position 376 de la séquence nucléotidique (l'adénine est remplacée par la guanine). Cette mutation n'a pas de conséquence clinique et ne confère pas de résistance au paludisme [29].

Le variant (A-) rencontrée dans la population noire notamment en Afrique sub-saharienne, atteint typiquement des fréquences de près de 25% dans les populations vivant en zones d'endémie palustre. Ce variant a une activité

enzymatique de 12% [22] et a été décrit comme un facteur de réduction du risque de paludisme grave pour les hétérozygotes femelles et les hémizygotés masculins pour la G6PD [30].

L'allèle (A-) diffère de (A+) par un nucléotide en position 202 (la guanine est remplacée par l'adénine) [14] et la conséquence de cette mutation se traduit:

-sur le plan du métabolisme cellulaire, par une accumulation des ions peroxydes (H_2O_2) entraînant la mort des cellules,

-sur le plan clinique par une anémie hémolytique,

-sur le plan biochimique par un déficit de l'activité enzymatique de la G6PD.

Ce déficit en G6PD est plus marqué chez les hommes que chez les femmes qui ont deux chromosomes X par conséquent deux copies de G6PD ; chez l'homme où il y a seulement un chromosome X, un gène défectueux de G6PD est suffisant pour causer le déficit en G6PD.

Le déficit en G6PD est retrouvé dans les régions tropicales et sub-tropicales du monde.

Les plus grandes fréquences du déficit en G6PD ont été observées chez les populations Juive Kurde 62% [26] ; Ce déficit est retrouvé chez 5-30% des populations en Afrique, au Moyen-orient et en Asie du Sud-Est. Il est par contre rare dans la population blanche d'origine nord-européenne et au Japon où il n'est observé que parmi 0,1% des sujets [30].

2-Généralités sur le paludisme

2-1-Définition du paludisme :

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie hémolysante et fébrile due à la présence et à la multiplication dans l'organisme humain d'un protozoaire sanguicole du genre *Plasmodium*.

Quatre espèces de plasmodies infectent l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. Ces parasites sont transmis par la piqûre infestante d'un moustique femelle du genre *Anophèles*. Seule l'espèce *falciparum* est mortelle à cause de son potentiel évolutif vers les formes graves et compliquées [38].

Malgré la multitude des stades par lesquels évolue le *Plasmodium falciparum* au cours de son développement chez l'homme (sporozoïtes, stades asexués et stades gamétocytes), seuls les stades érythrocytaires asexués sont responsables de la maladie, les accès palustres peuvent être plus ou moins graves et on distingue ainsi les accès sévères et les accès simples

a-Définition du paludisme grave et compliqué:

La définition du Paludisme grave élaborée par Warell et al. [37] est la plus couramment admise. Le Paludisme grave et compliqué est défini par ces auteurs comme étant la présence de formes asexuées de *P falciparum* à l'examen sanguin et d'une ou plusieurs des 10 manifestations majeures suivantes :

- neuropaludisme avec Coma stade II ou plus,
- crises convulsives généralisées répétées (plus de 2 crises par 24 heures)
- anémie sévère normocytaire (taux d' Ht<15% ou Hb< 5g/dl),

- insuffisance rénale (diurèse < 400 ml ou < 12 ml/kg/24 heures, créatinémie > 265 μ mol/l),
- oedème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire aiguë,
- collapsus circulatoire,
- hypoglycémie (< 2,2 mmol/l ou 0,4g/l),
- hémorragie diffuse ou CIVD
- hémoglobinurie massive
- acidose sanguine (pH artériel < 7,25 ou bicarbonates < 15 mmol/l).

Il y a aussi des critères mineurs de paludisme grave qui par eux-même ne peuvent pas définir les formes graves de paludisme, ce sont :

- l'hyperthermie $\geq 41^{\circ}\text{C}$
- l'hyper parasitémie (> 500000 Tf/ μ l)
- la prostration
- l'obnubilation ou le coma stade I
- l'Ictère (clinique).

b-Physiopathologie du paludisme grave

Seule l'espèce *Plasmodium falciparum* est responsable du paludisme grave et compliqué. Il s'observe chez les sujets non immuns (jeunes enfants, expatriés, sujets vivants en zone hypo-endémique).

Le mécanisme du paludisme grave et compliqué reste encore mal connu, certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer la physiopathologie parmi lesquelles:

- une augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un oedème cérébral.
- des phénomènes immuno-pathologiques avec dépôt d'immuns complexe
- des mécanismes toxiques dans lesquels des cytokines telles que le TNF seraient impliquées.

-le phénomène de cyto-adhérence de certaines souches de *Plasmodium falciparum* lié à la présence de protubérances particulières (knobs) qui les rendent adhérents aux cellules endothéliales des capillaires cérébraux et encombrant la lumière vasculaire.

2-2- Résistance de l'homme au paludisme

Il s'agit d'un état réfractaire d'origine héréditaire qui résulte de la présence chez l'homme d'une substance non propice au développement du parasite ou de l'absence de récepteurs impliqués dans la pénétration du parasite dans les cellules hôtes.

Les facteurs de cette résistance sont présents dans la membrane des érythrocytes ou à l'intérieur de ces cellules. Des facteurs leucocytaires ont été également décrits (antigène HLA)

-Facteurs de résistance associés à la membrane des érythrocytes

L'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes nécessite leur adhérence à la surface des érythrocytes par l'intermédiaire de récepteurs ou antigènes spécifiques [12, 19].

L'absence d'antigène érythrocytaire DUFFY est un facteur de résistance innée contre le paludisme à *Plasmodium vivax*. La déformabilité des érythrocytes lors de la pénétration du mérozoïte est aussi un important facteur de résistance innée, par exemple les ovalocytes résistent à l'invasion de *Plasmodium falciparum* car ils ont un cytosquelette altéré [12, 19].

-Facteurs intra érythrocytaires

Les principaux facteurs intra érythrocytaires de résistance innée chez l'homme sont d'origine génétique et concernent surtout le déficit en G6PD, les modifications structurales de l'hémoglobine (HbS, HbC et E) ou les déficits quantitatifs dans la synthèse des chaînes de l'hémoglobine

(thalassémies).

Des études cas/témoin réalisées en Gambie et au Kenya ont montré que le polymorphisme G6PD (A-) était associé à une réduction de 50% du risque de développer le paludisme sévère chez les femmes hétérozygotes et les hommes hémizygotés [33].

Par ailleurs le complexe HLA B53- LSA-3 a été évoqué dans la protection vis à vis du paludisme grave. En effet, des travaux récents ont montré que 84 % des individus vivants en zone d'endémie palustre (Afrique de l'ouest) développent une réponse cellulaire proliférative induite par le complexe HLA B53 – LSA-3 [1].

