

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple- Un But - Une Foi

**Université des Sciences des Techniques et des Technologies
de Bamako**



U.S.T.T-B

FACULTE DE PHARMACIE



Année universitaire : 2023 – 2024

N°...../

THESE

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

Présentée et soutenue publiquement le 30/07/2024

Devant le jury de la faculté de Pharmacie

Par M. Lassinè CAMARA

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

JURY

Président : M. Boubacar TRAORE, Professeur (FAPH)

Membres : M. Boubacar Ali TOURE, Assistant (FMOS)

M. Amatigue ZEGUIME, Pharmacien biologiste

Co-directeur : M. Charles ARAMA, Maitre-Assistant (FAPH)

Directeur : M. Kassoum KAYENTAO, Directeur de recherche (FAPH)

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

➤ **ADMINISTRATION**

Doyen : Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : Souleymane DAMA, Maître de conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

➤ **PROFESSEURS HONORAIRES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Yaya	COULIBALY	Législation
6	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
7	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
8	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
9	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
10	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
11	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
12	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
13	Alou A.	KEÏTA	Galénique
14	Ousmane	KOÏTA	Biologie-Moléculaire
15	Mamadou	KONE	Physiologie
16	Bréhima	KOUMARE	Bactériologie
17	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
18	Saïbou	MAÏCA	Législation
19	Mahamadou	TRAORE	Génétique
20	Sékou Fantamadv	TRAORE	Zoologie

➤ **PROFESSFURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
4	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Moussa	SANOOGO	Gestion pharmaceutique
6	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

➤ **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie-Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
9	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Bio-statistique
10	Ousmane	TOURE	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Bio-statistique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
6	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
8	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne
9	Seydina A. S.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
10	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
11	Ibrahima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie
12	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
13	Fanta	SANGHO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
14	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
5	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOÏTA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
8	Birama Apho	LY	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Cheick Amadou	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
2	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
3	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
4	Bakary	FOFANA	Attaché de Recherche	Recherche clinique
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
6	Falaye	KEITA	Attaché de Recherche	Santé Publique/Santé Environn.
7	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Recherche	Biologie appliquée
9	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
10	Aliou	TRAORE	Attaché de Recherche	Sciences biologiques appliquées
11	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

➤ DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	H AidARA	Maitre de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maitre-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maitre-Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maitre-Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGOLA	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
7	Aminata Tiéba	TRAORE	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
6	Aichata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORÉ	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Mohamed dit Sarmove	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

➤ DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
----	---------	-----	-------	------------

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoit Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maitre de Conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de Conférences	Bromatologie Chef de DER

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maitre-Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maitre-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalave Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
6	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
7	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
8	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

➤ DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
----	---------	-----	-------	------------

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIAUTE
1	Lassana	DOUMBIA	Maitre de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maitre de Conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOUYE	Maitre de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maitre-Assistant	Botanique-Biol. Végét Chef de DER
2	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maitre-Assistant	Biologie végétale
3	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Mahamadou	KONE	Droit et éthique
7	Modibo	SANGARE	Anglais

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

8	Satigui	SIDIBÉ	Pharmacie vétérinaire
9	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
10	Fana	TANGARA	Mathématiques
11	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
12	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
13	Boubacar	ZOUBEÏROU	Physique

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A Allahou

Au nom de Dieu, le tout miséricordieux, le très miséricordieux ! Plein de grâce sur ton bien-aimé, le sceau des prophètes, Mohammad (PSL) ! Merci de m'avoir donné assez de courage et de détermination pour achever ce travail. Guide-moi sur le droit chemin, toi qui es le meilleur guide !

A mon très cher papa Kalifa CAMARA

Cher père, quand l'émotion est de trop, les mots ne sauraient mieux étaler ce que l'on ressent. Je ne peux te remercier assez pour ce que tu as fait pour moi et pour toute la famille. Sois fier de ce jour comme tu as toujours été fier de ton fils. Je me vois en ton image, et j'en suis fier. Merci pour les bénédictions, l'éducation donnée, les sacrifices consentis. Que le tout puissant t'accorde longue vie et une santé de fer pour pouvoir goûter aux fruits de tes durs labeurs !

A ma très chère maman Kadia KANTE

Chère mère, tu nous as toujours transmis ces valeurs d'un enfant bien respectueux, discipliné, bref bien éduqué. Malgré les multiples difficultés, tu as fait de nous ta priorité comme toute bonne maman. Source de ma vie, je ne saurais jamais te rendre assez ce que tu as fait. Je prie le bon Dieu de te garder aussi longtemps parmi nous.

A mon tonton Zoumana CAMARA et son épouse Maimouna YALCOUYE

Vous avez toujours respecté et avez cru en ma modeste personne. Votre soutien et votre accompagnement m'ont toujours été d'un apport crucial. Merci pour les bénédictions !

Qu'Allah vous bénisse !

A mes Frères et sœurs : Issouf, les jumeaux Alhassane et Alhousseini, les deux Madou, Moussa, Abdoulaye, Mme KEITA Nantenin, Noumoutenin, Madina ; merci pour tous vos soutiens. Votre accompagnement, votre encouragement et votre espoir porté en ma personne m'ont été d'un profond appui et d'une source de motivation durant ces longues études. Vous êtes si jeunes et si innocents. Puisse Allah vous garder assez longtemps à mes côtés.

A ma belle-sœur Mme Coulibaly Nansa CAMARA, **mon beau-frère** Aboubacar KEITA ; recevez ici ma profonde gratitude.

A mes tantes Nankan et M'Bala CAMARA

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

Vous m'avez vu grandir et m'avez inculqué des valeurs morales inestimables.

Merci pour vos soutiens et bénédictions !

A mes cousins et cousines TRAORE : Boubacar et ses épouses, Sékou et son épouse Madiè DIARRA, Amadou Gagni, Ibrahim Kaba, Mariama, Aissata, Coumba ; recevez ma profonde gratitude. Que le tout puissant vous récompense !

A mes cousines Keita : Dogomani, Batoma, Kandia, mon cousin Habib MBENGUE et son épouse et mon tonton Mamadou MBENGUE ; merci pour tout !

A mon cousin Abass CAMARA et ma cousine Sira CAMARA ; merci pour tout !

Aux amis de la famille, merci pour vos encouragements ! Qu'Allah vous donne longue vie !

A mon maître Imam Aboubacar DIARRA et toute sa famille ; je ne saurais vous remercier assez pour ce que vous avez fait pour moi. Merci des conseils, de l'encouragement, des connaissances transmises. Un homme au grand cœur, vous restez pour moi un modèle.

Aux Docteurs Charles ARAMA et Amatigué ZEGUIME, Merci pour la confiance accordée et l'opportunité de travailler avec des personnes pleines d'humanisme comme vous.

A toute l'équipe du CAP-Lab : Dr Meripen Agnès GUINDO, Dr Adama OUATTARA, Souleymane TRAORE, Ahmadou M'BARAKOU, M'Bouyé DOUCOURE, Oumar DIAKITE, Moussa TRAORE, Baba DJIGUIBA, Ali TOGORA, Bourama SAMAKE, Dr Sidiki PEROU, Sintry SANOGO, Drissa DEMBELE, Bakary A DAOU, Lassana TRAORE, Korotoumou GOITA, Lassana K TRAORE ; à vos côtés je me suis senti en famille. Ce travail ne pourrait voir le jour sans vos multiples efforts. Merci pour vos soutiens moraux et financiers.

A Dr Drissa KONATE ; merci beaucoup pour votre disponibilité et vos soutiens !

A Mr Makan CAMARA et Mr Papa M N'DIAYE ; merci pour vos soutiens !

Aux pharmaciens : Dr Karim BENGALY, Dr Amadingué dit Ali DOLO, Dr Sadatou BOUARE et à Mr Moussa Bamba Kanouté ; mes sincères remerciements.

A la coordinatrice Dr Aissata ONGOIBA ; merci à vous !

A toute l'équipe de la clinique : Dr Adama DJIGUIBA, Dr Hamadi TRAORE, Diakaridja DIAKITE, Mamadou KONATE, Dr Mohamed KEITA, Dr Aboubacar André Pascal SOMBORO, Dr Mahamadou SYLLA, Dr Youssouf DEMBELE, Dr Djélika DIARRA, Dr

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

Massan COULIBALY ; **Aux internes** : Oumou MAIGA, Boureima TEME, Aboubacar Sidiki DAOU, Amadou KONE ; chers aînés et cadets, recevez ici toute ma reconnaissance. Merci à vous pour l'accueil et le vivre ensemble agréable pendant ce séjour.

A tout le personnel de Data management : Siriman TRAORE, Balla FOFANA, Cheick KONATE ; recevez ma profonde gratitude !

A nos guides : Mamadou DIARRA, Mamadou KONARE, Bourama KONARE, Bakary KONARE, Famoussa Doumbia, Sadio COULIBALY, Yacouba DIARRA, Assé DIARRA ; merci à vous !

A Dr Moussa NIANGALY et toute son équipe : Dr Jacob DARA, Hamadoun GUINDO, Dr Saidou KODIO, Dr Issiaka SANGARE.

A nos cuisinières : Bintou KASSOGUE, Kôtinè COULIBALY et Ina DICKO ; je vous dis merci.

Aux chauffeurs, gardiens, manœuvres et tous les collaborateurs du MRTC ; merci à vous !

A mes aînés Ousmane Abel POUDIOUGO, Bakary TRAORE ; merci à vous !

A mon ami Mr Salif YIRAMPO, merci beaucoup !

A tous mes camarades de la 13ème promotion ; que le tout puissant fortifie le lien sacré qui nous unisse ! Bonne chance à tout un chacun !

A mes amis Amadou KOROKOSSE, Salimata Alou TOURE OUEDRAOGO ; merci pour l'amitié et la confiance !

A tous mes amis ; merci à vous !

Au DTC du CSCom de Kalifabougou Ibrahim KONATE et à toute son équipe. Merci !

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury ;

PROFESSEUR Boubacar TRAORE ;

- **Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie ;**
- **Chef de l'unité du laboratoire immunogénétique (LIG) du centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) ;**
- **Directeur Scientifique ICER / Mali ;**
- **Enseignant-Chercheur ;**
- **Membre fondateur de la SOPAMYM et de la SOMI ;**

Cher maître,

Vous nous avez fait honneur en acceptant de présider le jury de ce travail malgré vos multiples responsabilités. Votre rigueur scientifique, votre dévouement et votre humanisme font de vous un modèle pour nous la jeune génération.

Recevez cher maître, l'expression de notre plus grand respect et de reconnaissance.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

A notre maitre et juge ;

Dr Boubacar Ali TOURE

- **Médecin hématologiste**
- **Attestation de formation spécialisée en hématologie clinique de l'Université Claude Bernard Lyon 2**
- **DU de drépanocytose de l'Université Paris Descartes**
- **Assistant en hématologie clinique à la FMOS**
- **Responsable de l'unité consultation hospitalisation du CRLD**
- **Membre de GRAD6 (Groupe des Référents Médicaux Ouest Africains et Malgache de lutte contre la Drépanocytose)**
- **Membre du groupe des experts pour l'élaboration d'un guide africain de prise en charge de la Drépanocytose**
- **Membre de la SoMaHO (Société Malienne d'hématologie et d'oncologie)**
- **Membre de la SAFHEMA (Société Africaine Francophone d'hématologie)**
- **Membre de la SFH (Société Française d'Hématologie)**

Cher maitre,

Nous avons été particulièrement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre disponibilité, votre abord facile, et votre engagement n'a d'égal que votre estime pour la science et le travail bien fait. Cher maitre, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

A notre maître et juge ;

Dr Amatigué ZEGUIME

- **PharmD, Master en mycologie**
- **Lab-Manager au laboratoire clinique (CAP-Lab) du MRTC**
- **DES Biologie clinique en cours**
- **MARCAD-Plus PhD Fellow**

Cher Maître,

C'est pour nous un immense plaisir de vous avoir parmi les membres de ce jury. Nous vous remercions de ce grand honneur que vous nous faites. Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec notre plus grande gratitude.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

A notre maitre, co-directeur de thèse ;

Dr Charles ARAMA

- Docteur en Pharmacie
- PhD en Immunologie
- Maitre-Assistant en Immunologie à la FAPH

Cher maitre,

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de participer à l'élaboration de ce document.

Votre simplicité, votre humilité et votre patience font de vous un homme de vertu et un grand meneur d'hommes. Veuillez croire, cher maitre en notre plus grand estime et toute notre reconnaissance. Qu'Allah vous accorde plein succès dans vos différentes entreprises !

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

A notre maitre et directeur de thèse ;

PROFESSEUR Kassoum KAYENTAO ;

- **MD, MPH, PhD**
- **Directeur de recherche en Biostatistique/Santé publique ;**
- **Responsable adjoint de l'unité Paludisme et grossesse ;**
- **Directeur Scientifique adjoint LIG/ICER ;**
- **Enseignant-Chercheur.**

Cher maitre,

Nous vous remercions de nous avoir accepté pour apprendre à vos côtés. Cela témoigne de l'importance que vous accordez à la formation et l'excellence. Nous retenons de vous un homme aux qualités humaines inestimables et un maitre exemplaire.

Puisse Allah vous donner longue vie !

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

SIGLES ET ABREVIATIONS :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGC : Absolute Granulocyte Count (nombre absolu de granulocytes)

ALAT : Alanine Aminotransférase

AMA : Antigen Membrane Apical (Antigène de la membrane apicale)

ARNm : Acide ribonucléique messenger

CD : Cluster of Differentiation (Clone de Différenciation)

CLHP : Chromatographie en phase Liquide de Haute Performance

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CQ : Contrôle de Qualité

Cr : Créatinine sérique

CSCOM : Centre de Santé Communautaire

CSP : Circum Sporozoite Protein (Protéine de Surface de Sporozoïte)

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

DEAP : Département d'Epidémiologiques des Affections Parasitaires

DDT : Dichloro Diphenyl Trichloroéthane

EDTA : Ethyle Diamine Tétra Acétique

ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (Dosage immuno-enzymatique)

ET: Ecart-Type

FDA: Food and Drug Administration (Administration Américaine des Denrées Alimentaires et des Médicaments)

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

G6PD : Glycose-6-Phosphate Déshydrogénase

Gf : Gamétocyte *falciparum*

GR : Globule Rouge

Hb : Hémoglobine

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

ID : Identification

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IOP : Insuffisance Ovarienne Prématuration

IP : Indice Plasmodique

IS : Indice Splénique

L : Litre

mEq : Milliéquivalent

mm : Millimètre

mmol : milli mole

MRTC: Malaria Research and Training Center (Centre de recherche et de formation sur le paludisme)

MSP : Mérozoïte Surface Protein (Protéine de surface de mérozoïte)

NIAID: National Institute of Allergy and Infection Disease (Institut National des Allergies et des Maladies Infectieuses)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction (Reaction en chaine par polymérase)

Pf : *Plasmodium falciparum*

Pg : Pictogramme

PH : Potentiel d'Hydrogène

RTS, S : Fusion protéique entre l'antigène circum sporozoite protein du *Plasmodium falciparum*, Antigène de surface de virus de l'hépatite B (HbsAg)

SOP : Standard Operating Procedure (Procédures Standard Opératoires ou normalisées)

SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

TIE : Taux d'Inoculation Entomologique

TNF : facteur de nécrose tumorale

UI : Unité Internationale

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

μmol : Micromole

USTTB : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

VH : Virus de l'Hépatite

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLE DES MATIERES

SIGLES ET ABREVIATIONS :	16
1. INTRODUCTION.....	23
2. OBJECTIFS	26
2.1. Objectif général.....	26
2.2. Objectifs spécifiques.....	26
3. GENERALITES	27
3.1. L'hémoglobine.....	27
3.2. Les différents variants d'hémoglobine.....	29
3.3. Techniques d'identification des variants d'hémoglobine	34
3.4. Paludisme.....	35
3.5. Protection antipaludique conférée par les hémoglobinopathies.....	41
3.6. Des défenses pour l'hôte : l'immunité anti palustre.	42
3.7. Vaccination antipalustre.....	43
4. METHODOLOGIE	48
4.1. Site d'étude	48
4.2. Période d'étude	49
4.3. Population d'étude	49
4.4. Type d'étude	49
4.5. Critères d'inclusion.....	49
4.6. Critères de non-inclusion	50
4.7. Déroulement et procédures de l'étude	51
4.8. Considération éthique	51
4.9. Techniques de Laboratoire.....	51
4.10. Collecte, Traitement et Analyses des données :.....	52
5. RESULTATS	54

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

5.1. Résultats descriptifs	54
5.2. Résultats analytiques.....	57
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	60
7. CONCLUSION	63
8. RECOMMANDATIONS	64
9. REFERENCES :.....	65
10. ANNEXE	73

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition de la population selon la tranche d'âge.....	54
Tableau II: Répartition de la population selon la résidence	55
Tableau III : Fréquence des variants d'hémoglobines dans la population d'étude	56
Tableau IV: Incidence globale de l'infection palustre selon le bras d'intervention.....	56
Tableau V : Incidence globale de l'infection palustre selon le variant d'hémoglobine.....	57
Tableau VI : Répartition des variants d'hémoglobine selon le sexe.....	57
Tableau VII : Répartition des variants d'hémoglobine par bras d'intervention.....	58
Tableau VIII : Incidence selon le génotype et par bras d'intervention	58
Tableau IX: Régression de Cox avec l'infection palustre à l'enroulement	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de l'hémoglobine : tétramère constitué de quatre chaînes de globine identiques deux à deux et de quatre molécules d'hème renfermant chacune un atome de fer [15].	28
Figure 2 : Molécule de l'hème (source : http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Heme.svg#file)	28
Figure 3 : Production des différentes globines chez l'homme dans les semaines précédant et suivant la naissance [16].	30
Figure 4. Frottis sanguin d'un cas d'hémoglobinose C homozygote avec nombreuses hématies cibles et microsphérocytes [23].	32
Figure 5 : Hématies falciformes (ou drépanocytes) au microscope électronique à balayage (à gauche) et au microscope optique sur frottis sanguin (à droite) [28].	34
Figure 6: Strates épidémiologiques selon le nombre de mois de transmission.	39
Figure 7 : Différents types de vaccins antipaludiques et leurs cibles. (Source : Nat. Med2000 page 6)	46
Figure 8 : carte de l'aire sanitaire de Kalifabougou	48
Figure 9 : Répartition de la population d'étude selon le sexe	54
Figure 10 : Répartition de la population selon l'ethnie	55

1. INTRODUCTION

L'hémoglobine est la principale protéine des globules rouges assurant le transport de l'oxygène (O₂) du poumon vers les tissus et le retour du gaz carbonique (CO₂) des tissus vers le poumon[1]. Elle est synthétisée dans la moelle osseuse par les érythroblastes, précurseurs des globules rouges (hématies), à raison de 6 à 8 g par jour [2].

Plusieurs maladies, dites hémoglobinopathies, sont caractérisées par une anomalie de la synthèse de l'hémoglobine, consistant soit en une production insuffisante, soit en un défaut de structure de la molécule synthétisée. L'hémoglobine peut, par ailleurs, être atteinte d'un changement accidentel (acquis) de structure diminuant ses capacités à transporter l'oxygène [2].

Les mutations sur les gènes de l'hémoglobine peuvent conduire à des variants d'hémoglobine. La plupart de ces variants sont fonctionnels et sans effet sur la santé. Certaines mutations de l'hémoglobine, en revanche, sont susceptibles de provoquer des maladies génétiques appelées hémoglobinopathies. La mieux connue de ces affections est la drépanocytose, qui a été la première maladie humaine dont le mécanisme a été élucidé au niveau moléculaire. Les thalassémies forment un autre groupe d'hémoglobinopathies impliquant une altération de la régulation des gènes des globines constituant l'hémoglobine. Toutes ces maladies ont pour conséquence une anémie [2].

Une mutation de l'un des gènes codant pour les chaînes de globine peut aboutir à une hémoglobinopathie, correspondant soit à une anomalie qualitative ou quantitative de l'hémoglobine. Les anomalies qualitatives de l'hémoglobine, ou hémoglobinoses, sont liées à la production des variants de l'hémoglobine constituée d'une chaîne de globine anormale, les plus fréquentes étant les hémoglobines Glu6Val (HbS), Glu6Lys (HbC) et Glu26Lys (HbE). Les anomalies quantitatives, appelées thalassémies, correspondent à un déficit partiel ou complet de la synthèse de globine, sans altération de la protéine [3].

En Afrique sub-Saharienne 10-30% de la population porte le gène de l'HbS et la même proportion serait porteuse de HbC [4].

Au Mali les taux de prévalence pour les hémoglobinoses S et C variaient respectivement selon les régions entre 1,2 - 20 %, et 0 - 18 % [4].

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle provoquée par des parasites transmis à l'homme par des piqûres de moustiques femelles du genre *Anopheles* infectés. Le paludisme est évitable et guérissable. Il existe de très nombreuses espèces de Plasmodium (plus de 140),

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

touchant diverses espèces animales mais seulement six de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine : *plasmodium falciparum*, *plasmodium vivax*, *plasmodium ovale curtisi*, *plasmodium ovale wallikeri*, *plasmodium malariae*, *plasmodium knowlesi*. [5]

Selon le dernier Rapport sur le paludisme dans le monde, on comptait 249 millions de cas de paludisme en 2022 contre 244 millions en 2021. Le nombre estimé de décès imputables au paludisme s'est élevé à 608 000 en 2022 contre 610 000 en 2021. La Région africaine de l'OMS continue de supporter une part importante et disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2022, environ 94 % des cas de paludisme et 95 % des décès dus à la maladie ont été enregistrés dans cette Région. Les enfants de moins de cinq ans représentaient 78 % environ des décès dus au paludisme dans la Région [6].

Au Mali, le paludisme constitue le premier motif de consultation dans les centres de santé avec 34%, selon le Système Local d'Information Sanitaire (SLIS 2021). Il a aussi été enregistré 3 204 275 de cas confirmés de paludisme dont 2 156 330 cas simples et 1 047 945 cas graves pour 1 480 décès à déplorer [7].

La coïncidence, en Afrique, des zones de paludisme sévère et de celles où la mutation drépanocytaire est endémique est connue depuis longtemps. Elle avait été décrite par Lehmann dès ses premières études épidémiologiques [8]. Le rôle sélectif du *Plasmodium* a été évoqué, procurant un avantage de survie aux hétérozygotes AS alors que les malades SS mouraient le plus souvent de façon prématurée. Ce phénomène de polymorphisme équilibré (*balanced polymorphism*) a été formalisé par Allison en 1964 [9]. Des observations ultérieures ont montré une sélection analogue pour d'autres hémoglobinopathies, hémoglobines C ou E, α - ou β -thalassémies, des enzymopathies et des mutations des protéines du squelette [8].

En Afrique subsaharienne, particulièrement dans les zones rurales pendant la saison de transmission de paludisme (l'hivernage), chaque enfant est susceptible de faire un épisode de paludisme [10]. Cependant, il a été observé que certains sujets font une résistance au paludisme (surtout aux formes graves) allant de la protection contre la mortalité palustre à l'absence d'infection par le *Plasmodium*. Cet état de résistance est essentiellement constitutif, lié à certains caractères génétiques. L'identification de ces caractères et les différents mécanismes par lesquels ils protègent contre le paludisme permettront sans doute d'améliorer la lutte contre le paludisme.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

Notre étude s'inscrit dans ce cadre, pour apporter des évidences statistiques complémentaires afin de contribuer à la consolidation de cette thèse ci-dessus et ouvrir d'autres perspectives.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Évaluer la relation entre les variants d'hémoglobine et l'infection palustre chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence des variants d'hémoglobine dans la population d'étude ;
- Déterminer l'incidence du paludisme dans la population d'étude ;
- Déterminer l'incidence de l'infection palustre selon le variant d'hémoglobine et selon le bras d'intervention ;
- Etablir une relation entre les variants d'hémoglobines, le bras d'intervention et la survenue de l'infection palustre.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

3. GENERALITES

3.1.L'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est la protéine des globules rouges qui sert au transport de l'oxygène dans les tissus et qui donne la couleur rouge du sang. Elle est synthétisée dans la moelle osseuse par les érythroblastes (les précurseurs des globules rouges) à raison de 6 à 8 g par jour[11].

La teneur normale en hémoglobine est de 13 à 18 g pour 100 ml de sang chez l'homme et de 12 à 16 g pour 100 ml chez la femme. Ce taux est variable selon les individus et les conditions de vie. Les personnes vivant en altitude ont généralement des taux d'hémoglobine plus élevés, alors que l'hémoglobine tend à être plus basse chez les hommes âgés, les enfants et pendant la grossesse [11].

Un déficit en hémoglobine et en globules rouges (anémie) se manifeste par de la faiblesse ou de la fatigue, un manque d'énergie, des évanouissements, de la pâleur et un souffle court[12]. À l'opposé, un excès d'hémoglobine et de globules rouges (polyglobulie) peut se manifester par des troubles de vision, des étourdissements, des maux de tête[13].

3.1.1. Structure

Chez l'humain, l'hémoglobine est une protéine hétéro-tétramerique formée de chaînes peptidiques identiques deux à deux. Chacune des quatre chaînes est associée à un groupe prosthétique appelé hème et constitué d'un cation de fer complexé avec une porphyrine. L'hémoglobine est donc une hémoprotéine. Chez la plupart des vertébrés, la molécule d'hémoglobine est un assemblage de quatre sous-unités globulaires selon un arrangement grossièrement tétraédrique. Ces sous-unités sont maintenues ensemble par des liaisons hydrogène, par des liaisons ioniques et par effet hydrophobe. Chez l'Homme adulte, le type d'hémoglobine le plus courant est l'hémoglobine A, constituée de deux sous-unités α et deux sous-unités β , formées chacune de 141 et 146 résidus d'acides aminés respectivement. Cette structure est symbolisée par $\alpha_2\beta_2$. Ces sous-unités sont structurellement très semblables et ont sensiblement la même taille. Chacune a une masse moléculaire d'environ 16 kDa, soit 64 kDa ($64\,458\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) pour la protéine complète [14].

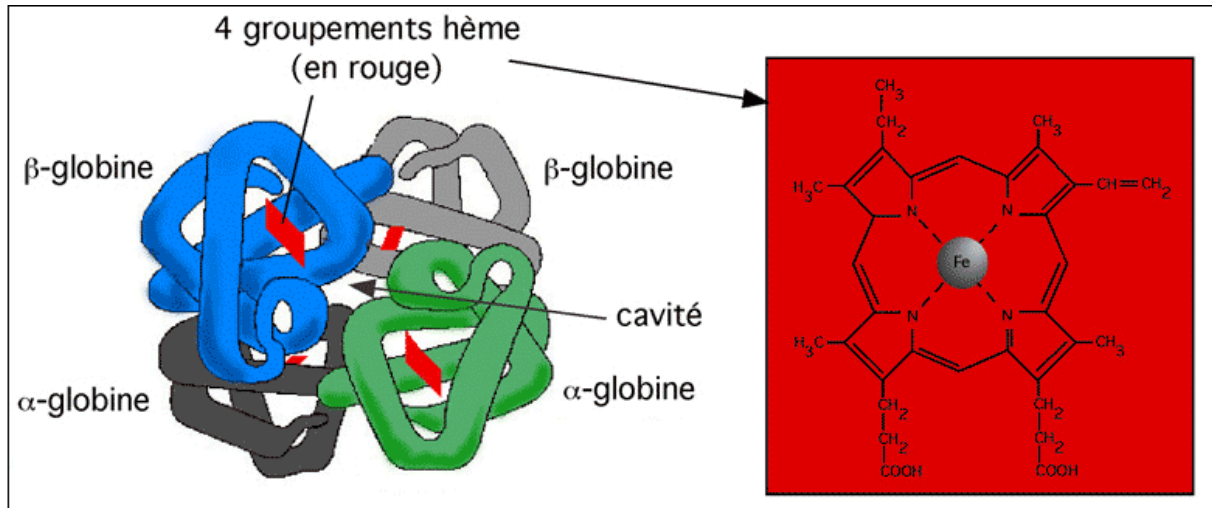


Figure 1 : Structure de l'hémoglobine : tétramère constitué de quatre chaînes de globine identiques deux à deux et de quatre molécules d'hème renfermant chacune un atome de fer [15].

L'hème est constitué d'un cation de fer(II) coordonné à quatre atomes d'azote d'une porphyrine, un tétrapyrrole dont la molécule est plane.

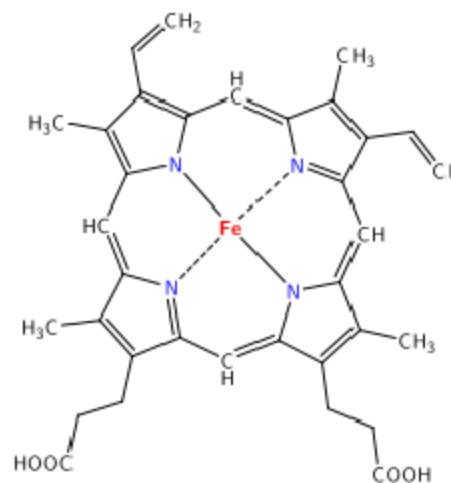


Figure 2 : Molécule de l'hème (source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Heme.svg#file>)

3.1.2. Synthèse

L'hème est issu d'une suite de réactions qui commencent dans les mitochondries et se poursuivent dans le cytosol d'érythrocytes immatures, tandis que l'apoprotéine est produite au niveau de ribosomes du cytosol. La production d'hémoglobine se produit aux premiers stades de l'érythropoïèse, depuis le stade proérythroblaste jusqu'au stade réticulocyte dans la moelle

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

osseuse. La biosynthèse de l'apoprotéine se poursuit cependant après la perte du noyau car il subsiste de l'ARN messager dans la cellule, qui peut être traduit par les ribosomes du cytosol jusqu'à la mise en fonction de l'érythrocyte dans l'appareil cardiovasculaire [16].