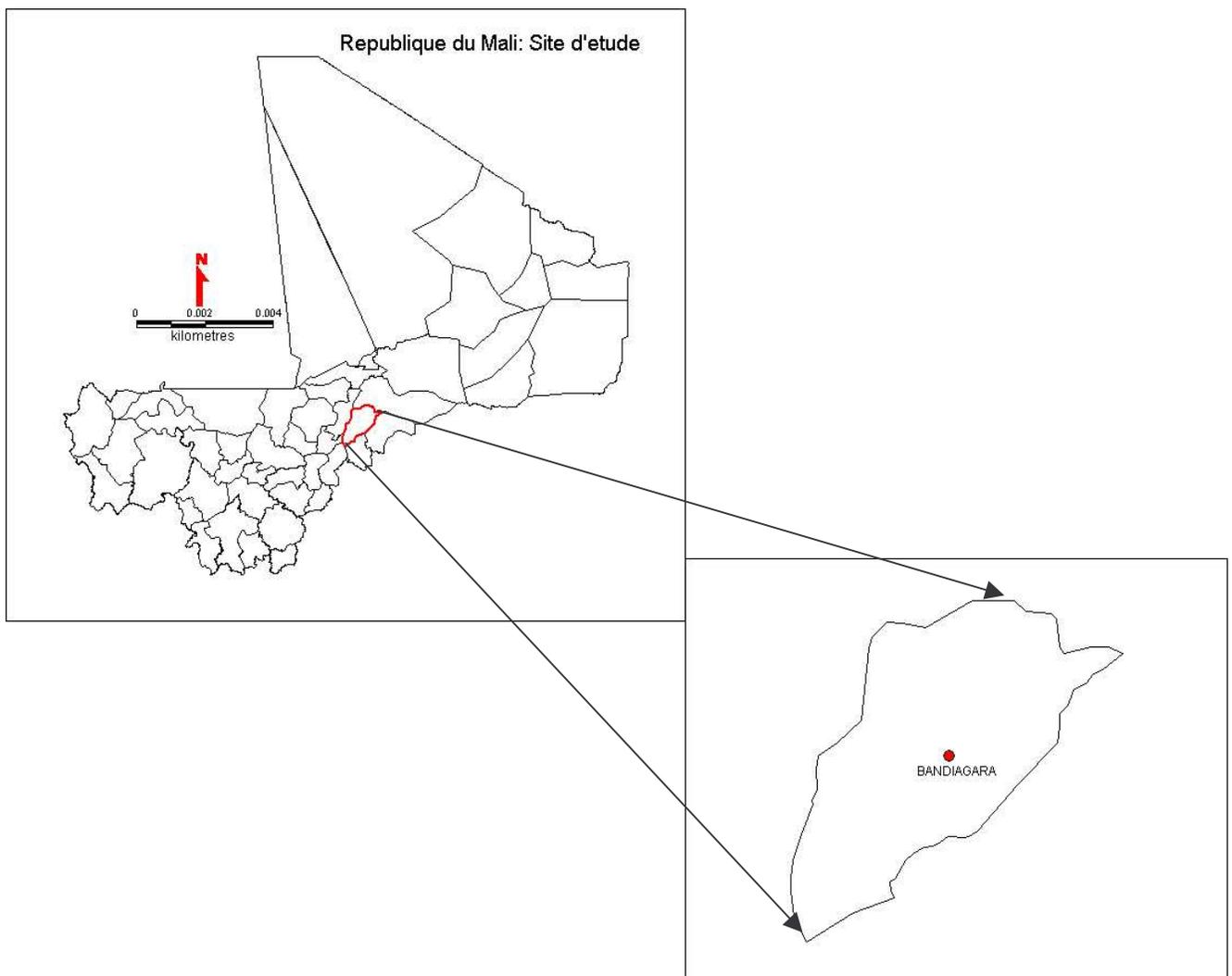
D'autres études de polymorphisme ont montré que les porteurs de l'allèle HLA classe I H131 avaient une forte production d'immunoglobuline G2 anti-RESA (Ring Erythrocyte Surface Antigen) qui est associée à la résistance contre l'infection palustre [3].

Parmi les facteurs nutritionnels, le rôle préventif du déficit en vitamine E et de l'hypoprotéinémie a été évoqué dans la littérature, 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 le parasite) [19].

IV – METHODOLOGIE

1-Site d'étude

Notre étude s'est déroulée dans la ville de Bandiagara chef lieu de cercle, située au cœur de la région de Mopti, sur le plateau Dogon.



Source : GIS/GPS/MRTC/DEAP/FMPOS

Elle est située entre les isohyètes 200mm et 700mm.

En 1997 la ville de Bandiagara comptait 12500 habitants, la tranche d'âge de 0 à 20 ans représentait 57% de la population générale, cette population est composée majoritairement de Dogon, suivis des Peuhl. D'autres ethnies comme les Mossi, Bozo, Bamanan, Sonrhaï, Sénoufo y sont également retrouvées.

Les religions pratiquées sont l'Islam, le Christianisme et l'Animisme.

L'activité économique est essentiellement agropastorale et le tourisme y est également développé.

La végétation est de type sahélien sur un plateau rocailleux. Elle est dominée par des essences épineuses (dattiers sauvages, taniers, gommiers) et d'autres tels que les balanzans, les tamariniers et les raisins sauvages.

Le climat est caractérisé par une courte saison de pluie allant de Juin/Juillet à Août/Septembre avec une pluviométrie de 400 à 700 mm d'eau par an et une saison sèche plus longue. Le relief est dominé par une grande table de grès.

Sur le plan hydrographique la ville est irriguée par un affluent du fleuve Niger: le "Yamé" qui produit de nombreux gîtes pour le développement des anophèles pendant une bonne partie de l'année.

La ville dispose de trois groupes scolaires et un lycée. Elle est le siège de plusieurs projets de développement au Mali (GTZ, DED, GAAS-Mali)

Comme infrastructures sanitaires, la ville dispose d'un centre de santé de référence avec quatre médecins. Ce centre comprend un dispensaire, une maternité, un bloc opératoire, un dépôt de médicaments, un laboratoire d'analyses médicales, des salles d'hospitalisation, un service social, un cabinet dentaire et une salle informatique. A côté de ce centre de référence il y a le centre de médecine traditionnelle (CRMT) de l'INRSP.

Notre étude s'est déroulée dans les locaux du CRMT (centre régional de médecine traditionnelle).

2-Période d'étude

Notre étude a couvert les périodes de transmission du paludisme de Juin à Septembre des années 1997 et 1998.

3-Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective avec une composante cas-témoin

Les cas : il s'agissait de sujets atteints de paludisme grave défini par Warell et al [38].

Les témoins : il s'agit de sujets avec paludisme simple qui se traduit par une fièvre (température axillaire ≥ 37.5), frisson, céphalées, myalgie, douleurs abdominales, vomissement et avec une goutte épaisse positive à *P. falciparum*.

4-Population d'étude

Cette étude a concerné des sujets de sexe masculin et féminin âgés de 3 mois à 20 ans résident de la ville de Bandiagara.

5-Critères d'inclusion

- être âgé de 3 mois à 20 ans
- résident de la ville de Bandiagara
- adhérer au protocole par signature d'un consentement
- avoir été atteint d'une forme grave ou d'un accès simple de paludisme
- avoir une goutte épaisse positive.

6-Critères de non-inclusion :

- avoir une pathologie grave aiguë ou chronique responsable de fièvre (pneumonie bactérienne, kwashiorkor.....)
- avoir une goutte épaisse négative à la recherche de *Plasmodium falciparum*.
- refuser d'adhérer à l'étude.

7-Paramètres mesurés

7-1- Paramètres socio-démographiques

Age, sexe, ethnie, lieu de résidence habituelle.

7-2-Paramètres biologiques

Parasitémie

Taux d'hématocrite

Types d'hémoglobine

Haplotype de G6PD

Glycémie

7-2-1-technique de détermination de la parasitémie: goutte épaisse

❖ Principe

La goutte épaisse est une technique de concentration des hématies en vue de la recherche du parasite dans le sang.

Matériel et consommables pour la goutte épaisse

- Tabouret
- Coton hydrophile
- Alcool à 70°
- Gants en polyvinyle
- Lames porte-objet

- Vaccinostyles
- Boîte de collection de l'OMS
- Crayon de papier
- Paires de ciseaux
- Scotch
- Giemsa pur
- Comprimé tampon (Buffer tablet pH=7,2)
- Papier hygiénique
- Râtelier
- Bac de coloration
- Microscope optique biloculaire
- Huile d'immersion
- Compteur manuel, calculatrice
- Poubelle.
- Eprouvette graduée
- Source d'électricité

❖ **Mode opératoire**

Prélèvement

Prélever une goutte de sang capillaire, par une piqûre au doigt après désinfection à l'alcool à 70°.

Essuyer la première goutte de sang puis déposer la seconde au milieu d'une lame.

A l'aide du coin d'une deuxième lame, étaler la goutte sur 1 cm de diamètre en tournant pendant quelques secondes.

Laisser sécher.

La goutte épaisse doit être transparente.

Coloration

La coloration des lames se faisait sur place au Giemsa dilué à 3% (c'est à dire 3 ml de Giemsa pur pour 97 ml d'eau distillée tamponnée). L'eau tamponnée était préparée en dissolvant 1 comprimé tampon dans 1 litre d'eau distillée.