3.1.3. Fonction

L'hémoglobine libère l'oxygène dans les tissus afin d'y permettre la respiration cellulaire aérobie, laquelle, à travers le métabolisme, fournit l'énergie des processus biologiques essentiels à la vie.

Elle assure notamment le transport d'une partie du dioxyde de carbone CO_2 produit par la respiration cellulaire, et transporte également du monoxyde d'azote NO , qui joue un rôle significatif dans la signalisation cellulaire de certains processus physiologiques [17].

La majeure partie de l'hémoglobine se trouve dans les globules rouges, eux-mêmes produits par la moelle osseuse. Cependant, toute l'hémoglobine n'est pas concentrée dans les globules rouges. On en trouve ainsi par exemple dans les neurones dopaminergiques du groupe A9 de la substantia nigra, dans les macrophages, dans les cellules alvéolaires et, au niveau des reins, dans les cellules du mésangium. Dans ces tissus, l'hémoglobine joue un rôle d'antioxydant et de régulateur du métabolisme du fer [18].

3.2. Les différents variants d'hémoglobine

3.2.1. Les hémoglobines normales

L'hémoglobine embryonnaire symbolisée par Hb_ϵ , est constituée des variantes Gower-1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$), Portland-1 ($\zeta_2\gamma_2$), Portland-2 ($\zeta_2\beta_2$) [19]. L'hémoglobine fœtale HbF de formule $\alpha_2\gamma_2$, remplace l'hémoglobine embryonnaire après 10 à 12 semaines de développement ; elle demeure cependant présente à l'état de traces chez l'adulte [20].

Chez l'adulte, la principale variante d'hémoglobine est l'hémoglobine A, ou HbA de formule $\alpha_2\beta_2$, et l'hémoglobine A2 ou HbA_2 de formule $\alpha_2\delta_2$ [19].

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

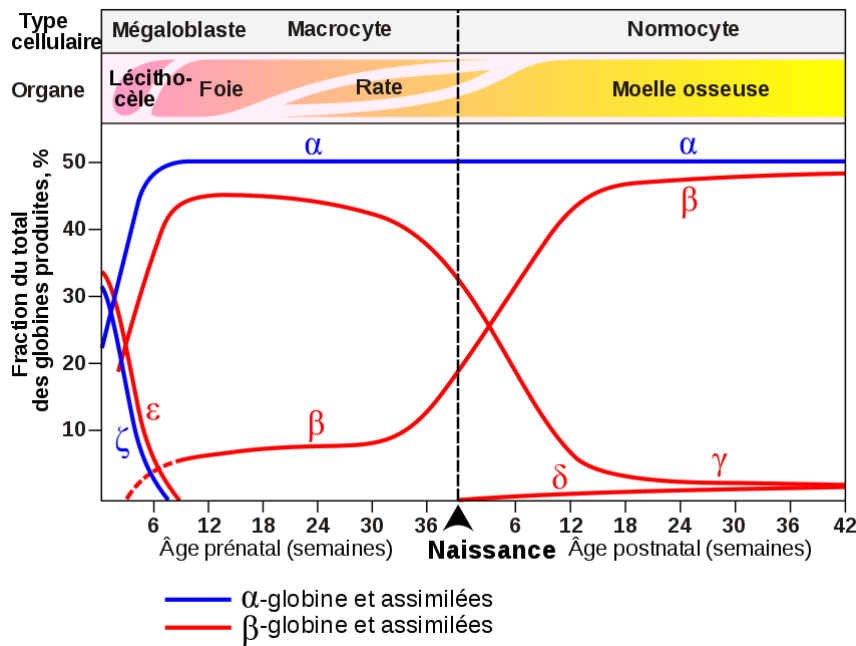


Figure 3 : Production des différentes globines chez l'homme dans les semaines précédant et suivant la naissance [16].

3.2.2. Les hémoglobinopathies

Les hémoglobines anormales sont responsables de maladies dont la cause est génétique et l'interprétation moléculaire, ce qui a permis à L. Pauling de parler de « maladie moléculaire ». Les anomalies observées sont de deux types : quantitatives et qualitatives[21].

3.2.2.1. Les anomalies quantitatives

Les β-thalassémies

Cette maladie est due à l'absence ou à l'insuffisance de la synthèse d'un des types de chaînes de l'hémoglobine. On parle de β-thalassémie quand la synthèse de la chaîne β est affectée, d'α-thalassémie, quand celle de la chaîne α est affectée. Ces troubles ont été étudiés grâce aux méthodes de la génétique moléculaire, révélant l'absence de synthèse d'ARN normal : arrêt prématuré (codon stop intempestif) de la synthèse de la chaîne, délétions totales ou partielles du gène, anomalies dans l'excision-épissage, etc. Elles sont très fréquentes et sont dues :

- soit à l'absence complète ou presque complète de synthèse de la chaîne β (β⁰-thalassémie ou thalassémie majeure) ; les troubles apparaissent dans la première année de la vie et la maladie est rapidement mortelle ; l'électrophorèse montre l'absence de Hb A1, la présence de HbF, un taux élevé de Hb A2[21].
- soit à la synthèse partielle de chaîne β (β⁺-thalassémie ou thalassémie mineure). Les troubles dans ce cas sont bénins ; on retrouve un taux élevé de Hb A2 et la persistance de Hb

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

F. Les taux sont variables d'une famille à l'autre, ce qui rend très hétérogène le tableau clinique, hématologique et biochimique.

Les α -thalassémies

Il peut s'agir soit du cas homozygote avec absence totale de synthèse de la chaîne α (α^0 -thalassémie), mortel au cours de l'évolution in utero ; soit du cas hétérozygote avec déficit partiel de la chaîne α (α^+ -thalassémie), assez bien toléré, car le gène normal assure une compensation. Dans ce dernier cas, on trouve un excès de chaînes β et γ par rapport à α . Cela se traduit par la présence, à côté des hémoglobines A1, A2 et F (synthétisées à faible taux), de formes anormales dues à l'association des chaînes normales β et γ en excès : Hb H (ou β_4) et Barts (ou γ_4)[21].

3.2.2.2. Les anomalies qualitatives

La plupart des anomalies de structure sont dues au remplacement par mutation d'un acide aminé par un autre sur une chaîne de globine. Dans la majorité des cas, une mutation ponctuelle dans la région codante de la chaîne de globine conduit à l'expression d'un variant. La majorité de variants structuraux est latente. Mais il y a certains qui ont un retentissement clinique et biologique, provoquant ainsi des phénomènes pathologiques plus ou moins graves. Ces anomalies peuvent aboutir à une modification de la charge de la molécule, ce qui entraîne une modification de la solubilité de l'hémoglobine et / ou à un changement des mobilités électrophorétiques [22].

Les principales mutations de l'hémoglobine sont :

L'hémoglobine C, de formule $\alpha_2\beta_C\gamma_2$, qui correspond à une substitution E6K, remplacement du résidu de glutamate en position 6 par un résidu de lysine. Le premier possède une chaîne latérale courte et chargée négativement, tandis que le second possède une chaîne latérale longue chargée positivement, ce qui affecte la plasticité générale des érythrocytes. Les hétérozygotes comptent de 28 % à 44 % d'hémoglobine C, ce qui demeure asymptomatique, tandis que les homozygotes comptent 100 % d'hémoglobine C, ce qui provoque une légère anémie hémolytique [16].

Ils présentent le plus souvent des manifestations bénignes (crises douloureuses, syndromes thoraciques aigus) liées à une hémolyse compensée avec splénomégalie. Les complications potentielles apparaissant à l'âge adulte sont notamment l'hypersplénisme, des crises douloureuses abdominales et articulaires, la lithiase biliaire, la carence en folates et des rétinopathies[22,23]. Sur le plan hématologique, ces patients présentent une discrète anémie

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

hémolytique microcytaire et une proportion importante d'hématies cibles sur le frottis sanguin (**Figure 4**), ainsi que des hématies contenant des cristaux d'hémoglobine C [24,25].

Le gène de l'hémoglobine C est surtout présent en Afrique de l'Ouest, où il peut présenter un avantage préventif contre le paludisme à l'instar d'autres hémoglobinopathies, ainsi qu'en Europe du Sud, en Amérique latine et dans les Caraïbes ;

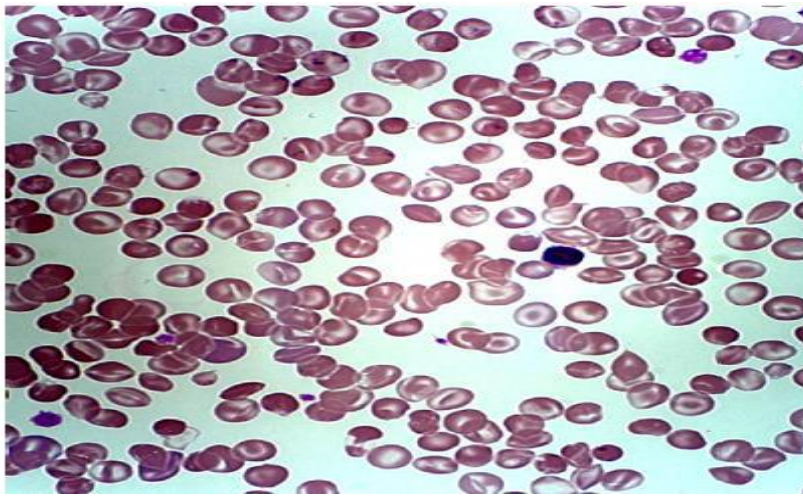


Figure 4. Frottis sanguin d'un cas d'hémoglobinose C homozygote avec nombreuses hématies cibles et microsphérocytes [23].

L'hémoglobine E, de formule $\alpha^2\beta^2E_2$, qui correspond à une substitution E26K, remplacement du résidu de glutamate en position 26 par un résidu de lysine. Cette mutation touche environ 1 million de personnes dans le monde, essentiellement en Asie du Sud-Est. Elle affecte l'expression de la β -globine en induisant un épissage alternatif de l'ARN messager au niveau des codons 25-27, d'où un déficit de production de β -globine normale, ce qui conduit à une thalassémie β . L'hémoglobinose E se présente donc comme une thalassémie discrète [16].

Les sujets hétérozygotes (A/E) sont asymptomatiques, tandis que les sujets homozygotes (E/E) présentent une discrète anémie hémolytique microcytaire et légèrement hypochrome en général bien tolérée. La gravité de l'hémoglobinose E tient surtout à son association avec diverses formes d' α - et de β -thalassémies. En outre, ces associations sont relativement fréquentes en raison du paludisme qui a sélectionné et amplifié ces différentes formes au sein des mêmes populations [25].

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

L'hémoglobine S, de formule $\alpha_2\beta S_2$, qui correspond à une substitution E6V, remplacement du résidu de glutamate en position 6 par un résidu de valine. Cette substitution, qui place un résidu d'acide aminé hydrophobe à la surface de la protéine, crée une zone d'adhérence qui favorise la précipitation de l'hémoglobine S en longs filaments qui allongent les érythrocytes en leur donnant une forme de faucille (sickle en anglais, d'où le « S » de cette variante), d'où le nom d'anémie falciforme également donnée à cette maladie, également appelée drépanocytose. Le gène S est présent essentiellement en Afrique subsaharienne, au Moyen-Orient et en Inde centrale : on estimait en 2013 à 3,2 millions le nombre d'homozygotes souffrant de drépanocytose, et à 43 millions le nombre d'hétérozygotes ayant le trait drépanocytaire. L'anémie de ces derniers les protège du paludisme, d'où un avantage sélectif qui favorise la prévalence du gène drépanocytaire dans les régions impaludées [26].

Il s'agit de la plus fréquente des hémoglobinopathies, notamment en Afrique subsaharienne, mais également aux Antilles, en Inde, au Moyen-Orient et dans le bassin méditerranéen [26,27]. Toutefois, du fait des migrations de populations, les différentes hémoglobinopathies se sont répandues dans tous les pays. La drépanocytose est due à une mutation ponctuelle sur le sixième codon du gène β -globine conduisant au remplacement d'un acide glutamique par une valine ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$) et donc à la synthèse d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S. Par hypo-oxygénation, cette hémoglobine S se polymérise en longues fibres entraînant une rigidification et une déformation de l'hématie en forme de faucille (voir **Figure 5** ci-dessous). Les hématies, ayant perdu leur élasticité, obstruent les capillaires des organes, provoquant une ischémie par manque d'apport d'oxygène et donc des crises vaso-occlusives douloureuses [29].

Par ailleurs, il survient une anémie hémolytique en raison de la plus grande fragilité des hématies [27,29]. Les sujets homozygotes (S/S) sont atteints et souffrent d'un syndrome drépanocytaire majeur. La concentration en hémoglobine se situe entre 6 et 10 g/dl et les hématies contiennent alors principalement de l'hémoglobine S, ainsi qu'une fraction d'hémoglobine F généralement augmentée (de l'ordre de 5 à 20 %) et une faible fraction d'hémoglobine A₂. L'hémoglobine A₀ est quant à elle absente. En revanche, lorsque la mutation βS ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$) ne concerne qu'un seul des deux gènes β (drépanocytose hétérozygote A/S), les sujets sont le plus souvent asymptomatiques. L'étude de l'hémoglobine montre un profil comportant environ 40 % d'hémoglobine S anormale et au moins 50 % d'hémoglobine A normale, les concentrations d'hémoglobine A₂ et d'hémoglobine F restant normales. En outre, les formes hétérozygotes composites, dans lesquelles un allèle porteur de

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

la mutation $\beta 6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$ est associée à un allèle porteur d'une autre anomalie génétique (hémoglobine C, hémoglobine O-Arab, hémoglobine D-Punjab, β -thalassémie notamment), peuvent également être à l'origine de syndromes drépanocytaires majeurs [24,30].

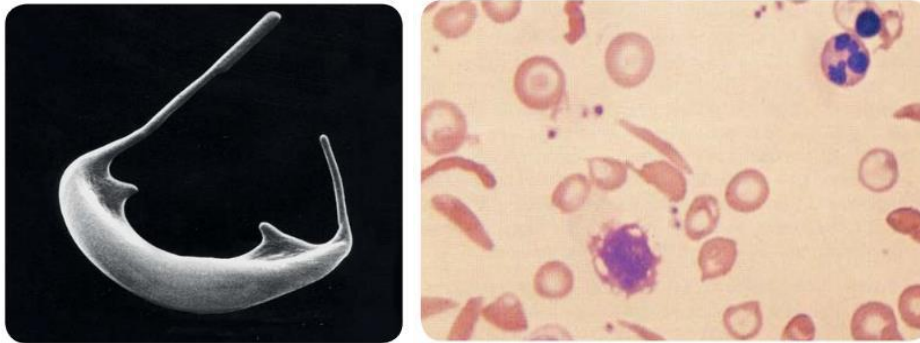


Figure 5 : Hématies falciformes (ou drépanocytes) au microscope électronique à balayage (à gauche) et au microscope optique sur frottis sanguin (à droite) [28].

Beaucoup de ces formes composites sont graves, elles peuvent présenter des phénotypes complexes et le diagnostic peut se montrer difficile. D'une manière générale, le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'hémoglobine E, souvent associée à un pourcentage élevé d'hémoglobine F (10 à 15 %) [32].

Plus rarement rencontrées, les hémoglobines instables constituent également un type d'hémoglobines anormales. Elles sont caractérisées par une tendance à la dénaturation, avec formation de corps amorphes ou corps de Heinz à l'intérieur de l'érythrocyte. Ces inclusions diminuent la durée de vie des hématies et sont responsables d'anémies hémolytiques de sévérité variable. Actuellement, on connaît plus d'une centaine d'hémoglobines instables cliniquement significatives, parmi lesquelles figure l'hémoglobine Köln, l'hémoglobine Zurich ou encore l'hémoglobine Hasharon [33].

Enfin, les hémoglobines hyper affines pour l'oxygène représentent un autre type d'hémoglobines anormales rares. En raison d'une mauvaise distribution de l'oxygène aux tissus, les patients porteurs d'une hémoglobine hyper affine développent une polyglobulie réactionnelle, induite par une synthèse accrue d'érythropoïétine. Parmi ces hémoglobines anormales à haute affinité, on peut citer l'hémoglobine Tak et l'hémoglobine Pierre-Bénite notamment [34].

3.3. Techniques d'identification des variants d'hémoglobine

L'étude de l'hémoglobine utilise essentiellement des méthodes séparatives.

➤ Électrophorèses :

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

L'électrophorèse est une méthode de séparation de particules chargées électriquement par migration différentielle sous l'action d'un champ électrique.

Les différents types d'électrophorèses sont :

- Électrophorèse à pH alcalin sur acétate de cellulose ;
- Électrophorèse sur gel d'agar à pH acide ;
- Électrophorèse capillaire ;
 - Chromatographie liquide haute performance (CLHP) sur colonne échangeuse de cations :

Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange [35]. Sa grande précision permet la recherche de traces et il est possible de la coupler à un spectromètre de masse.

Quatre types sont couramment employés en fonction de la nature de la phase stationnaire.

-chromatographie d'adsorption,

- chromatographie de partage (c'est la plus utilisée des techniques avec une phase stationnaire apolaire),

-chromatographie d'échange d'ions,

-chromatographie d'exclusion : également appelée à "perméation de gel"[36].

- Test de diagnostic rapide

C'est une technique d'immunodosage multiplexé, qualitatif, au point de service, pour aider au diagnostic rapide des troubles de la drépanocytose.

Le test est composé de trois indicateurs qui détectent la présence des hémoglobines A, S et C, permettant à l'utilisateur de distinguer rapidement les échantillons normaux, porteurs et drépanocytaires [37].

3.4.Paludisme

3.4.1. Définition

Le paludisme appelé également « fièvre des marais », est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques anophèles.

3.4.2. Historique

C'est la fièvre qui prédomine dans les observations cliniques de cette maladie à travers la période historique et c'est la quinine qui, à partir de 1663, fera l'unanimité pour la combattre. Hippocrate, médecin grec de l'antiquité (IVème siècle avant J.-C.) a donné une description extrêmement précise de l'accès fébrile et de sa périodicité ; ces fièvres périodiques sont aussi

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

citées par les Egyptiens. Les Chinois, quant à eux, donnent de l'accès une description particulièrement imagée faisant se succéder au chevet du patient, des démons armés du brasero, du marteau et de la marmite d'eau froide. Les noms donnés officiellement à l'infection plasmodiale, Malaria (en italien : mauvais air), fièvre des marais ou paludisme (du latin palus : marais), évoquent toute la responsabilité des eaux de surface.

Pelletier et Caventou isolent le principe actif, la quinine, en 1870 [38].

Jusqu'en 1935, on se contente de la quinine comme thérapeutique du paludisme : c'est un bon médicament, fiable, bon marché et peu toxique. Il faut attendre les guerres, accompagnées de difficultés d'approvisionnement en écorce de quinquina, pour voir la recherche thérapeutique se mettre en action :

En 1939, Muller décrit les propriétés insecticides du Dichloro Diphenyl Trichloroéthane (DDT). Cette découverte, avec celle de la chloroquine, amène l'espoir de pouvoir un jour se débarrasser du paludisme à l'échelle de la planète et, entre 1950 et 1970, l'Organisation Mondiale de la Santé lance le programme global d'éradication du paludisme ("*le monde uni contre le paludisme*").

Dès avant 1960, certains *Anopheles* deviennent résistants au DDT. Les produits de remplacement sont plus chers, parfois plus toxiques et moins efficaces.

Entre 1962 et 1970, l'apparition dans certaines régions du monde, de souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine relance la recherche de nouvelles molécules actives, mais les résultats sont assez décevants.

Sans que les phénomènes de résistances en soient la cause exclusive, l'échec de l'éradication est reconnu à partir de 1970 et on ne parle plus que du "contrôle". Il faut alors songer à un nouveau moyen de protection.

L'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine CTA est recommandée par l'OMS depuis 2004. En cas de paludisme grave, le traitement se fera par l'artésunate injectable, par les dérivés de l'artémisinine ou par les sels de quinine en perfusion intraveineuse.

Les options thérapeutiques actuellement recommandées par l'OMS sont les suivantes :

- artéméter-luméfantine (Coartem©, dans tous les pays du monde),
- artésunate plus amodiaquine (ASAQ©, dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%),
- artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine (Artecon©, dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80%).

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

Au Mali, l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) est actuellement préconisée pour le traitement intermittent préventif chez les femmes enceintes.

- artésunate plus méfloquine (données de toxicité insuffisantes pour recommander son utilisation en Afrique) qui est contre-indiquée en cas d'épilepsie [39].

3.4.3. Épidémiologie

Dans une population donnée ; un certain nombre de paramètres paludomiques permettent de quantifier rapidement la situation épidémiologique du paludisme à savoir :

- L'indice sporozoïtique : C'est le pourcentage d'*Anopheles* femelles présentant des sporozoïtes dans les glandes salivaires.
- L'indice d'anthropophile : C'est le pourcentage d'*Anopheles* femelles fraîchement gorgées avec du sang humain.
- Le taux d'inoculation entomologique (TIE) : C'est le nombre moyen de piqûres infectantes reçues par un homme par unité de temps.
- L'indice splénique (IS) : Il correspond au nombre de grosses rates palpées chez 100 sujets examinés.
- L'indice plasmodique (IP) : Correspond au nombre de personnes présentant des parasites dans le sang par rapport à 100 sujets examinés [40].

❖ CLASSIFICATION DES SITUATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES.

Il existe différentes sortes de paludisme que l'on peut différencier en six classes ou faciès.

Le faciès épidémiologique est une aire géographique où le paludisme présente un profil caractéristique en termes de transmission, d'endémicité, de développement, de la prémunition et en termes d'impact sur la population.

- Différents faciès épidémiologiques du paludisme
 - L'endémicité, qui se rapporte à un degré de prévalence incluant fréquence et intensité des infections.
 - L'épidémie, qui consiste en une augmentation soudaine et importante de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme.
 - Le paludisme autochtone, qui est contracté sur place.
 - Le paludisme importé, qui est une infection contractée en dehors de la zone concernée.
 - Le paludisme introduit, qui est une infection contractée localement à partir des cas importés.
 - Le paludisme sporadique, qui est la constatation de quelques cas épars sans que l'on puisse parler d'endémie.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

- Le Mali est un pays endémique avec une extrême variabilité de la situation épidémiologique qui est fonction des faciès géo climatiques.
 - une zone soudano guinéenne à transmission saisonnière longue ≥ 6 mois. Dans cette zone, l'indice plasmodique chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de prémunition est acquis vers l'âge de 5-6 ans ;
 - une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 3 mois. Dans cette zone, l'IP se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
 - une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes (Nara, Nioro, Diéma, Yélimané, Kayes). L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave. Une précaution particulière doit être prise chaque fois que ces populations migrent vers le Sud du pays.
 - Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture : Niono, Sélingué, Manantali et Markala. L'IP se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important ;
 - Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypo endémique. L'IP est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme [41].

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

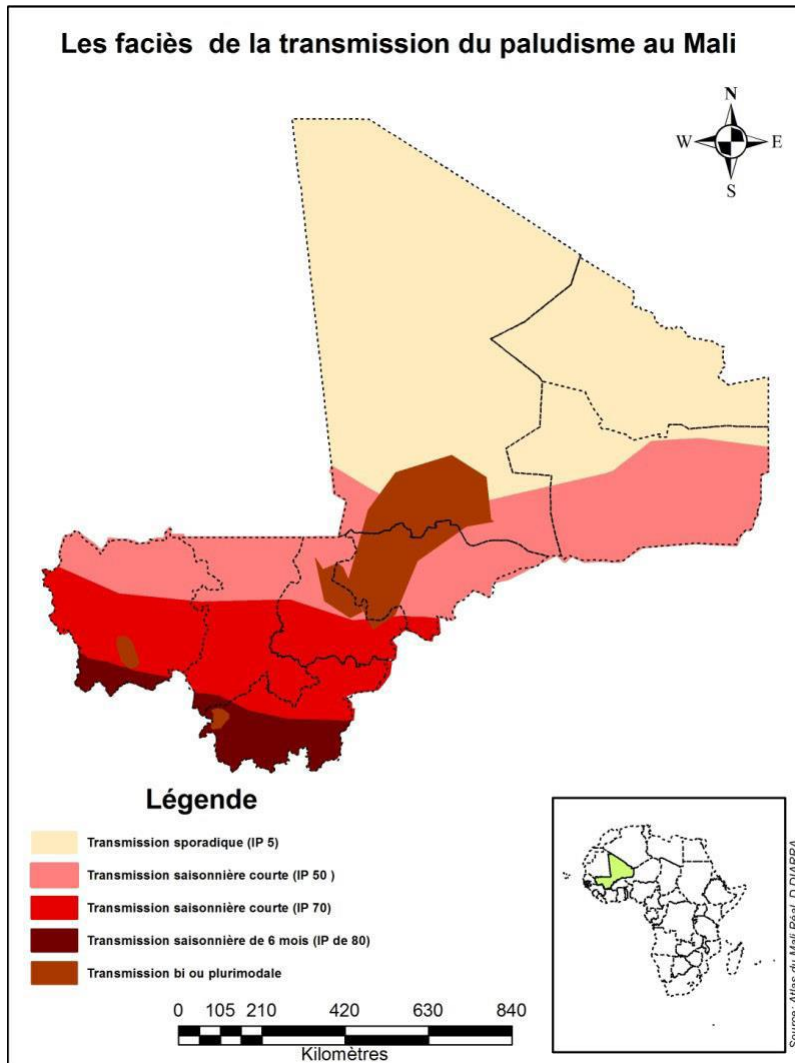


Figure 6: Strates épidémiologiques selon le nombre de mois de transmission.

Le paludisme est causé par un parasite protozoaire du genre *Plasmodium* (phylum *Apicomplexa*). Chez les humains, le paludisme est causé par *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* et *P. knowlesi*. *P. falciparum* est la cause la plus commune des infections, responsable d'environ 80 % de tous les cas de paludisme, ainsi que de 90 % des décès [42].

Le *Plasmodium* a été découvert par le médecin militaire Laveran à Constantine en 1880. Il se présente sous la forme d'un protozoaire très petit (1 à 2 μ selon les formes) ; la coloration au May-Grünwald -Giemsa montre qu'il est constitué d'un cytoplasme bleu pâle entourant une vacuole nutritive claire, et contenant un noyau rouge et du pigment brun doré ou noir (hémozoïne) [38].

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

3.4.4. Diagnostic biologique du paludisme

L'OMS recommande que dans tous les cas présumés, le paludisme soit confirmé par un diagnostic basé sur la recherche des plasmodies par microscopie ou test de diagnostic rapide (TDR) avant d'administrer un traitement [43].

✓ La détection des antigènes du paludisme par immunochromatographie

Il s'agit des tests de diagnostic rapide (TDR) : il repose sur une technique immunochromatographique révélant la réaction antigène –anticorps. Certains permettent la mise en évidence de l'antigène HRP2 (Histidin Rich Protein 2) spécifique de *P. falciparum* et d'autres, la mise en évidence de l'enzyme pLDH (Plasmodium lactate deshydrogenase) : Pf pour *P. falciparum*, Pv pour *P. vivax* ; Pan-LDH commune aux quatre espèces plasmodiales [43].

✓ La goutte épaisse (GE) :

C'est la technique de diagnostic de référence du paludisme. Il s'agit d'une technique de concentration des parasites sur lame à partir d'une goutte de sang capillaire suivie de coloration au Giemsa et de l'observation au microscope. Sa sensibilité (seuil de détection d'hématies parasitées/ μ L) est de 20 hématies parasitées/ μ L, 10 fois plus élevée que celle du frottis mince (100 à 200) [43].

✓ Le frottis mince (FM) :

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

✓ La technique microscopique par fluorescence

La coloration fluorescente des acides nucléiques par l'acridine orange : le malaria-test QBC (quantitative buffy-coat). Cette technique qui nécessite un équipement particulier a une sensibilité de 5 hématies parasitées/ μ L [43].

✓ Techniques de biologie moléculaire

- La PCR (Polymerase Chain Reaction) :

C'est une technique de biologie moléculaire basée sur la sélection puis l'amplification d'un gène spécifique du parasite à partir d'amorces spécifiques de ce gène. Elle a l'avantage de pouvoir détecter une souche spécifique du parasite par des amorces spécifiques de gène ou après digestion du produit de PCR avec des enzymes de restriction spécifiques. Elle permet la détection de parasitemies très faibles [43].

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

- La technique LAMP (Loop-Mediated-Isothermal- Amplification) :

La LAMP est une technique de détection des acides nucléiques qui présente un véritable intérêt dans le diagnostic du paludisme particulièrement dans les zones de faible incidence. Elle permet de détecter l'ADN parasitaire mitochondrial non codant de 214 Pb. Elle repose sur une méthode PCR grâce à un appareillage utilisable sur le terrain à temps réel et contrairement aux autres techniques de BM, elle ne nécessite aucune expertise ni de thermocycleur et le résultat est immédiat (en moins d'une heure) [43].

3.5. Protection antipaludique conférée par les hémoglobinopathies

Dans une importante étude prospective au Mali, il a été rapporté une réduction de 150 parasites/ μ l de sang de la parasitémie chez les sujets Hb AS malades comparés au sujets Hb AA malades. Cette même étude rapportait une réduction de 34% de l'incidence du paludisme chez les sujets HbAS par rapport au sujet Hb AA [44].