Les lames étaient immergées dans un bac de coloration contenant la solution de Giemsa à 3% pendant 45 minutes. Après 45 minutes les lames étaient rincées à l'eau de robinet, puis séchées sur le râtelier à l'air ambiant.

Les gouttes épaisses séchées étaient immédiatement examinées et les résultats portés sur le registre de parasitologie puis sur les fiches cliniques de suivi.

Lecture

La lecture s'effectuait au microscope optique sur place à l'objectif 100 en 'immersion. A l'aide d'un compteur manuel, les parasites et les leucocytes étaient comptés. Ce comptage débutait dès l'observation d'un parasite dans le champ qui était visionné et finissait quand le nombre de leucocytes comptés atteignait 300. La charge parasitaire était exprimée en rapportant le nombre de parasites pour les 300 leucocytes à 7500 leucocytes. Nous avons considéré 7500 leucocytes comme étant la moyenne du nombre des leucocytes par mm^3 de sang.

Mode de calcul de la parasitémie

Soit P la parasitémie par mm^3 de sang, X le nombre de parasites comptés et Y le nombre de leucocytes correspondant à X.

La parasitémie P est déterminée par la formule suivante :

$$P = (X / Y) \times 7500 \text{ parasites par } \text{mm}^3 \text{ de sang.}$$

7-2-3 Hématocrite

Il correspond au volume occupé par les globules rouges dans un volume de sang prélevé sur anticoagulant. Nous avons déterminé le pourcentage de l'hématocrite par la micro-méthode.

Matériel et consommable

- Micro-tubule hépariné
- Un vaccinostyle.
- Coton hydrophile
- Tampon d'alcool à 70°
- Gants en polyvinyle
- Abaque
- Cire
- Centrifugeuse électrique
- Crayon de papier

Micro-méthode

❖ Principe

Le sang est placé dans un tube capillaire et centrifugé à grande vitesse.

On lit le résultat rendu en fraction de volume érythrocytaire grâce à la réglette prévue à cet effet.

❖ Mode opératoire

Désinfecter le doigt avec le coton imbibé d'alcool, l'essuyer avec du coton sec pour sécher, et piquer d'un coup sec puis presser le doigt. Appliquer l'extrémité du micro-tubule contre la goutte de sang. Le sang pénètre dans le tube par capillarité, le laisser se remplir environ au trois quart.

Boucher, avec la cire molle, l'autre extrémité du tube capillaire, sur environ 2 mm.

Identifier les prélèvements sur chaque tube capillaire.

La lecture était effectuée en se référant sur l'abaque pour cela, déposer les différents tubes capillaires dans une des rainures du plateau de la centrifugeuse.

L'extrémité bouchée doit être sur le pourtour extérieur du plateau.

Centrifuger à grande vitesse (12000 tours /minute pendant 5 minutes).

Valeurs normales (pourcentage)

Hommes : 40 –50%

Femmes : 37 –43%

Enfants (5 ans) : 38 – 44%

Nourrissons (3 mois) : 35 –58%.

7-2-4-Extraction de l'ADN humain par le Kit QIAamp® (QIAGEN)

Les spots de confettis imbibés de sang étaient découpés à l'aide de ciseaux et introduits dans les tubes Eppendorf de 1,5 ml (Robbins Scientifi Sunnyvale, CA) ; Ajouter :

- 180 µl de Buffer ATL , incuber à 85°C pendant 10 minutes, centrifuger
- 20 µl de protéinase K, mélanger à l'aide d'un agitateur, incuber à 56°C pendant 1 heure ensuite centrifuger brièvement pour faire descendre le liquide sur la paroi du tube.
- 200 µl de Buffer AL, agiter à l'aide d'un agitateur et incuber à 70°C pendant 10 minutes, centrifuger.Cette étape correspond à la lyse des hématies
- 200 µl d'éthanol (96-100%), centrifuger brièvement ; l'ADN sera sous forme de précipité. Appliquer tout le contenu dans le tube QIAGEN (2 ml), fermer le tube QIAGEN, centrifuger à 8000 tours par minute pendant une minute. Placer le tube QIAGEN dans un autre tube de 2 ml (fourni) et jeter le tube contenant le filtrat.

- 500 µl de Buffer AW1 dilué avec de l'éthanol (19 ml de Buffer AW1 plus 25 ml de l'éthanol), centrifuger à 8000 tours par minute pendant une minute ensuite éliminer le tube contenant le filtrat. Placer le tube QIAGEN dans un autre tube de 2 ml

- 500 µl de Buffer AW2 dilué avec de l'éthanol (13 ml de Buffer AW2 plus 30 ml de l'éthanol), centrifuger à 1400 tours par minute pendant 3 minutes. Eliminer le tube contenant le filtrat et placer le tube QIAGEN dans un autre tube de 1,5 ml.

-150 µl de Buffer AE incubé à la température ambiante de la salle pendant une minute, centrifuger à 8000 tours par minute et on a de l'ADN qui doit être conservé à + 4°C.

7-2-5- Mise en évidence du gène de la G6PD érythrocytaire par la technique de Polymerase Chain Reaction (PCR).

PCR nichée : Méthode de digestion

❖ Principe

Le principe consiste à faire le diagnostic de la mutation ponctuelle au niveau du gène de la G 6PD par une PCR nichée. Au cours de cette technique, le produit issu d'une première PCR est de nouveau amplifié à l'aide d'un second couple d'amorce, qui s'hybride à une partie interne (nichée) de la séquence amplifiée

En mélangeant le couple d'amorce avec l'ADN de l'homme dans des conditions d'hybridation, elles se positionnent en face de leurs séquences complémentaires respectives. Puis en faisant agir une ADN polymérase (Taq polymérase), chaque amorce est allongée dans le sens 5'=>3' d'une séquence exactement complémentaire du brin recopié.

Matériel technique

Ciseaux

Gants stériles

Tubes de 0.5ml, 1.5ml, 15ml et 50ml

Pipettes de 2 μ l, 10 μ l , 20 μ l , 200 μ l , 1000 μ l

Embouts de 2 μ l, 10 μ l , 20 μ l, 200 μ l, 1000 μ l

Agitateur

Chronomètre

Congélateur

Box de conservation

Marqueur indélébile

Cuve pour migration

Cuve pour gel

Four

Peignes pour gel

Chambre à PCR

Scotch pour papier

Bics

Balance pèse produit

Erlenmeyer

Racks pour les tubes

Thermocycler

Appareil photo UV

Film polaroid

Centrifugeuse

Paraffine

Mouchoir

Matériel biologique :

Confettis prélevés au cours des saisons de transmission 1997 et 1998.

Ces confettis ont été logés dans des enveloppes et conservés dans de tiroir à la température ambiante du laboratoire.

Réactifs :

Agarose ultra pure GIBCO BRL

Bromure d'Ethidium (Sodium)

Amorces :

Première amplification : A2 : GTCTTCTGGGTCAGGGAT

B2 : GGAGAAAGCTCTCTCTCC

Deuxième amplification : NA4 : CCTGTTCCCTCTGCCACA

NB4 : GGGGGTCTCAAGAAGTAC

dNTP : desoxy Nucléotide Tri Phosphate

10 X PCR-Buffer

50 mM Chlorure de magnésium

Taq polymerase

Eau dé-ionisée

Préalable : porter des gants stériles et nettoyer l'aire de travail ainsi que les pipettes avec de l'alcool à 70%.

❖ Mode opératoire

Première amplification :

-Identifier les tubes nécessaires pour la réaction PCR envisagée.

-Ensuite, préparer la mixture (mélange réactionnel) en fonction du nombre total d'échantillon à traiter.

❖ **Préparation du MIX (mélange réactionnel) de la première amplification pour un volume final de 40.7 µl**

Composants	Concentrations finales	Volume/réaction en µl
H2O		31,5
10X PCR Buffer		5
50mM MgCL2		1,5
100mM dNTP	10mM	1
Amorces (A2+B2)		1
Taq polymerase		0,2
Total		40,7

-Repartir dans chaque tube 40,7 µl de MIX.