La protection conférée par l'Hb AS contre le paludisme varie en fonction des divers aspects de l'infection palustre. Elle est très forte contre les formes graves du paludisme comme le neuropaludisme et l'anémie sévère, modérée contre les accès simples de paludisme et presque nulle contre les infections asymptomatiques. On note aussi un allongement de l'incubation du paludisme chez les sujets HbAS.

L'association entre l'Hb C et la protection contre le paludisme fut décrite pour la première fois en 2000 chez les dogons du Mali, une population caractérisée par une forte prévalence de l'Hb C et une faible prévalence de l'Hb S. En effet, Agarwal et ses collaborateurs ont rapporté que dans cette population, les sujets porteurs d'Hb AC présentaient 29% de moins de risque de souffrir d'un neuropaludisme que les sujets Hb AA. Cependant, May et ses collaborateurs avaient trouvé que la protection conférée par l'Hb C contre le paludisme concernait seulement le neuropaludisme et non les autres aspects du paludisme comme le paludisme simple ou même l'anémie sévère palustre [45]. Dans une récente étude prospective menée chez les enfants de 0 à 6 ans au Mali, l'HbC réduisait de 183 jours le temps médian que passaient les enfants sans paludisme comparé à l'HbAA [46].

La protection conférée par l'Hb C contre le paludisme est admise concernant le paludisme grave notamment le neuropaludisme. A la différence de l'Hb S, cette protection revêt un caractère dose dépendant c'est-à-dire que l'état homozygote de l'HbC (Hb CC) confère une protection beaucoup plus marquée que l'état hétérozygote Hb AC. Cela s'explique par le fait que l'homozygotie Hb CC est beaucoup moins symptomatique que l'homozygotie Hb SS.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

3.6.Des défenses pour l'hôte : l'immunité anti palustre.

❖ Mécanismes immunologiques et de protection

L'infection par le Plasmodium engendre des réponses immunitaires de l'hôte. Ces réponses immunes sont régulées par le système immunitaire non spécifique dit inné, le système immunitaire spécifique (acquis) et les facteurs environnementaux. Il existe une complémentarité entre ces deux types d'immunité. L'immunité innée se mobilise dès le début (dans les premières heures) de toute infection en attendant la mise en place de l'immunité acquise, qui est opérationnelle dans les jours qui suivent l'infection. L'immunité acquise naturellement dépend des espèces parasitaires mais aussi des stades de développement spécifiques du parasite ainsi que de la répétition de l'exposition[47,48].

Le système à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes CD4 et les macrophages joue un rôle très important dans la pathogénèse du neuropaludisme. Les antigènes plasmodiaux facilitent le recrutement des macrophages et la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6) dont leur action se conjugue au phénomène de ralentissement circulatoire conséquence de la séquestration[48].

Les anticorps participent à la protection aussi bien que les cellules T et les monocytes sécréteurs de monokines. La formation de complexes antigènes-anticorps au niveau de la CSP (Circumsporozoïte Surface Protéin) facilite la phagocytose des sporozoïtes et leurs destructions dans les macrophages. Pour le stade hépatique, ce sont les lymphocytes T cytotoxiques qui sont responsables de la cytotoxicité sur l'hépatocyte infecté exprimant l'antigène parasitaire en surface par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.

L'immunité anti-sporozoïte comme l'immunité anti-mérozoïte pourrait agir indirectement sur le parasite et sa cellule hôte, respectivement au début et à la fin du développement du schizonte, au moment où les antigènes spécifiques de ces stades sont exprimés par l'hépatocyte infecté : sécrétion de cytokines, particulièrement l'interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 6 (IL6). Pour le stade érythrocytaire, c'est une opsonisation qui a lieu au niveau de la surface des mérozoïtes. Elle neutralise les sites de reconnaissance cellulaire et interfère donc avec le mécanisme d'invasion des érythrocytes.

Les parasites intracellulaires pourraient être atteints par les lymphokines et les globules rouges infectés peuvent également subir l'opsonisation par les anticorps reconnaissant les antigènes parasitaires exposés en surface. La reconnaissance des antigènes de surface des gamétocytes et leur opsonisation les rend inaptes à la fécondation[49].

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

3.7. Vaccination antipalustre

La vaccination est l'administration d'un agent antigénique, le vaccin, dans le but de stimuler le système immunitaire d'un organisme vivant afin d'y développer une immunité adaptative contre un agent infectieux. La substance active d'un vaccin est un antigène dont la pathogénicité du porteur est atténuée afin de stimuler les défenses naturelles de l'organisme (son système immunitaire). La réaction immunitaire primaire permet en parallèle une mise en mémoire de l'antigène présenté pour qu'à l'avenir, lors d'une vraie contamination, l'immunité acquise puisse s'activer de façon plus rapide et plus forte [50].

Dans les régions où le paludisme est endémique avec une transmission annuelle stable, les enfants nés de mères semi-immunes seraient protégés contre la maladie durant la première moitié de leur première année de vie par les anticorps maternels. Cette immunité s'estompe au cours du temps et l'on observe chez l'enfant, après le sixième mois de sa vie, une augmentation de la sensibilité au paludisme. En général, l'acquisition d'une immunité semi protectrice contre le paludisme est ainsi lente. Cependant, il faut une exposition continue et répétée au parasite pour son installation. La variabilité génétique de l'hôte et du *Plasmodium* rend instable cette immunité[51].

❖ Les différents types de vaccins anti-palustres

La mise au point d'un vaccin anti palustre devient de plus en plus réelle. Plusieurs équipes de chercheurs, mènent actuellement des travaux orientés sur l'identification, la synthèse et l'emploi d'antigènes vaccinant issus de l'un des stades de développement parasitaire, permettant ainsi le blocage du cycle.

Il existe trois sortes de vaccins anti-palustres qui sont :

➤ Vaccins contre les stades pré-érythrocytaires (vaccins anti-sporozoïtes)

Un vaccin dirigé contre les sporozoïtes qui vise à assurer une protection très précoce, dès le moment de la piqûre infectante par un *Anopheles* vecteur.

Les vaccins pré-érythrocytaires préviennent l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes ou entraînent la destruction des parasites dans les hépatocytes infectés.

Le mécanisme de cette immunité protectrice est encore mal connu mais le rôle des lymphocytes T CD8 est évident dans la lyse des hépatocytes infectés, en effet une expérience de vaccination, chez les souris déficientes en lymphocytes T CD8 n'ont pas été protégées par cette forme d'immunisation [52].

Les anticorps dirigés contre les antigènes du parasite du stade hépatique préviendraient l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes. La protéine la mieux caractérisée est le CSP

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

(Circumsporozoïte surface Protein) qui est exprimée avant et pendant l'infection des hépatocytes [53], beaucoup d'attentions ont été focalisées sur l'épitope Immuno-dominant composé par un tétra-peptide répétitif NANP (Asn-Ala-Asn-Pro) de cette protéine.

Le RTS, S/AS02A a été un bon inducteur de la réponse cellulaire de type Th1 et a entraîné une forte réponse humorale avec production d'une forte concentration d'IgG dirigée contre la région répétitive du CSP [54].

➤ Vaccins contre les stades asexués érythrocytaires (Vaccins anti-mérozoïtes)

Ce vaccin peut interrompre le cycle endoérythrocytaire et par conséquent, éviter la survenue des symptômes. La schizogonie érythrocytaire étant responsable des manifestations cliniques, les vaccins contre ces stades érythrocytaires pourraient réduire la pathogénicité, la morbidité et la mortalité du paludisme donc permettrait d'éviter les complications telles que : le paludisme cérébral, l'anémie palustre, la défaillance rénale et d'autres formes graves du paludisme chez la femme enceinte en bloquant l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes. Antigen Membrane Apical (AMA1) et Mérozoïte Surface Protein (MSP1) sont les antigènes les plus étudiés pour le développement d'un tel vaccin.

➤ Vaccins contre les stades sexués (Vaccin anti-gamétocytes)

Le point d'impact de ces vaccins se situe au niveau des formes infectantes pour les moustiques, ce qui permet d'interrompre la transmission et la contamination ultérieure d'autres sujets. Les stades sexués (gamètes, gamétocytes, zygotes et ookinète) transmettent l'infection de l'homme au moustique, donc ces types de vaccins pourraient réduire ou interrompre la transmission de la maladie. Les candidats vaccins les plus étudiés de ce stade ont été principalement le Pfs28, le Pfs25 et Pfs230 [55].

Les anticorps dirigés contre le Pfs28 entraînent un blocage de la transmission de *Plasmodium falciparum* et présentent une action synergique lorsqu'ils sont combinés aux anticorps dirigés contre le Pfs25. Ces deux antigènes sont très immunogènes et ont une diversité antigénique limitée [55]. Ce type de vaccin ne protège pas la personne vaccinée mais plutôt son entourage. Il y a un autre candidat vaccin en cours d'essais à Kalifabougou de type anticorps monoclonal.

Ces trois types de vaccins sont tous basés sur le principe classique de la vaccination qui consiste à induire l'immunité de l'hôte contre le parasite, de façon à contrôler la densité parasitaire ou à protéger des sujets vaccinés ainsi que la population en générale. Il faut noter la dernière approche de développement de vaccin, le vaccin anti-toxine, appelé aussi vaccin anti-maladie. Cette approche consiste à réduire la morbidité en supprimant

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

l'immunopathologie chez l'hôte. Ces vaccins agissent sur la neutralisation des substances pathogènes du parasite sans affecter le parasite lui-même [56].

➤ Vaccins homologués par l'OMS

L'OMS a actualisé sa recommandation concernant les vaccins antipaludiques en octobre 2023. Cette recommandation actualisée s'applique aux vaccins RTS,S et R21 :

L'OMS recommande d'utiliser des vaccins antipaludiques dans le cadre des programmes de prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des zones d'endémie palustre, en donnant la priorité aux zones de transmission modérée et élevée.

Depuis le 2 octobre 2023, les vaccins RTS,S/AS01 et R21/Matrix-M sont recommandés par l'OMS pour prévenir le paludisme chez les enfants. Les vaccins antipaludiques doivent être administrés selon un schéma à quatre doses aux enfants à partir de l'âge de cinq mois. Les programmes de vaccination peuvent choisir d'administrer la première dose à un âge plus tardif ou légèrement plus précoce en fonction de considérations opérationnelles.

Les vaccins antipaludiques agissent contre *P. falciparum*, le parasite du paludisme le plus meurtrier au monde et dont la prévalence est la plus forte en Afrique.

Le vaccin antipaludique RTS,S a été recommandé pour la première fois par l'OMS en octobre 2021 pour prévenir le paludisme chez les enfants. Il a été administré à plus de deux millions d'enfants au Ghana, au Kenya et au Malawi dans le cadre du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP) de 2019 à 2023.

Il ressort d'évaluations indépendantes des introductions pilotes du vaccin RTS,S que celui-ci a un fort impact en matière de santé publique : la mortalité a baissé de 13 % chez les enfants qui ont l'âge requis pour bénéficier du vaccin ; le nombre d'hospitalisations pour paludisme grave a sensiblement baissé ; et plus de 90 % des enfants ont accès à au moins une intervention de prévention du paludisme (vaccin antipaludique ou moustiquaire imprégnée d'insecticide). Le programme pilote s'est achevé fin 2023 et tous les pays poursuivent leurs programmes de vaccination antipaludique.

Les deux vaccins antipaludiques sont sûrs et efficaces et ont été préqualifiés par l'OMS. Lors des essais cliniques de phase 3, les deux vaccins ont permis de réduire de plus de moitié le nombre de cas de paludisme au cours de la première année suivant la vaccination, période pendant laquelle les enfants courent un risque élevé de contracter la maladie et d'en mourir. Une quatrième dose de vaccin administrée au cours de la deuxième année de vie a prolongé la

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

protection. Les deux vaccins font baisser de 75 % le nombre de cas de paludisme lorsqu'ils sont administrés pendant la saison palustre dans les zones de transmission hautement saisonnière, dans les cas où la chimioprévention du paludisme saisonnier est assurée.

Le déploiement des vaccins antipaludiques est en bonne voie : huit pays africains les introduisent désormais dans le cadre de la vaccination systématique des enfants et d'autres prévoient de le faire cette année. Le déploiement à plus grande échelle de ces vaccins antipaludiques permettrait de sauver des dizaines de milliers d'enfants chaque année[57].

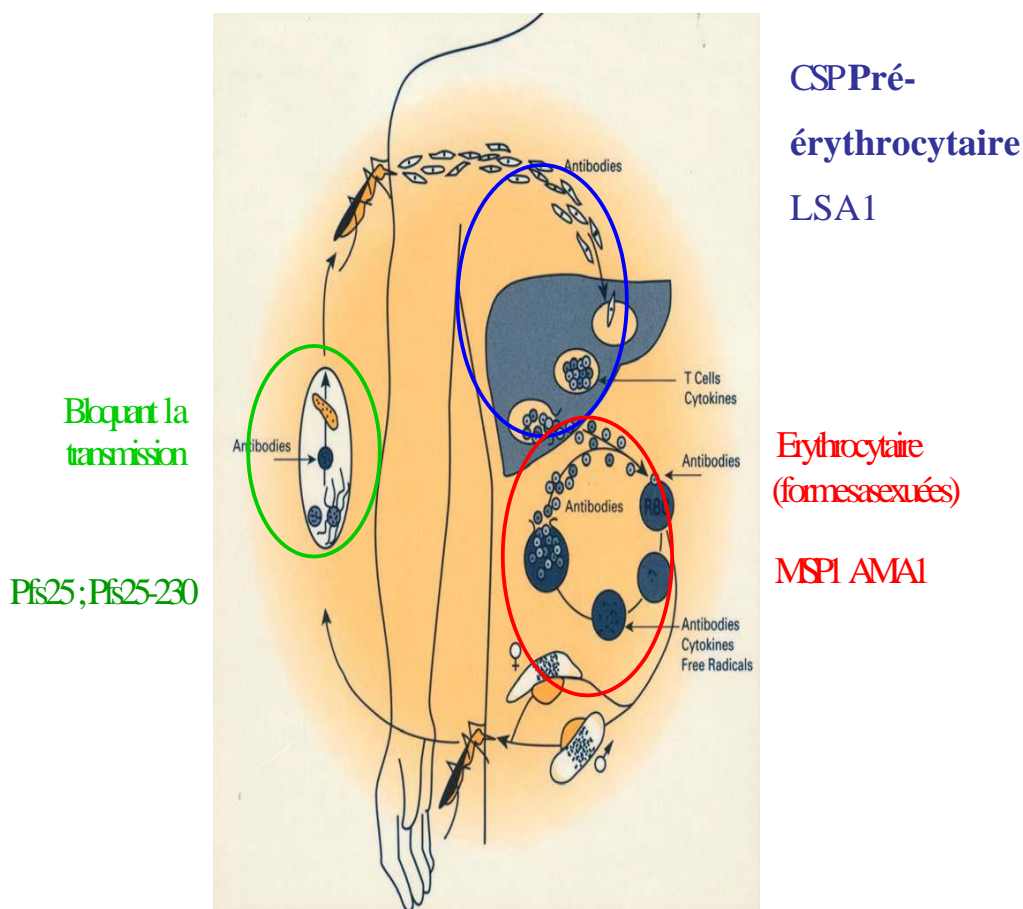


Figure 7 : Différents types de vaccins antipaludiques et leurs cibles. (Source : Nat. Med2000 page 6)

➤ Les anticorps monoclonaux comme outils de prévention contre le paludisme
Les anticorps peuvent prévenir le paludisme en neutralisant les sporozoïtes infectieux de plasmodium (Pf) présents dans la peau et le sang avant qu'ils ne puissent infecter les

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

hépatocytes. Récemment, des anticorps monoclonaux (AcM) (l'AcM CIS43, notamment) ciblant la région jonctionnelle entre la partie N-terminale et les motifs répétés de la CSP ont été décrits chez des individus immunisés avec des sporozoïtes de *P. falciparum* vivants atténués par irradiation (vaccin PfSPZ de *Sanaria*) (Sanaria® PfSPZ-CVac) [72,73] et ont montré une efficacité de neutralisation des sporozoïtes supérieure à celle des AcM induits par le vaccin RTS,S et ciblant la région immuno-dominante. Deux applications thérapeutiques peuvent alors être envisagées pour des traitements prophylactiques antipaludiques : l'immunisation passive avec l'AcM L9 ou l'ajout de la région jonctionnelle au vaccin RTS,S existant, afin d'induire des anticorps ayant les mêmes spécificités mais aussi les mêmes propriétés fonctionnelles que L9 : une activité cytotoxique sur les sporozoïtes conduisant à leur mort et une capacité à inhiber leur traversée des hépatocytes et donc l'infection de ces derniers[60].