-Ajouter 2,5 µl d'ADN dans chaque tube correspondant au numéro d'ADN

-Placer les tubes bien fermés dans le thermocycler pour la première amplification en utilisant le programme ci-dessous :

Dénaturation initiale à 94°C pendant 2 minutes

Puis 45 cycles de :

. dénaturation à 94°C pendant 30 secondes

. hybridation à 60°C pendant 30 secondes

. extension à 72°C pendant 1 minute

. extension finale à 72°C pendant 4 minutes

. conservation à + 4°C pendant un temps indéterminé

-Sortir les tubes et les garder au réfrigérateur à 4°C.

Deuxième amplification

- Identifier les tubes pour la deuxième amplification en reportant les numéros précédents.

-préparer le MIX pour la deuxième amplification en fonction du nombre d'échantillons à traiter.

❖ Préparation du MIX

Composants	Concentrations finales	Volume/réaction en μl
H ₂ O		31,5
10X PCR Buffer		5
50mM MgCl ₂		1,5
100mM dNTP	10mM	1
Amorces (NA4/NB4)		1
Taq polymerase		0,2
Total		40,7

-Repartir dans chaque tube 40,7 μl de MIX

-Ajouter 1 μl du produit de la première amplification dans chaque tube correspondant.

-Placer les tubes dans le thermocycler pour la 2^{ème} amplification suivant le programme ci-après.

. Dénaturation initiale à 94°C pendant 3 minutes

Puis 35 cycles de :

. dénaturation à 94°C pendant 30 secondes

. hybridation à 60°C pendant 30 secondes

. extension à 74°C pendant 45 secondes

. extension finale à 74°C pendant 5 minutes

.conservation à 4°C pendant une durée illimitée

Révélation

- Préparer le moule à gel contenant les peignes en fonction du nombre d'échantillons à traiter

- Préparer un gel d'agarose à 2% comme suit : dissoudre 2 g d'agarose dans 100 ml de TBE à 0,5X, faire bouillir ce mélange dans un four à micro-onde pendant 3 mn, ajouter 3 µl de Bromure d'Ethidium à 10mg/ml dans l'agarose bouillie.
- Couler le gel dans le moule et attendre sa solidification
- Enlever les peignes et placer le gel avec moule dans la cuve de migration contenant le TBE à 0,5X. Le gel doit être entièrement immergé.
- Découper le papier parafilm
- Placer sur le parafilm 1 µl de Dye pour chaque échantillon à migrer.
- Placer 5 µl du marqueur de poids moléculaire dans le premier puits.
- Mélanger 10 µl de chaque échantillon au Dye puis loger dans les puits les échantillons.
- Faire migrer à 188 volts, 500 amperimètres pendant 20-30 minutes
- Sortir le gel du moule et le placer sur l'appareil à UV pour la photographie.
- Annoter la photo en marquant devant chaque puits le numéro de l'échantillon correspondant.

❖ **Interprétation de la photographie**

Une bonne réaction se traduit par la présence de bandes. Dans ce cas, il faut apprécier la conformité de la taille du produit attendu ainsi que les témoins négatifs et positifs.

Digestion des produits d'amplification

- Identifier les tubes avec numéros correspondants
- Préparer le MIX pour la digestion (le volume dépend du nombre de réactions)

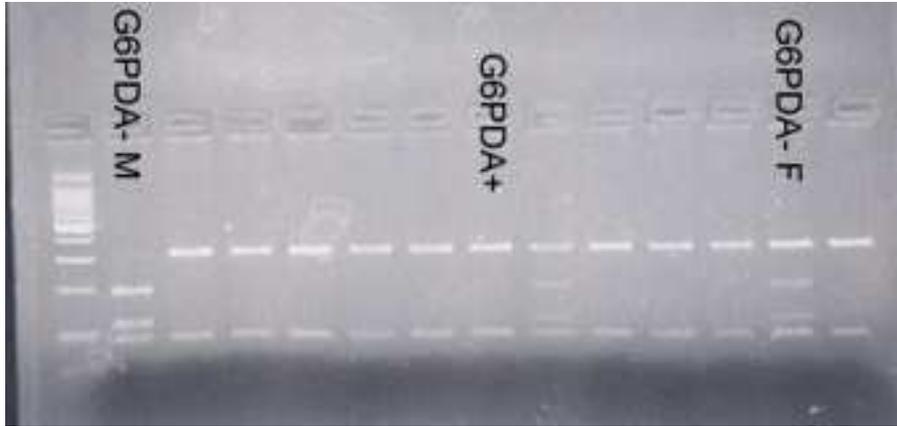
❖ **Composition du MIX de digestion**

REACTIFS	VOLUME PAR REACTION
10X Buffer K	3 µl
10X BSA	3 µl
HSP92II ou NLAIII	1 µl
H2O	13 µl
Total	20 µl

- Mettre dans chaque tube 20 µl de MIX
- Ajouter 10 µl du produit de la 2^{ème} amplification dans les tubes correspondants.
- Mettre les tubes bien fermés dans le bain-marie à 37°C pendant 1 à 2 heures de temps
- Enlever les tubes dans le bain-marie et les placer à +4°C dans le réfrigérateur.
- Faire migrer à 188 volts, 500 ampère pendant 20-30 minutes et photographier

❖ **Interprétation de la photographie**

L'interprétation se fait de manière comparative ; ainsi les échantillons avec des bandes de même taille que le témoin déficitaire correspondent aux sujets déficients en G6PD et ceux avec des bandes de même taille que le témoin normal correspondent aux sujets normaux pour la G6PD du type.



photographie de gel

7-2-6-Electrophorèse de l'hémoglobine :

Nous avons réalisé l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin sur le terrain à Bandiagara.

❖ 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 matériels

- Tampon tris EDTA borate (1 sachet dans un 1 litre d'eau distillée) ou le tampon super-hème,
- Plaque d'acétate de cellulose(titan III[®]H laboratoire Helena),
- Réactif hémolysant,
- Cuves à électrophorèse Helena,
- Cuve de coloration (quantité : 4)
- Cuve pour transparisation (quantité : 2)
- Cuve pour trempage des plaques cellulosées (quantité : 1)

- Papier pour ponts électriques(disponible Wiks Helena),
- Papiers buvards pour éliminer l'excès de tampon (Titan blotter Pasds-Helena)
- Applicateur,
- Plaque d'alignement,
- Micro pipette de 50 µl pour micro dispenseur (Helena),
- Micro dispenseur,
- Acide acétique dilué à 5%
- Méthanol,
- Rouge ponceau,
- Clear aid (argent clarifiant),
- Contrôle AFSC (Helena),
- Eau distillée,
- Bacs plastiques pour coloration et décoloration,
- Râtelier,
- Intégrateur (SCAN) pour densitométrie,
- Groupe électrogène.
- Four électrique pour séchage des plaques

❖ **Mode opératoire**

-Préparation de la plaque acétate de cellulose (titan III[®]H)

Pour ce faire remplir le bac de migration avec le tampon super-hème. Sur la face lisse de la plaque, indiquer avec un marqueur le sens 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 les bacs pour permettre au tampon super-hème de monter la plaque par capillarité.

-Préparation de la chambre de migration

Verser 100ml de tampon dans chacun des deux compartiments 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 application et coloration :

Procéder à une hémolyse du sang au $10^{\text{ème}}$, c'est à dire 5 micro litres de sang pour 45 micro litres de la solution hémolysante.

Laisser le mélange au repos pendant 3 mn, et procéder à un dépôt de 5microlitres dans chacun des puits de la plaque, à raison de 7 dépôts compléter à 8, par le témoin qui renferme les 4 principaux types d'hémoglobine : A, F, S et C.

En fin, on fait le dépôt sur la partie cellulosique de la plaque de titan III[®]H à l'aide de l'applicateur après avoir au préalable imbibé l'excès de supra-hème avec un papier buvard.

Mettre la plaque dans la chambre de migration, la face recouverte de cellulose dirigée vers le bas. Appliquer une différence de potentielle 350 volts à partir d'un générateur après avoir déposé quelques lames sur la partie matte de la plaque pour bien maintenir l'adhésion entre la phase cellulosique ou a lieu le dépôt et le papier pont correctement placé. Ainsi les différents types d'hémoglobines migrent à des zones qui leurs sont propres en fonction de leur mobilité électrophorétique. On obtient à la fin de la migration (25 mn) les différents types d'hémoglobines en fonction du témoin qui contient les quatre principaux types : A, F, S et C après coloration des plaques avec du rouge Ponceau (6 mn) et une série de 3 décolorations avec de l'Acetic

Acid Glacial dilué à 5% pendant 4mn. La lecture se faisant dans le transparent (Acetic Acid Glacial : 30 ml + Methyl Alcohol Anhydrous : 70 ml + Clear Aid : 4 ml) pendant 10 mn, après déshydratation avec du méthanol pendant 2 mn. Les plaques seront ensuite déposées dans un four à 60°C pour l'assèchement pendant 15 mn.

❖ **Résultats et interprétation :**

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

HbS migre à mi-distance entre l'HbA₂ et l'HbA₁.

Les hémoglobines D, G, et P présentent la même migration électrophorétique que l'HbS. Le test d'Emmel permettait de confirmer la présence de HbS.

Les HbC et HbE migrent comme l'HbS.

L' HbF migre entre l'HbS et HbA₁.

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

7-2-7 Test d'Emmel :

Matériels :

Meta-bisulfite de sodium 2%

Papiers buvards

Lames porte objet

Lamelles

Vernis pour les ongles

Flacon vide

Crayon de papier

❖ **Mode opératoire**

Principe basé sur la mise en évidence dans les hématies, d'une hémoglobine anormale : hémoglobine S. Sur une lame on mélange une goutte de sang avec une goutte de réactif au Meta bisulfite de sodium (qui retire aux hématies leur oxygène entraînant cette falsiformation en présence de l'hémoglobine S), et on la recouvre d'une lamelle. La lamelle sera fixée sur la lame par le vernis des ongles pour femme. Après 30 mn de repos sur la paillasse on procède à la lecture microscopique à l'objectif 10X ou 40X sans immersion.

8- Considérations éthiques

Une grande attention a été portée sur le développement des bonnes relations avec la population de Bandiagara.

Un consentement individuel ou assentiment parental éclairé a été soumis aux participants à l'étude avec toutes les informations (bénéfices, risques et inconvénients) liées à la participation à l'étude. Les sujets inclus dans l'étude ont bénéficié d'un traitement antipaludique gratuit durant toute la saison de transmission. Le protocole a été soumis aux comités d'éthique de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie du Mali et du NIH des USA, pour approbation et suivi.

9- Gestion et analyses des données

Les données ont été enregistrées sur des fiches standards, saisies sur Microsoft Excel et analysées avec les logiciels Epi-info version 6.0 et SPSS version 11.0.

Le test de khi carré, et de Yate's ont été utilisés pour la comparaison des proportions tandis que le test exact de Fisher a été utilisé pour les petits

échantillons. L'odds ratio a permis de rechercher les facteurs de risque ou de protection.

V-RESULTATS

1-Resultats descriptifs

1.1-Caractères socio-démographiques

Tableau I : répartition des sujets étudiés en fonction du sexe.

Sexe	Effectifs	Fréquence %
Masculin	231	50,4
Féminin	227	49,6
Total	458	100

Le sexe masculin était prédominant avec un ratio de 1,01.

Tableau II: répartition des sujets étudiés par tranche d'âge

Age (ans)	Effectifs	Fréquence %
0-5	224	48,9
6-10	95	20,7
11-15	85	18,6
16 à 20	54	11,8
Total	458	100

Les enfants de 0-5 ans étaient majoritaires et représentaient 48,9% dans la population étudiée. Par contre les adolescents et les jeunes adultes étaient les moins représentés 11,8%

1.2-Caractéristiques hématologiques et cliniques de la population d'étude.

Tableau III: répartition des sujets étudiés en fonction du type d'hémoglobine

Type d'hémoglobine	Effectif	Fréquence %
AA	374	81,7 %
AC	65	14,2 %
CC	6	1,3 %
AS	13	2,8 %
Total	458	100 %

L'hémoglobine de type AA était majoritaire dans notre population d'étude avec une prévalence de 81,7 %, suivi respectivement de AC (14,2%), AS (2,8%) et de CC (1,3%). Nous n'avons pas observé les formes SS et SC dans notre échantillon.

Tableau IV : répartition des sujets étudiés en fonction de la nature de leur G6PD.

G6PD	Effectifs	Fréquence %
G6PDA-	75	16,4
G6PDA+	383	83,6
Total	458	100

Dans notre échantillon il a été observé 75 sujets déficitaires en G6PD soit une prévalence de 16,4%.

Tableau V : répartition des sujets étudiés en fonction des formes cliniques du Paludisme.

Formes cliniques	Effectifs	Fréquence %
Paludisme grave	67	14,7
Paludisme simple	391	85,3
Total	458	100

Nous avons enregistré 67 cas de paludisme grave soit 14,7% .

Tableau VI: fréquence des critères de gravité chez les sujets atteints du Paludisme grave et compliqué.

Critères de gravité	Effectifs	Fréquence %
Paludisme cérébral	34	50,7
Hyperparasitémie (≥ 100000)	18	26,9
Anémie	12	17,9
Détresse respiratoire	6	8,9

Parmi les critères de gravité de paludisme retenus chez nos sujets, le neuropaludisme et l'hyperparasitémie étaient les plus observés avec respectivement 50,7% et 26,9% suivis de l'anémie (17,9%) et de la détresse respiratoire (8,9%).

Tableau VII : fréquence de l'anémie dans la population étudiée

Sujet	Effectifs	Fréquence %
Anémié	151	33,3%
Non anémié	303	66,7%
Total	454	100%

La prévalence de l'anémie dans notre échantillon était de 33,3%.

2-Résultats analytiques

Tableau VIII : distribution des formes cliniques selon l'âge

Formes cliniques	0-5 ans	6-10 ans	11-15 ans	16 à 20 ans	Total
Paludisme grave	55 (82,1%)	9 (13,4%)	1 (1,5%)	2 (3%)	67 (100%)
Paludisme simple	169 (43,2%)	86 (22%)	84(21,5%)	52 (13,3%)	391 (100%)
Total	224 (48,9%)	95(20,7%)	85(18,6%)	54 (11,8%)	458 (100%)

Qu'il s'agisse du paludisme grave ou simple, ce sont les enfants de 0 à 5 ans qui étaient les plus affectés.

Tableau IX : fréquence du déficit en G6PD selon le sexe

G6PD	Masculin	Féminin
G6PDA-	28 (12,1%)	47 (20,7 %)
G6PDA+	203 (87,9 %)	180 (79,3 %)
Total	231 (100 %)	227 (100%)

Le déficit en G6PD a été plus fréquemment rencontré chez les sujets de sexe féminin (20,7 %) que le sexe masculin (12,1%). $\text{Khi}^2 = 6,16$, $p = 0,013$

Tableau X : distribution de l'anémie en fonction de la forme clinique du paludisme et du génotype de G6PD.

Formes cliniques	G6PD	Anémie +	Anémie -	Total
Paludisme grave	G6PDA-	5	0	5
	G6PDA+	45	17	62
Paludisme simple	G6PDA-	20	50	70
	G6PDA+	81	236	317

Il n'a pas été observé de relation statistiquement significative entre le statut pour la G6PD et l'anémie d'une part chez les cas graves de Paludisme (p de Fisher = 0,318), d'autre part chez les cas simples de Paludisme ($Ki2 = 0,14$, $p = 0,711$).