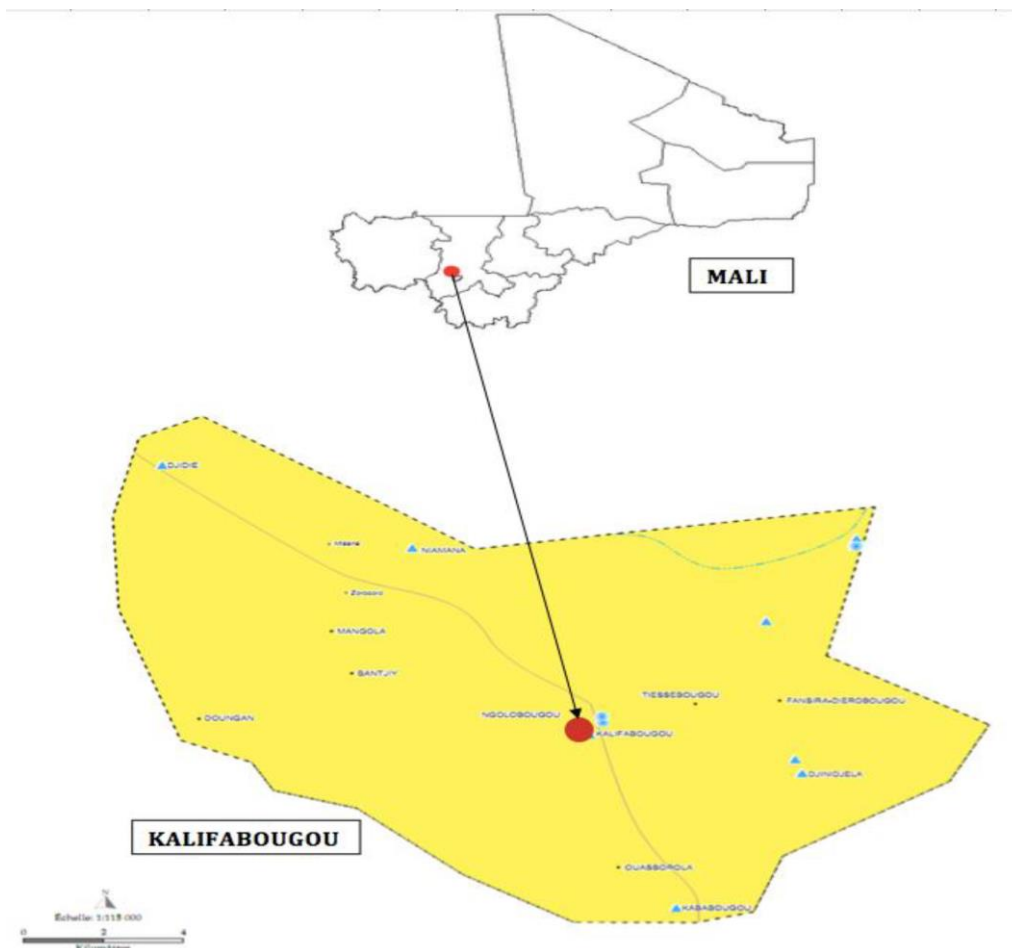
Les investigateurs du groupe VRC ont isolé un anticorps monoclonal (Mab), appelé CIS43, chez un sujet immunisé avec un vaccin atténué contre le sporozoaire Pf (SPZ) (vaccin PfSPZ (Sanaria)). Le MAb a été ensuite adapté en utilisant un mutant de la région Fc de l'anticorps. Ce qui entraîne une mutation LS (CIS43LS) pour augmenter la demi-vie du produit dans le plasma, qui sera critique pour optimiser son utilisation. Cette modification de LS a été utilisée à plusieurs Mab à la clinique VRC et s'est avérée sûre et en augmentant considérablement la demi-vie plasmatique. CIS43LS reconnaît un épitope unique et conservé à la jonction des régions N et répétées de la protéine Pf circumsporozoïte (PfCSP).

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

4. METHODOLOGIE

4.1. Site d'étude

Le village rural de Kalifabougou est situé à 46 km du laboratoire MRTC de Bamako où les échantillons biologiques collectés ont été traités et stockés. Torodo est situé à 12 km au nord de Kalifabougou. L'économie est basée sur l'agriculture de subsistance. Kalifabougou et Torodo sont similaires en termes de caractéristiques géographiques, démographiques et épidémiologiques, et tous deux connaissent généralement une transmission saisonnière intense de Pf de juillet à décembre de chaque année. D'après les données recueillies à Kalifabougou de 2011 à 2018, 68% à 90% des adultes qui ne sont pas infectés avant la saison du paludisme sont infectés par le Pf pendant les 6 mois de la saison de transmission du paludisme qui suivent.



Source : Programme de Développement Economique, Social et Culturel (PDESC) 2005-2009.

Figure 8 : carte de l'aire sanitaire de Kalifabougou

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

➤ **Le choix du site :**

Ce village a été sélectionné comme site d'étude pour sa proximité par rapport au laboratoire du centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) au Point G (environ 45 km), son accessibilité géographique en toutes saisons, l'intensité élevée de la transmission à *P. falciparum*, l'existence d'un centre de santé communautaire ayant un dépôt de vente, absence d'études antérieures.

➤ **Situation géographique :**

La commune de Kalifabougou est située au nord-ouest du cercle de Kati, à environ 35 km de la ville de Kati. Ces autres limites sont :

- A l'Est, la commune rurale de Yelekebougou ;
- Au Sud-est, la commune rurale de Kambila ;
- Au Sud, la commune rurale de Diago ;
- Au Sud-ouest, la commune rurale de Dio-gare ;
- A l'Ouest, la commune rurale de Bossofala ;
- Au Nord-ouest, la commune rurale de Tjiba ;
- Au Nord, la commune rurale de Diedougou.

➤ **Démographie :**

La commune rurale de Kalifabougou compte une population d'environ 18972 habitants en 2020, avec une densité de 47 habitants au km². La population est très jeune, dont plus de 45 % ont moins de 15 ans. Le taux de natalité est d'environ 53 pour 1000, le taux de mortalité est de 9,2% et le taux d'accroissement est d'environ 4,4%. La religion dominante est l'islam avec 95% de la population, que côtoient des chrétiens et des animistes qui représentent 5% [61].

4.2.Période d'étude

Notre étude s'est déroulée de février 2021 à janvier 2022. Tous les participants vaccinés ont été suivis 6 mois en moyenne après infusion du produit d'investigation.

4.3.Population d'étude

Adultes maliens en bonne santé (âgés de 18 à 55 ans) résidant à Kalifabougou ou à Torodo.

4.4.Type d'étude

Nous avons effectué une étude de cohorte avec recueil de données issues d'un essai clinique de phase 2 qui a porté sur un essai vaccinal allant de février 2021 à janvier 2022.

4.5.Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude :

- ✓ Sujets âgés de 18 à 55 ans de sexe masculin ou féminin (sans grossesse).

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

- ✓ Ayant accepté d'utiliser une méthode contraceptive fiable (pour les femmes en âge de procréer)
- ✓ Disponible pendant la durée de l'étude.
- ✓ Capable de fournir une pièce d'identité à la satisfaction du clinicien de l'étude qui fait le processus d'enrôlement.
- ✓ Etre en bon état général sans antécédents médicaux et chirurgicaux significatifs.
- ✓ Résidant connu de Kalifabougou et de Torodo ou environnant.
- ✓ Donner le consentement individuel et éclairé.

4.6. Critères de non-inclusion

- ✓ Grossesse confirmée chez une femme par un test d'urines ou de sérum (β -hCG).
- ✓ Allaitement en cours.
- ✓ Le taux d'hémoglobine, des globules blancs et des plaquettes au-delà et au-dessous de la norme.
- ✓ Valeur de l'alanine Aminotransférase (ALAT) ou de la créatinémie au-dessus de la limite supérieure.
- ✓ Un test positif au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au virus de l'hépatite C (VHC), ou au virus de l'hépatite B (VHB).
- ✓ Antécédents d'allergie à un des composants des candidats vaccin.
- ✓ Antécédents de drépanocytose connus ou documentés.
- ✓ Réception de tout produit expérimental dans les 30 derniers jours.
- ✓ Participation ou participation prévue à un essai interventionnel avec un produit expérimental jusqu'à la dernière visite de protocole requise. (Note : Le passé, en cours, ou la participation prévue dans les études d'observation n'est pas d'exclusion.)
- ✓ Problèmes médicaux, professionnels ou familiaux liés à la consommation d'alcool ou de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.
- ✓ Réception d'un vaccin vivant au cours des 4 dernières semaines ou d'un vaccin tué au cours des 2 semaines précédant l'administration du produit à l'étude
- ✓ Réception d'immunoglobulines et / ou de produits sanguins au cours des 6 derniers mois.
- ✓ Réception d'un vaccin expérimental contre le paludisme au cours des 5 dernières années.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

4.7. Déroulement et procédures de l'étude

La permission communautaire a été obtenue auprès des notables des villages et des autres membres de la communauté à travers l'explication du protocole. La discussion sur l'étude a été faite au cours d'une rencontre communautaire, invitant les chefs de ménages et de familles. Ceux qui ont été retenus et vaccinés, ont été suivis les jours 1, 3, 7, 14, 21, 28, et une fois chaque deux semaines jusqu'à 24 semaines. En dehors de ces visites, les volontaires étaient reçus pour des visites imprévues au besoin en raison des symptômes du paludisme.

Au total nous avons 330 adultes repartis en trois groupes de 110 volontaires. Chaque groupe était assigné à un bras de traitement et recevait ainsi une dose unique composé du produit d'investigation (l'anticorps monoclonal CIS43LS) en 10mg, 40mg ou le placebo (solution saline).

4.8. Considération éthique

L'étude a été approuvée par les comités d'éthiques de la FMPOS et du NIAID/NIH. La participation à l'étude était volontaire, et chaque participant avait la possibilité de retirer son consentement à tout moment durant la conduite de l'étude. La confidentialité des données a été maintenue conformément aux exigences réglementaires. Seul le personnel autorisé avait accès aux données de l'étude et, il n'y avait qu'un numéro d'étude sur le dossier médical de chaque participant.

4.9. Techniques de Laboratoire

Les gouttes épaisses colorées au Giemsa ont été préparées et examinées suivant la procédure opératoire standard (SOP) basée sur le protocole standard de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les résultats étaient confirmés par un deuxième microscopiste. Les résultats positifs étaient rapidement communiqués au chercheur principal ou à son représentant. Les frottis étaient examinés au microscope (cf. annexe). Pour le dépistage des variants d'hémoglobine au laboratoire central à Bamako, on a utilisé la technique de chromatographie liquide à haute performance avec le Smart life de Poly LC.

❖ **Technique de détermination des variants d'hémoglobine avec le Smart life de Poly LC**

Principe de la procédure

Le Smart life de Poly LC est basé sur le principe de la chromatographie liquide en haute performance. L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelé phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire (les « grains » sont de très petite taille).

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

L'analyse LC met en œuvre plusieurs étapes : préparation de l'échantillon par l'opérateur, injection, séparation chromatographique, détection.

En CLHP, l'opérateur ayant une solution à analyser, la prépare dans un mélange similaire à celui circulant dans le système. Il introduit une faible quantité de ce mélange dans une boucle d'injection afin d'éviter les phénomènes de Band broadening, puis commence l'acquisition. La boucle est alors reliée dans l'injecteur au reste du système, provoquant le passage des molécules jusqu'en tête de colonne chromatographique. Cette colonne, choisie parmi la très large gamme commerciale, est remplie d'une phase stationnaire, qui permettra de séparer les molécules chimiques en fonction de certaines de leurs propriétés respectives (taille, polarité, hydrophilie, affinité, contenu en métaux...). Les molécules sortiront ainsi de la colonne à différents temps appelés temps de rétention, suivant leurs interactions avec la phase stationnaire et la phase mobile, et seront détectées, par le détecteur, là aussi, en fonction de certaines de leurs propriétés.

✓ **Type d'échantillon**

Nous avons utilisé le sang total pour le typage de l'hémoglobine.

✓ **Précautions relatives au prélèvement des échantillons**

Comme toute substance d'origine humaine, les échantillons de sang doivent être manipulés en appliquant les procédures de biosécurité d'usage. Les échantillons de sang total ont été recueillis au niveau capillaire ou dans un tube sous vide contenant de l'EDTA.

✓ **Conservation des échantillons pour le typage d'hémoglobine**

Les échantillons de sang total étaient conservés à -20°C avant analyse et 4°C degré pendant la période de l'analyse.

✓ **Préparation des échantillons**

Porter les tubes d'échantillons à température ambiante (entre 15 et 30 °C) avant l'essai.

Les échantillons doivent être dilués avant leur passage.

Pour prédiluer, pipeter 1mL de solution de lavage/dilution dans un micro-tube de 1,8 mL étiqueté puis ajouter 4 µL de l'échantillon de sang total. Boucher le tube et bien mélanger.