Tableau XI: distribution de l'anémie en fonction de l'âge

Formes cliniques	Age (ans)	Anémie +	Anémie -	Total
Paludisme grave	0 – 5	44 (80%)	11 (20%)	55 (100%)
	6 – 10	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)
	11 – 15	0	1 (100%)	1 (100%)
	16 à 20	0	2 (100%)	2 (100%)
Paludisme simple	0 – 5	73 (43,7%)	94 (56,3%)	167 (100%)
	6 – 10	15 (17,4%)	71 (82,6%)	86 (100%)
	11 – 15	8 (9,6%)	75 (90,4%)	83 (100%)
	16 à 20	5 (9,8%)	46 (90,2%)	51 (100%)
Total		151 (33,3%)	303 (66,7%)	454 (100%)

Quelque soit la forme clinique du paludisme les enfants de moins de 5 ans étaient les plus affectés par l'anémie.

Tableau XII: fréquence des formes cliniques du paludisme en fonction du type d'hémoglobine.

Type Hb	Paludisme grave	Paludisme simple	Total
AA	61 (16,3 %)	313 (83,7 %)	374 (100%)
C	3 (4,2 %)	68 (95,8 %)	71 (100 %)
S	3 (23,1 %)	10 (76,9 %)	13 (100%)

4,2 % des sujets porteurs de l'hémoglobine C ont développé le paludisme grave contre 16,3 % des sujets normaux AA ($Ki2 = 7,08$, $p= 0,007$; Odds Ratio =0,23 et intervalle de confiance[0,04-0,73]).

Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les malades drépanocytaires AS et les sujets ayant une hémoglobine normale AA quant à leur protection contre les formes graves du paludisme (p de Fisher =0,36).

Tableau XIII : relation entre le statut G6PD et les formes cliniques

Formes cliniques	Paludisme grave	Paludisme simple	Total
G6PDA-	5 (6,7%)	70 (93,3%)	75 (100%)
G6PDA+	62 (16,2%)	321 (83,8%)	383 (100%)
Total	67 (14,6%)	391 (85,4%)	458 (100%)

Le paludisme grave a été observé chez 6,7 % des sujets déficitaires en G6PD contre 16,2% des sujets normaux. Cette différence était statistiquement significative ($Ki2= 4,55$, $p= 0,03$; Odds Ratio = 0,37 avec comme intervalle de confiance [0,11- 0,96]).

Tableau XIV : distribution des formes cliniques du Paludisme en fonction du statut en G6PD et du sexe

formes cliniques	Sexe	G6PDA-	G6PDA+
Paludisme grave	Masculin	0	37
	Féminin	5	25
Paludisme simple	Masculin	28	166
	Féminin	42	155

Les 5 sujets déficitaires ayant développé le paludisme grave étaient tous du sexe féminin.

Tableau XV: moyenne de la parasitémie en fonction du statut en G6PD

Formes cliniques	G6PD	Moyenne de la parasitémie <i>Pf</i>
Paludisme grave	Déficitaire	647,30 ± 675,243 (n = 5)
	Normal	295,87 ± 364,675 (n = 62)
Paludisme simple	Déficitaire	22,24 ± 21,633 (n = 70)
	Normal	26,64 ± 26,478 (n = 321)

Il a été observé que la moyenne de la parasitémie en cas de paludisme grave était plus élevée chez les sujets déficitaires que chez les sujets normaux pour la G6PD $p < 10^{-6}$. Cette différence n'est pas observée en cas de paludisme simple.

Tableau XVI: association entre le déficit en G6PD et la densité parasitaire.

G6PD	Parasitémie ≤ 100000	Parasitémie >100000	total
G6PDA-	70 (93,3%)	5 (6,7%)	75 (100%)
G6PDA+	346 (90,3%)	37 (9,7%)	383 (100%)
Total	416 (90,8%)	42 (9,2%)	458 (100%)

La forte densité parasitaire (> 100000 Tf/μl) a été observée chez 6,7% de sujets déficitaires en G6PD contre 9,7% chez les sujets normaux. Cette différence n'était pas significative. (Chi2 = 0,36, p = 0,546).

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une étude multidisciplinaire visant à déterminer les facteurs génétiques de protection contre les formes graves de paludisme dans la population de Bandiagara.

Il teste l'hypothèse selon laquelle le déficit en G6PD est associé à une protection contre les formes graves et compliquées du paludisme.

Le dépistage moléculaire du déficit en G6PD érythrocytaire a été effectué grâce aux techniques de biologie moléculaire (PCR) déterminant ainsi le polymorphisme génétique de la G6PD. Notre étude s'est intéressée au type de déficit A-. Les échantillons ont été recueillis à partir des confettis réalisés à Bandiagara et les PCR ont été effectuées dans le laboratoire d'hématologie moléculaire de la FMPOS.

La détermination du type d'hémoglobine a été effectuée à Bandiagara par migration électrophorétique à pH alcalin. La mise au point de cette technique a été réalisée à Bamako dans le laboratoire de biologie médicale.

Cette étude avait enrôlé tous les sujets qui se sont présentés avec une symptomatologie clinique évocatrice de paludisme au CRMT de Bandiagara durant les saisons de transmission de 1997 et 1998 et pour lesquels un consentement éclairé écrit a été obtenu. Ce mode d'échantillonnage ne nous permettait pas de donner la fréquence globale du déficit en G6PD dans la population de Bandiagara.

L'étude avait inclus 458 sujets dont 391 cas de paludisme simple (85,3%) et 67 cas de paludisme grave (14,7%).

La tranche d'âge de 3 mois à 5 ans a été la plus représentée avec 48,9% ; chez les cas graves sa proportion a été de 82,1%. Ce résultat est comparable à ce qui est retrouvé de manière générale dans la littérature [21, 31, 35].

Les manifestations les plus fréquentes de paludisme grave et compliqué étaient le neuropaludisme (50,7%) suivi de l'hyperparasitémie (26,9%), l'anémie sévère (17,9%) et la détresse respiratoire (4,5%).

Le déficit en G6PD a été observé dans une proportion de 16,4% dans notre étude ; il a été observé chez 20,7 % des sujets de sexe féminin contre 12,1 % des sujets de sexe masculin. Traoré avait trouvé une prédominance du sexe masculin avec 13,7% dans les zones Malinkés [36], Duflo et *al* en 1975 dans une étude hospitalière menée à Bamako à HGT rapportaient la prédominance du sexe masculin avec 15,7% [10], Kaneko et *al* en 1998 ont rapporté une prédominance du sexe masculin à Vanuatu avec 7,4% [15]. Cette proportion élevée du déficit chez les sujets de sexe féminin dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que nous avons utilisé la technique de PCR qui détermine le trait déficitaire porté par le gène qui code pour la G6PD. Ce gène est porté par le chromosome X ; la femme ayant deux chromosomes X, est plus exposée au gène déficient mais la manifestation clinique de l'affection est beaucoup plus fréquente chez l'homme qui a un seul chromosome X. Pour la femme qui a deux chromosomes X, il faudrait que le gène déficient soit porté par les deux chromosomes X pour que l'activité enzymatique soit fortement réduite. Les auteurs précités avaient tous utilisé la méthode biochimique mesurant l'activité de l'enzyme dans le globule rouge.

Le paludisme grave a été observé chez 6,7% des sujets déficitaires en G6PD. Ce taux est inférieur à celui observé par Traoré entre 2002-2003 chez les Malinkés dans les villages de Kangaba et Kela soit 9,9% [36].

Dans notre étude la recherche d'une association entre le déficit en G6PD érythrocytaire et les formes cliniques de paludisme, nous a montré que le déficit en G6PD était associé à une réduction significative du risque de paludisme grave OR = 0,37 ($0,11 < OR < 0,90$). Cette protection a été observée indépendamment de l'existence d'une hémoglobinopathie ($p = 0,05$).

La protection que confère le déficit en G6PD contre le paludisme grave était manifestée seulement chez les hémizygotés masculins ($p = 0,01$), mais pas chez les hétérozygotés féminins ($p = 0,56$). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la femme ayant deux chromosomes X, ces cellules seraient constituées de deux populations distinctes (une déficiente et l'autre normale) l'effet de protection que pourrait conférer le déficit en G6PD contre le paludisme chez les femmes hétérozygotés dépendrait du degré du pourcentage de la population déficiente par rapport à la population normale pour la G6PD. Beaucoup d'études ont trouvé des associations variées entre le déficit en G6PD et les formes cliniques de paludisme. C'est ainsi que Bienzle et *al* trouvaient que l'hétérozygotie conférait un effet de protection contre le paludisme grave chez le sexe féminin des enfants Nigériens âgés de 1 à 6 ans [6]. Usanga et *al* rapportaient le phénomène de protection chez les femmes hétérozygotés [37]. Gilles et *al* dans une étude sur 100 enfants Nigériens âgés de 4 mois à 4 ans ont trouvé une réduction des fortes densités parasitaires à la fois chez le sexe masculin et féminin déficitaires en G6PD [11]. Allison et *al* ont rapporté dans une étude sur 532 enfants Tanzaniens âgés de 4 mois à 4 ans l'effet de protection chez les mâles et les femelles

déficientes en G6PD [2]. Kar et *al* dans une étude au nord de l'Inde ont rapporté le phénomène de protection chez les hétérozygotes femelles et les hémizygotés mâles [16]. Butler et *al* avaient trouvé dans une étude menée en Vietnam sur 277 soldats noir-américains un plus faible taux d'incidence du paludisme chez les hommes déficients comparativement aux hommes non déficients [7]. De grandes études cas-témoin réalisées en Afrique Occidentale ont prouvé que le variant G6PDA- était associé à une réduction significative du risque de paludisme grave pour les hétérozygotes femelles et les hémizygotés mâles [30]. Par contre d'autres études n'ont pas trouvé de relation entre le déficit en G6PD et l'évolution du paludisme grave [36, 20, 23].

L'effet de protection observé chez les sujets déficients pourrait s'expliquer par une phagocytose des érythrocytes infestés. En effet dans les érythrocytes normaux, le parasite utilise l'enzyme de l'hôte. L'existence d'un déficit en G6PD chez l'hôte rend l'érythrocyte, à ce stade précis de l'infestation, particulièrement susceptible à des lésions oxydatives, suivies d'opsonisation et de phagocytose. Cette tendance semble s'atténuer aux étapes ultérieures, l'hémozoïne abondante dans les formes mûres du parasite n'étant pas assimilable par les monocytes. La vulnérabilité des érythrocytes déficients, leur phagocytose quand ils contiennent des formes en anneaux s'avèrent bénéfiques, puisqu'elles diminueraient parasitémie et le nombre de parasites qui parviennent à maturité.

La fréquence de l'hémoglobine C était de 14,2% pour les sujets porteurs de AC et 1,3% pour les CC dans la population dans notre échantillon.

Elle était de 4,2% en cas de paludisme grave.

La recherche d'une association entre l'hémoglobine C et les formes cliniques nous a montré une protection conférée par l'hémoglobine C contre le paludisme grave OR = 0,22 [0,04 < OR < 0,72].

Ce résultat est similaire à celui mené en 2001 chez les Mossi du Burkina Faso par Modiano *et al*, qui ont trouvé une protection de l'hémoglobine C contre les formes graves de paludisme [25].

Dans notre échantillon la fréquence de l'anémie était 33,3%. Ce sont les enfants de moins de 5 ans qui étaient les plus fréquemment anémiés.

Nous n'avons pas observé une relation entre le déficit en G6PD et la survenue de l'anémie d'une part, chez les sujets souffrant de paludisme grave (p= 0,318) d'autre part, chez les sujets souffrant de paludisme simple (p= 0,711). Ceci dénote que le déficit en G6PD n'est pas un facteur anémiant dans la population étudiée. Mokenhaupt *et al* ont rapporté récemment au Ghana une réduction du risque d'anémie associée au paludisme chez les femmes multipares enceintes déficitaires en G6PD [24]

La moyenne géométrique de la densité parasitaire en cas de paludisme grave était plus élevée chez les sujets déficitaires en G6PD que chez les sujets normaux (p < 10⁻⁶).

Nous n'avons pas observé une relation entre la charge parasitaire et le déficit en G6PD chez les sujets ayant une parasitémie inférieure à 100000 Tf/mm³ de sang et une parasitémie supérieure à 100000Tf/mm³ de sang (p = 0,9).

Ces résultats autorisent à penser que la réplication intra érythrocytaire du *P falciparum* n'est pas affectée par l'existence d'un déficit en G6PD érythrocytaire.

VII- CONCLUSION

Notre étude a enrôlé 458 cas de paludisme dont 14,7% de forme grave ; 82,1% de ces formes graves étaient constitués d'enfants âgés de moins de 5 ans.

La fréquence du déficit en G6PD chez les sujets étudiés a été de 16,4%. Ce déficit était associé à environ 60% de réduction du risque de paludisme grave.

Cette protection que confère le déficit en G6PD contre le paludisme grave était observée seulement chez les hémizygotés masculins.

La densité parasitaire en cas de paludisme grave semble être plus élevée chez les sujets déficitaires que chez les sujets normaux ; ce qui nous permet de penser que pour développer la forme grave du paludisme le sujet déficitaire en G6PD doit avoir une forte parasitémie.

VIII-RECOMMANDATIONS

A la lumière de ce travail nous formulons les recommandations ci-après:

- La conduite d'une étude randomisée dans la population générale pour déterminer la fréquence globale du déficit en G6PD.
- Le développement des techniques pour la compréhension du mécanisme de protection conférée par le déficit en G6PD contre les formes de paludisme grave.

XI-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-AIDOO M, LALVANI A, GILBERT SC, TING HU J, DAUBERSIES P, HURT N, WHITTLE HC, DRUIHLE P, HILL AVS. Cytotoxic T-Lymphocyte Epitopes for HLA-B53 and other HLA Types in the Malaria Vaccine Candidate Liver-Stage Antigen 3. *Infection and Immunity* 2000 ; 68 : 227-232.

2-ALLISON AC and CLYDE DF Malaria in African children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Br. Med. J* (1961) 1. 1346-1349.

3-AUCAN C, TRAORE Y, TALL F, NACRO B,TRAORE-LEROUX T, FUMOUX F, RIHET P. High Immunoglobulin G2 (IgG2) and low IgG4 levels are associated with human resistance to *Plasmodium falciparum* malaria. *Infection and Immunity* 2000 ; 68 : 1252-1258.

4-BAI, J.K, JONES, TR, DANUDIRGO, E.W., ANNIS, B.A., BANGS, M.J., BASRI, H., PURNOMO and MASBAR, S. Age-dependent acquired protection against *Plasmodium falciparum* in people having two years to hyperendemic malaria. *American Journal of Tropical Medecine and Hygiene* (1991), 45, 65-76.

5-BEUTLER E Déficit en G6PD, pathologie moléculaire. *Hématologie* 1995; 5: 385-92.

6-BIENZLE U, GUGGENMOOS-HOLZMANN I, LUZZATTO L. Malaria and erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in West Africa. Am J Trop Med Hyg. 1979 Jul ; 28 (4) : 619-21

7-BUTLER T. G6PD deficiency and malaria in black Americans in Vietnam. Milit. Med (1973). 138 : 153-155.

8-CATHERINE BADENS, FRANCO MARTINEZ DI MONTEMUROS, ISABELLE THURET, GERARD MICHEL, JEAN FRANÇOIS MATTEI, MARIA-DOMENICA CAPPELLINI AND DANIELLE LENA-RUSSO. Molecular basis of haemoglobinopathies and G6PD deficiency in the Comorian population. The hematology Journal (2000) 1, 264-268.

9-CHEN EY, CHENG A, LEE A, KUANG W-J, HILLIER L, GREEN P, SCLESSINGER D, CICCODICOLA A, D'URSON M. Sequence of human glucose 6 phosphate dehydrogenase cloned in plasmids and a yeast artificial chromosome. Genomics (1991), 10: 792-800.

10-DUFLO B, DIALLO A, TOURE K, SOULA G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mali. Epidemiology and pathological aspects Hematology Journal 1975 May-Jun, 72(3): 258-64.