4.10. Collecte, Traitement et Analyses des données :

Les données étaient recueillies sur des formulaires de report de cas (FREC) puis transmises dans une base de données électronique appelée DataFax. Les dossiers et les échantillons de produit biologique des volontaires ne portaient pas leur nom. Ces données ont fait l'objet d'un contrôle de qualité. Un numéro d'étude avait été attribué à tous les volontaires. Les données

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

ont été saisies sur le logiciel Microsoft Excel2013 et analysées avec le logiciel STATA 14.0. Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer les proportions et la régression de COX pour la recherche des facteurs associés à l'incidence du paludisme.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

5. RESULTATS

Notre étude concernait 330 volontaires répartis en trois bras d'intervention en raison de 110 volontaires par bras. Chacun des bras d'intervention recevait une dose de 10mg, 40mg ou placebo.

5.1. Résultats descriptifs

A-Sexe

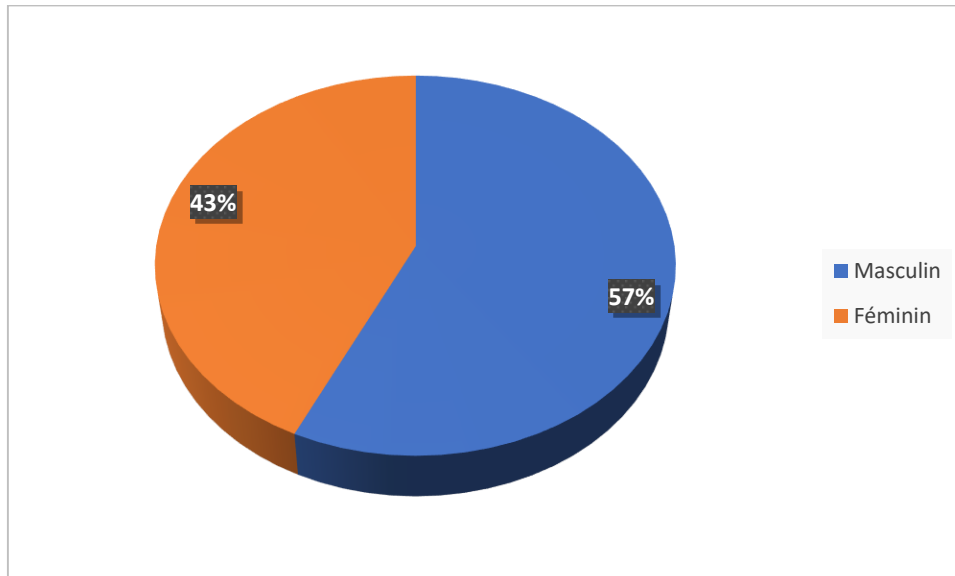


Figure 9 : Répartition de la population d'étude selon le sexe

Les hommes étaient les plus représentés avec un sexe ratio de 1,32.

B-Age

Tableau I : Répartition de la population selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	%
< 30 ans	115	34,85
30-39 ans	105	31,82
≥ 40 ans	110	33,33

Les moins de 30 ans étaient les plus représentés avec 34,85%.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

C-Ethnie

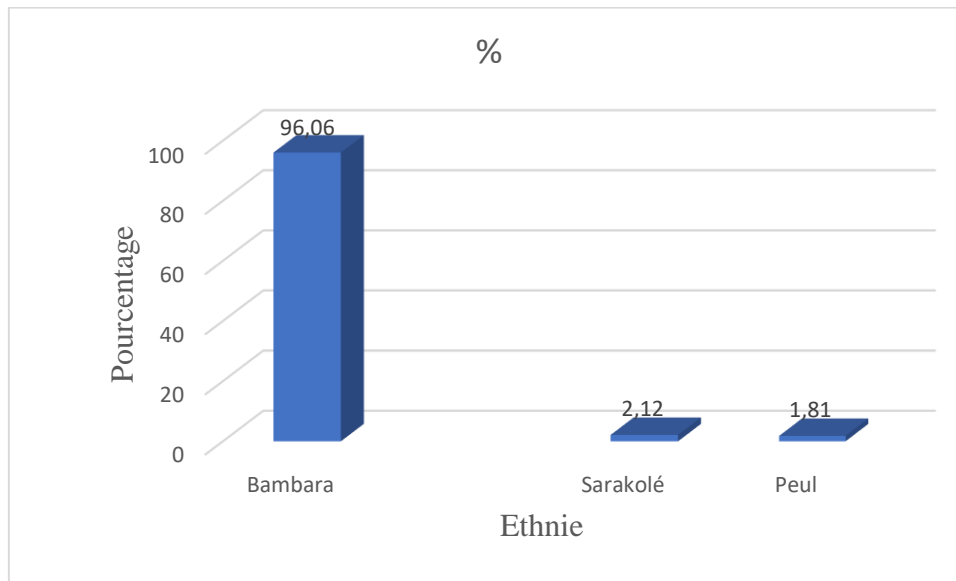


Figure 10 : Répartition de la population selon l'ethnie

Au cours de notre étude, les bambaras étaient majoritaires avec 96,06%.

D-Résidence

Tableau II: Répartition de la population selon la résidence

Provenance	Effectif	%
Aire de Kalifabougou	200	60,60
Aire de Torodo	130	39,39

La majorité des participants résidait dans l'aire sanitaire de Kalifabougou avec 60,60%.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

E-Fréquence des variants d'hémoglobine

Tableau III : Fréquence des variants d'hémoglobines dans la population d'étude

Variants d'hémoglobine	Effectif	%
AA	283	85,8
AS	24	7,3
AC	20	6,1
SC	2	0,6
CC	1	0,3
Total	330	100

Les hémoglobines anormales représentaient 14,3%. Le trait drépanocytaire (HbAS, 7,3%) était le plus représenté.

F-Incidence globale de l'infection palustre

Tableau IV: Incidence globale de l'infection palustre selon le bras d'intervention

Bras d'intervention	Taux d'incidence	P
Placebo	0,0075964	0,0000
10 mg	0,0054824	
40 mg	0,0049057	

Dans notre étude le taux d'incidence globale était plus élevé dans le bras placebo avec 0,0075964 cas-personne-jour. Le bras 40 mg était le plus protégé dans notre étude avec 0,0049057. Il y avait une relation statistiquement significative entre le bras d'intervention et la survenue de l'infection palustre ($p = 0.001$).

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

G. L'infection palustre selon le variant d'hémoglobine

Tableau V : Incidence globale de l'infection palustre selon le variant d'hémoglobine

Génotype	Taux d'incidence	P
AA	0,0058399	0,5487
AS	0,0052236	
AC	0,0060277	

Au cours de notre étude le variant AC était le plus touché avec un taux d'incidence de 0,0060277 cas-personne-jour sans lien statistiquement significatif ($p=0.5487$).

5.2.Résultats analytiques

A-Variants d'hémoglobine et sexe

Tableau VI : Répartition des variants d'hémoglobine selon le sexe

Sexe	Variants d'hémoglobine					Total n (%)
	AA n (%)	AC n (%)	AS n (%)	CC n (%)	SC n (%)	
Masculin	163 (86,7)	9 (4,8)	14 (7,4)	1 (0,5)	1 (0,5)	188(100)
Féminin	120 (84,5)	11 (7,7)	10 (7,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	142(100)
Total	283	20	24	1	2	330

Le sexe masculin était majoritaire quel que soit le type d'hémoglobine, excepté pour les variants AC et SC. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre le sexe et le variant d'hémoglobine ($p= 0,73$).

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

B-Variants d'hémoglobine et bras d'intervention

Tableau VII : Répartition des variants d'hémoglobine par bras d'intervention

Variant d'hémoglobine	Bras d'intervention		
	10 mg/kg	40 mg/kg	Placebo
AA(n=283)	98	93	92
AC(n=20)	3	9	8
AS(n=24)	7	7	10
CC(n=1)	0	1	0
SC(n=2)	2	0	0

Nous n'avons pas observé de différence dans la répartition des variants d'hémoglobine selon le bras d'intervention ($p = 0,26$).

C-Incidence selon le génotype et bras d'intervention

Tableau VIII : Incidence selon le génotype et par bras d'intervention

Bras d'intervention	Génotype			P
	AA	AS	AC	
Placebo	0,0075338	0,0066066	0,0107962	0,0273
10 mg	0,0055639	0,0045396	0,0060976	0,4561
40 mg	0,0050229	0,0044332	0,0043165	0,5009

Le variant AS était le plus protégé quel que soit le bras d'intervention.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

D- Evaluation de l'infection palustre

Tableau IX: Régression de Cox avec l'infection palustre à l'enroulement

Variables	Ratio	P
Sexe		
Masculin	1	
Féminin	0,9309141	0,549
Tranche d'âge		
< 30	1	
30-39	0,8072 598	0,134
≥ 40	0,8005549	0,116
Génotype		
AA	1	
AS	0,7041453	0,099
AC	1,113042	0,655
Bras d'intervention		
Placebo	1	
10 mg	0,5212709	0,000
40 mg	0,4093931	0,000

Le sexe, la tranche d'âge et le génotype n'étaient associés à aucune réduction du risque de paludisme. Par contre les bras d'intervention 10mg et 40mg étaient associés respectivement à une réduction de 48% et de 60% du risque d'avènement palustre (p=0,001).

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude avait pour but d'évaluer la relation entre les variants d'hémoglobine et l'infection palustre chez des adultes au cours d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) à Kalifabougou, Mali. De par son accessibilité géographique en toutes saisons et sa proximité du laboratoire de MRTC au Point G (environs 45 km), Kalifabougou, zone de forte transmission du paludisme, village situé dans le cercle de Kati a été choisi comme cadre d'étude.

Limites de notre étude

Notre travail s'est intéressé uniquement à quelques variants génétiques (AA, AC et AS). Nous n'avons pas étudié leurs mécanismes et le degré de protection contre l'infection palustre.

D'autres variants bien qu'ils fussent trouvés, n'étaient pas assez représentatifs pour discuter de leur effet protecteur vis-à-vis du paludisme. Nous n'avons pas tenu compte également de l'impact d'autres polymorphismes de l'hémoglobine et du globule rouge connus sur le paludisme. Nous n'avons pas non plus évalué à fond l'impact de l'intervention sur nos résultats.

1-CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Au cours de notre étude ont été inclus 330 adultes âgés de 18 à 54 ans. Dans notre population d'étude, les hommes étaient plus représentés avec 57%, que les femmes avec 43%. Le sexe ratio était de 1,32. Notre résultat était proche de ceux de OUREIBA.A en 2021 à Kalifabougou[61] et DIARRA.D en 2022 à Torodo[62], qui avaient trouvé respectivement 1,06 et 1,03. Les moins de 30 ans étaient majoritaires avec 34,85% suivi des plus de 40 ans avec 33,33%. La majorité des participants était des bambaras avec 96,06% et résidait dans l'aire sanitaire de Kalifabougou avec 60,60%.

2-VARIANTS D'HEMOGLOBINES

Dans notre population d'étude, 7,3% des volontaires présentaient le variant AS, et 6,1% le variant AC. En 2019, des études menées par TRAORE.M à Bancoumana[63], KALLOSSI.I à Kalifabougou[64] en 2019 et CISSE.A à Kéniéroba[65] en 2018 avaient montré la même prédominance avec respectivement (11,7% et 7%), (10,43% et 9,91%) et (13,95% et 8,68%). Le trait drépanocytaire était plus élevé chez les hommes que chez les femmes avec respectivement 7,4% et 7,0%. TRAORE.M avait trouvé la même prédominance avec respectivement 13,5% et 9,3%[63].

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

3-INCIDENCE DU PALUDISME

Dans notre étude, le bras placebo avait le taux d'incidence le plus élevé avec 0,0075964 cas-personne-jour, suivi du 10 mg avec 0,0054824 cas-personne-jour. Le bras 40 mg était le moins touché par l'infection palustre avec 0,0049057 cas-personne-jour. Les bras d'intervention 10 mg et 40 mg étaient associés respectivement à une réduction de 48% et de 60% du risque d'avènement palustre ($p=0,000$). Pour le bras placebo, notre résultat était supérieur à ceux de KALOSSII en 2019 à Kalifabougou[64] et de TRAORE.A en 2009 à Kambila[66] qui avaient trouvé respectivement 0,11 épisode-personne-mois et 1,52 épisode-personne-an.

Globalement, le variant AC avait l'incidence le plus élevé au cours de notre étude avec 0,0060277 cas-personne-jour suivi du variant AA avec 0,0058399 cas-personne-jour sans lien statistiquement significatif ($p=0,5487$). Le variant d'hémoglobine AC avait l'incidence le plus élevé dans les bras placebo avec un lien statistiquement significatif ($p=0,0273$), et 10mg sans lien statistique significatif ($p= 0,4561$) suivi du variant AA dans le bras 40mg ($p=0,5009$). Le variant AS était le plus protégé quel que soit le bras d'intervention.

Dans d'autres études, KALOSSII a trouvé le variant AA plus susceptible à l'infection palustre avec $p=0,1$ [64], et TRAORE.M qui a trouvé un résultat similaire avec un lien statistiquement significatif $p=0,00004$ [63].

4-RELATION ENTRE VARIANTS D'HEMOGLOBINE ET INFECTION PALUSTRE

Globalement les variants d'hémoglobines n'étaient associés à aucune diminution de l'incidence palustre bien que le variant AS soit le moins touché et AC le plus touché par l'infection palustre. Par contre dans le bras placebo, le variant AC favorisait la survenue de l'infection palustre ($p=0,0273$). Ce qui est contraire à la plupart des données de la littérature. Ces résultats nous montrent que les variants AC et AS ne protègent pas contre l'infection palustre. Par contre, plusieurs études leur confèrent une probabilité beaucoup plus faible de développer les formes graves du paludisme[45]. Les travaux d'Allison ont cependant fourni la première preuve irréfutable de la protection des sujets porteurs de trait drépanocytaire contre le paludisme, selon lesquels Il a été rapporté une réduction de risque d'infection palustre chez les sujets porteur de l'Hb AS dans les conditions d'exposition naturelles[67]. Allison a aussi démontré que ces sujets AS résistaient mieux au développement d'une infection palustre même après l'administration intraveineuse de grande quantité de GR infecté par *P. falciparum*[67]. De façon générale, l'Hb AS est associée à près de 50% de réduction de risque

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

de faire une épisode de paludisme non compliqué, cette réduction pouvant atteindre jusqu'à 80% concernant le paludisme grave ou compliqué[68]. D'autres études ont rapporté l'incidence du paludisme grave chez les sujets Hb AS. Cette incidence était réduite de 71% dans la première étude alors que la réduction atteignait 83% dans la seconde[69]. Cette protection n'est pas absolue mais relative. De nombreuses études ont montré que le trait drépanocytaire protégeait contre les formes sévères, notamment le paludisme cérébral et le paludisme non compliqué. Toutefois, la protection contre le paludisme asymptomatique est controversée, certaines études observant des densités parasitaires (associées au paludisme asymptomatique) plus faibles chez les sujets Hb AS que Hb AA, alors que d'autres décrivent des parasitémies similaires[70,71]. D'autres études ont suggéré que cette résistance serait fonction de la zone de transmission (une zone de transmission continue protégerait plus qu'une zone de transmission saisonnière)[72].