11-GILLES NH, HENDRICKSE RG, LINDER R, REDDY S and ALLAN N. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, sickling, and malaria in African children in southwestern Nigeria. Lancet (1967). 1 : 138-140.

12-GOLDBERG DE, SLATER AFG. The pathogenicity of hemoglobin degradation in malaria parasites. *Parasitology Today* (1992); 8: 280-283.

13-GUINET F, D DIALLO, D MINTA, A DICKO, M SISSOKO, M KEITA, T WELLEMS, O DOUMBO. A comparison of the incidence of severe malaria in Malian children with normal and C-trait hemoglobin profiles. *Acta Tropica* (1997). 68: 175-182.

14-HIRONO A, BEUTLER E. Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA for human Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* (1988) 85: 3951-3954.

15-KANEKO A, TALEO G, KALKOA M, YAVIONG J, REEVE PA, GANCZAKOWSKI M, SHIRAKAWA C, PALMER K, KOBAYAKAWA T, BJORKMAN A. Malaria epidemiology, glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and human settlement in the Vanuatu Archipelago. *Acta Trop.* 1998 Jul 30 ; 70 (3) : 285-302.

16-KAR S, SETH S, SETH PK. Prevalence of malaria in Ao Nagas and its association with G6PD and HbE. *Human Biology* (1992) 64 :187-197

17-KEATS B. Genetic mapping: X-chromosome. *Hum Genet* (1983) 64: 28.

18-KOKO J, DUFILLOT D, ZIMA-EBEYARD A.M, DUONG T.H, GAHOUMA D, KOMBILA M. aspects clinique et approche épidémiologique du paludisme de l'enfant á Libreville, Gabon.

Médecine d'Afrique noire :1999,46(1).

19-KREIER JP, HARCOURT BRACE JANOVICH. Morphology and biochemistry in "Malaria". Ed. Publishers(1980); 1:285-405.

20-KRUATRACHUEM, CHAROENLARP P, CHONGSPHAJAISIDHI T, AND HARINASUTA C. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria in Thailand. Lancet 1962 ; II : 1183-6

21-LISA A, ASTOLFI, DEGRONANI A, DE PASQUALE C, ZEIG G. Defferential fertility as mechanism maintaining balanced polymorphism in Sardina. Hum Biol (1994), 66: 683-698.

22-LUZZATTO L, MEHTA .A HUMAN ERYTHROCYTE GLUCOSE 6 PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY IN: SCRIVER CR, BAUDET AL, SLY WS, VALLE D (eds) the metabolic basis of inherited disease, 6th edn. Mc Graw-Hill, New York (1989). pp 2237-2265.

23-MARTIN SK. The malaria/G6PD hypothesis revited. Parasitology to day 1994 ; 10 : 251-2

24-MOCKENHAUPT FP, MANDELKOW J, TILL H, EHRHARDT S, EGGELTE TA, BIENZLE U. Reduced prevalence of plasmodium infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency. Trop Med Int Heath. 2003 Feb ; 8(2) : 118-24

25-MODIANO D, LUONI G, SIRIMA BS, et al. Haemoglobin C protects against clinical *Plasmodium falciparum* malaria. Nature. 2001 ; 414 :305-308

26-OPPENHEIM A, JURY CL, RUND D, VULLIAMY TJ and LUZZATTO L . G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. *Human Genetics* (1993) ; 91, 293-294.

27-PAI GS, SPRENKLE JA, DO TT, MARENA CE, MIGEON BR. Localisation of loci for hypoxanthine phosphoribosyltransferase and glucose 6 phosphate dehydrogenase and biochemical evidence of X-chromosome expression from studies of a human X-autosome translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* (1980) ; 77: 2810-2813.

28-PERSICO MG, VIGLIETTO G, MARTINO G, TONIOLO D, PAONESSA G, MOSCATELLI C, DONO R, VULLIAMY TJ, LUZZATTO L, D'URSO M Isolation of human cDNA clones: Primary structure of proteine and unusual 5 ' non-coding region. *Nucleic acids Res* (1986) ; 14: 2511.

29-RUWENDE C. AND COLL. Natural selection of hemi and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature*, 20 July 1995. Vol 376.

30-RUWENDE C, HILL A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol.* 1998 Jul, 76(8): 58-8.

31-SANOU I, TRAORE S ; MODIANO D , KAM K L , KABORE J , LAMIZANA L , SWADOGO S A , ET GUIGUEMDE T R. Formes cliniques du paludisme grave en milieu hospitalier pédiatrique de Ouagadougou.

Cahier santé 1997 ; 7 : 13-7

32-SARAH A AND COLL: Haplotype Diversity and Linkage Disequilibrium at Human G6PD: Recent Origin of alleles that Confer Malarial Resistance. Science, July 20, 2001, Vol.293, Issue 5529, 455-462.

33-SODIENDE O. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Balliers Clin Hematol, 1992, 5: 367-382.

34-SRIDEVI SUKUMAR, ROSHAN COLAH AND DIPIKA MOHANTY. G6PD gene mutation in India producing drug-induced haemolytic anaemia, British Journal of Haematology, 2002, 116, 671-672.

35-TCHOKOTEU PF, BITCHONG-EKONO C ; TIETCHE F, TAPKO JB, SAME EKOBO A, DOUALA-MOUTENG V, MOUKOUDI AMADOU ALI A ; JUIMO AG, MBEDE J et NKOULOU H. les formes graves de paludisme de l'enfant dans un service de pédiatrie générale à Yaoundé, Cameroun.

Manuscrit numero 2005. Sommaire du numero 3 de 1999. Parasitologie

36-TRAORE AWA. Déficit en G6PD érythrocytaire : fréquence, relation avec le paludisme dans une population âgée de 3 mois à 20 ans des villages de Kangaba et Kela région de Koulikoro (Mali). Thèse : Pharmacie : Bamako, 2003.-34 P

37-USANGA EA, LUZZATTO L. Adaptation of *Plasmodium falciparum* to G6PD deficiency host red cells by protection of parasite-encoded enzyme. 1985 Feb 28-Mar 6 ; 313 (6005) : 793-5.

38-WARELL DA AND COLL. Patophysiology of severe *falciparum* malaria man. Parasitology, 1987 ; 94 : S53-S76.

Nom : TRAORE

Prénom : Karim

Nationalité : Malienne

Date de soutenance :-----

Ville de soutenance : Bamako

Titre : Déficit en G6PD érythrocytaire et paludisme dans une population de 3 mois à 20 ans de la ville de Bandiagara (Mali).

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

Secteur d'intérêt : Hématologie, Parasitologie, Biologie moléculaire

Résumé

Nous avons conduit une étude cas – témoin non appariée selon le sexe et l'âge, visant à évaluer l'effet de protection du déficit en G6PD contre le paludisme grave à Bandiagara. Les cas étaient les enfants souffrants de paludisme grave et compliqué, les témoins étaient ceux souffrants de paludisme simple. Le recrutement a concerné des sujets âgés de 3 mois à 20 ans durant les saisons de transmission du paludisme de 1997 et 1998. Notre échantillon était composé essentiellement de Dogon.

Le déficit en G6PD a été recherché par la technique de PCR.

Nous avons enregistré 67 cas de paludisme grave dont 82,1% concernaient des sujets d'âge compris entre 3 mois et 5 ans et 391 cas de paludisme simple dont 43,2% étaient âgés de 3 mois à 5ans.

Les cas de paludisme grave étaient dominés par le neuro paludisme.

Parmi les sujets déficitaires en G6PD, 6,7% ont développé un paludisme grave. Ces cas étaient observés uniquement chez les femmes, aucun sujet masculin n'a développé de forme grave du paludisme.

Nous concluons que le déficit en G6PD protègerai que les sujets masculins contre le paludisme grave dans la population étudiée à Bandiagara à composition ethnique majoritairement Dogon.

Mots clés : Déficit en G6PD, Paludisme, Polymorphisme génétique, Facteur de risque, Ethnie.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