En 2000 Agarwal et ses collaborateurs ont rapporté que chez les dogons du Mali, les sujets porteurs d'Hb AC présentaient 29% de moins de risque de souffrir d'un neuropaludisme que les sujets Hb AA[73]. Un an plus tard, Modiano confirmait ces résultats dans une étude réalisée au Burkina Faso avec les mêmes proportions. La plupart des études confèrent aux variants Hb AS et Hb AC une protection contre les formes graves du paludisme notamment le neuropaludisme, et seulement Hb AS serait associée à une protection contre le paludisme simple et l'anémie grave. La protection conférée par l'hémoglobine C serait dose-dépendante[74].

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

7. CONCLUSION

Au cours de notre étude, nous avons trouvé en plus de l'Hb AA, les variants AS, AC, SC, CC respectivement à des proportions différentes. Au terme de ce travail, il ressort qu'il n'y avait aucun lien entre les variants d'hémoglobine et l'infection palustre à *Plasmodium falciparum*. Par contre le variant AC était associé à une augmentation de l'infection palustre dans le bras placebo. Les bras d'intervention 10mg et 40mg étaient associés à une réduction de risque d'infection palustre.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

8. RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude et au vu de nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

- **Aux Autorités**

Continuer la collaboration avec les chercheurs pour une meilleure promotion de la recherche.

- **Aux chercheurs**

Etendre ce type d'étude à d'autres localités du pays sur une taille plus importante en prenant en compte d'autres polymorphismes génétiques.

- **Aux populations**

De continuer à participer massivement aux études de recherche.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

9. REFERENCES :

1. Masson E. Les hémoglobines normales et pathologiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X16301265>
2. Larousse | hémoglobine [Internet]. Larousse. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/h%C3%A9moglobine/39524>
3. Valérie G. Mise en place de l'électrophorèse capillaire MINICAP® (Sebia) pour le diagnostic des hémoglobinopathies au CHU de Nancy [Mémoire du diplôme d'études spécialisées de biologie médicale]. [Nancy]; 2014. - Recherche Google.
4. Sadio Keita. L'Impact de la supplémentation martiale chez des enfants d'âge scolaire anémiques et porteurs d'hémoglobinopathies S et C au Mali. [Thèse de Médecine]. FMPOS/USTTB; 2006. 44 p.
5. Fanta MS. Etude de la prévalence de Plasmodium malariae et de sa susceptibilité ex-vivo aux molécules à activité antiplasmodiale à Faladjé, Mali.
6. OMS.Paludisme [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur:
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
7. Tropicale AS. Santé : Le paludisme demeure la première cause de mortalité au Mali [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur:
<https://www.santetropicale.com/actus.asp?id=32424&action=lire>
8. LABIE Dominique.Hématologie - Hémoglobinopathies et paludisme à Plasmodium falciparum : un exemple d'effet épistatique négatif? .2006;16(4): 269-270.
9. Allison AC. Polymorphism and Natural selection in human populations. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1964;29:137-49.
10. Greenwood B. Progress in malaria control in endemic areas. Travel Med Infect Dis. juill 2008;6(4):173-6.
11. Futura Santé. Hémoglobine [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur:
<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/corps-humain-hemoglobine-755/>

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

12. Evan M. Braunstein. Présentation de l'anémie - Troubles du sang - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/an%C3%A9mie/pr%C3%A9sentation-de-l%E2%80%99an%C3%A9mie>
13. Jane Liesveld. Polyglobulie essentielle - Troubles du sang [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/syndromes-myéoloprolifératifs/polyglobulie-essentielle>
14. MC Van Beekvelt 1, WN Colier , RA Wevers , BG Van Engelen. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle | Journal of Applied Physiology. feb2001; 90(2): 511-519.
15. Mh S, Bg F, Dr H, Dj W. Disorders of hemoglobin: Genetics, pathophysiology, and clinical management, second edition. 1 janv 2009 [cité 27 mars 2023];i-iv. Disponible sur: <https://www.imm.ox.ac.uk/publications/533811>
16. Wikipédia. Hémoglobine [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9moglobine>
17. Hsia CC. Respiratory function of hemoglobin. N Engl J Med. 22 janv 1998;338(4):239-47.
18. Biagioli M, Pinto M, Cesselli D, Zaninello M, Lazarevic D, Roncaglia P, et al. Unexpected expression of alpha- and beta-globin in mesencephalic dopaminergic neurons and glial cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 sept 2009;106(36):15454-9.
19. Beall CM, Song K, Elston RC, Goldstein MC. Higher offspring survival among Tibetan women with high oxygen saturation genotypes residing at 4,000 m. Proc Natl Acad Sci. 28 sept 2004;101(39):14300-4.
20. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park H, et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. Ann Intern Med. 17 juin 2008;148(12):939-55.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

21. Michel COHEN-SOLAL, Jean-Claude DREYFUS : HÉMOGLOBINOPATHIES, Les maladies de l'hémoglobine - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/hemoglobinopathies/2-les-maladies-de-l-hemoglobine/>
22. Pouire YAMEOGO. Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha thalassémie au centre médical saint Camille de Ouagadougou. Mémoire de DEA. Ecole Doctorale Régionale de RA-Biotech Université de Ouagadougou. 2009.55p [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/16681860/memoire-de-dea-cerbafoorg>
23. Guerard V. Mise en place de l'électrophorèse capillaire MINICAP® (Sebia) pour le diagnostic des hémoglobinopathies au CHU de Nancy. [cité 24 mars 2023]; Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733413>
24. El Maataoui A, Ouzzif Z. L'hémoglobine C/OArabe : histoire d'une famille. *Pathol Biol.* oct 2012;60(5):320-1.
25. Lucile Jeanne. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. *avr2010.21(434):17-20.*
26. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Incidence, prévalence et années vécues avec un handicap aux niveaux mondial, régional et national pour 301 maladies et blessures aiguës et chroniques dans 188 pays, 1990-2013 : une analyse systématique pour l'étude sur la charge mondiale de morbidité 2013. *Lancet Lond Engl.* 22 août 2015;386(9995):743-800.
27. D. Labie. J. Elion. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine *Molecular and pathophysiological bases.* December 2005.2(4):220-239.
28. Patrice Bourée. Alireza Ensaf. La drépanocytose : une hémoglobinopathie tropicale qui devient cosmopolite - *EM consulte.* Nov 2012.23 (481):15-17.
29. Bardakdjian-Michau J. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Arch Pédiatrie.* juin 2008;15(5):738-40.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

30. F. Lionnet.J.-B. Arlet.P. Bartolucci.A. Habibi.J.-
A.Ribeil.K.Stankovic.Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte - EM consulte. 30(3):162-223.
31. F. Lionnet.K. Stankovic-Stojanovic .R. Girot.Drépanocytose chez l'adulte - EM consulte [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1225078/drepanocytose-de-l-adulte>
32. Bushra Moiz.Mashhooda Rasool Hashmi,Amna Nasir , Anila Rashid , Tariq Moatter.Syndromes d'hémoglobine E dans la population pakistanaise [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22443415/>
33. B. Gulbis.F. Cotton.Hémoglobines anormales rares - EM consulte.01jan2023 [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/28353/hemoglobines-anormales-rares>
34. Aguilar Martinez P, Badens C, Bonello-Palot N, Cadet E, Couque N, Ducrocq R, et al. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies [Flowcharts for the diagnosis and the molecular characterization of hemoglobinopathies]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 3 juill 2010;68:455-64.
35. Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) Jasco2029 Plus | www.fsr.ac.ma.
36. Ressources pédagogiques numériques interactives dans l'analyse chimique de milieux complexes.Chimactiv [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.agreenium.fr/formation/chimactiv-ressources-pedagogiques-numeriques-interactives-dans-lanalyse-chimique>
37. Test rapide de cellule falciforme.MYMEDICALEXPO [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.medicalexpo.fr/prod/biomedomics-inc/product-116889-870830.html>
38. Wéry M. Les plasmodiums parasites de l'homme : paludisme ou malaria, In *Protozoologie médicale*. Ed.De Boeck. Belgique: De Boeck Université; 1995.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

39. Kamaté F. Impact des polymorphismes de l'hémoglobine et du globule rouge sur la fréquence du paludisme dans la commune rurale de Bancoumana (Mali. 2012;
40. M.Allaseini Balam, Epidémiologie du paludisme chez les scolaires de Donéguébougou durant l'année scolaire 2007-2008.[Thèse de Médecine].FMOS/USTTB; 2010. 100 p.
41. Mali malaria PStrag 2013-17PNLP_0.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20malaria%20PStrag%202013-17PNLP_0.pdf
42. Elodie-Anne STAUDT. Un Vaccin contre le Paludisme : obstacles, espoirs et avancées [Thèse de Pharmacie]. UL; 2009. - Recherche Google.
43. paludisme.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <http://medecinotropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>
44. Tatiana M Lopera-Mesa et al.Impact des variantes des globules rouges sur le paludisme infantile au Mali : une étude de cohorte prospective.Lancet Haematol. 01avr2015;2(4):p140–149 [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
45. Diakité SAS. Polymorphismes érythrocytaires et protections contre le paludisme a Plasmodium falciparum : exploration de mécanismes innés [These de doctorat]. Paris 6; 2015.
46. Jürgen May et al.Variantes de l'hémoglobine et manifestations de la maladie dans le paludisme grave à falciparum.23 mai 2007;297(20):2220-6.
47. JF Trapé et al.Le projet Dielmo : une étude longitudinale de l'infection naturelle du paludisme et des mécanismes d'immunité protectrice dans une communauté vivant dans une zone holoendémique du Sénégal.Août 1994;51(2):123-37.
48. Stevenson MM, Riley EM. Innate immunity to malaria. Nat Rev Immunol. mars 2004;4(3):169-80.
49. Ripert C. Paludisme, In Epidémiologie des maladies parasitaires [Internet]. Eds Tec & Doc Lavoisier. Londres; 1996 [cité 6 juill 2018]. Disponible sur:

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

<https://www.decite.fr/livres/epidemiologie-des-maladies-parasitaires-9782743000769.html> - Search Results. PubMed.

50. Vaccination. In: Wikipédia. 2023.
51. K Marsh. Le paludisme, une maladie négligée ? Parasitologie. 1992;104 Suppl:S53-69. doi: 10.1017/s0031182000075247. PMID: 1589300. [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1589300/>
52. Hoffman SL, Isenbarger D, Long GW, Sedegah M, Szarfman A, Waters L, et al. Sporozoite Vaccine Induces Genetically Restricted T Cell Elimination of Malaria from Hepatocytes. Science. 1989;244(4908):1078-81.
53. Malik A, Egan JE, Houghten RA, Sadoff JC, Hoffman SL. Human cytotoxic T lymphocytes against the Plasmodium falciparum circumsporozoite protein. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 avr 1991;88(8):3300-4.
54. Lalvani A, Moris P, Voss G, Pathan AA, Kester KE, Brookes R, et al. Potent induction of focused Th1-type cellular and humoral immune responses by RTS,S/SBAS2, a recombinant Plasmodium falciparum malaria vaccine. J Infect Dis. nov 1999;180(5):1656-64.
55. Duffy PE, Kaslow DC. A novel malaria protein, Pfs28, and Pfs25 are genetically linked and synergistic as falciparum malaria transmission-blocking vaccines. Infect Immun. mars 1997;65(3):1109-13.
56. Merepen dite agnès g. validation d'une technique elisa pour l'évaluation de l'immunogénicité en phase ib du candidat vaccin ama1-c1/alhydrogel contre le plasmodium falciparum au mali. [thèse de pharmacie]. FAPH/USTTB;2006.
57. Vaccins antipaludiques (RTS, S et R21) [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>
58. Flynn, Gregory, Hx, K W, Trama, Ko S, et al. Un anticorps monoclonal humain prévient l'infection palustre en ciblant un nouveau site de vulnérabilité du parasite Nat Med. 2018

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

May;24(4):408-416. Nat Med [Internet]. mai 2018 [cité 4 avr 2023];24(4). Disponible sur: <https://hdl.handle.net/1721.1/128661>

59. Murugan R, Scally SW, Costa G, Mustafa G, Thai E, Decker T, et al. Evolution of protective human antibodies against Plasmodium falciparum circumsporozoite protein repeat motifs. Nat Med. juill 2020;26(7):1135-45.
60. Wang LT, Pereira LS, Flores-Garcia Y, O'Connor J, Flynn BJ, Schön A, et al. A Potent Anti-Malarial Human Monoclonal Antibody Targets Circumsporozoite Protein Minor Repeats and Neutralizes Sporozoites in the Liver. Immunity. 13 oct 2020;53(4):733-744.e8.
61. A.OUREIBA.Evaluation du paludisme chez les enfants de 0 A 5 ans au CSCom de Kalifabougou(KATI) MALI.[Thèse de Medecine].FMOS/USTTB;2019 . 71 p.
62. D.DIARRA.Prévalence de l'infection palustre et signes associés dans l'aire du Centre de santé Communautaire de Torodo, Kati, 2020.[Thèse de Medecine].FMOS/USTTB ;2022 . 78 p.
63. M.TRAORE.Evaluer la fréquence des variants d'hémoglobine et son impact sur la parasitémie à Plasmodium, les paramètres hématologiques et biochimiques des participants à l'essai vaccinal antipaludique (Pfs25-230/AS01) à Bancoumana de Mars 2017 à Mars 2018.[Thèse de Pharmacie].FAPH/USTTB; 2019.
64. I.KALLOSSI.Incidence du paludisme au sein d'une cohorte dans un contexte de CPS à Kalifabougou (Kati).[Thèse de Medecine].FMOS/USTTB;2019 . 85 p.
65. A.CISSE.Influence de la Persistance de P. falciparum et de la multiclonalité sur le risque de paludisme clinique à Kéniéroba, Mali.[Thèse de Medecine].FMOS/USTTB;2018 . 115 p.
66. TRAORE.A.Réponse des anticorps anti-AMA1-FVO de Plasmodium falciparum et l'incidence du paludisme Kambila. Thèse de médecine 2009 [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/8825/09M222.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

67. Allison AC. La répartition du trait drépanocytaire en Afrique de l'Est et ailleurs, et sa relation apparente avec l'incidence du paludisme subtertien. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* juill 1954;48(4):312-8.
68. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Hémoglobinopathies et épidémiologie clinique du paludisme : revue systématique et méta-analyse. *Lancet Infect Dis.* juin 2012;12(6):457-68.
69. Williams TN, Mwangi TW, Wambua S, Peto TEA, Weatherall DJ, Gupta S, et al. Épistase négative entre les effets protecteurs contre le paludisme de l'alpha+-thalassémie et le trait drépanocytaire. *Nat Genet.* nov 2005;37(11):1253-7.
70. Willcox MC, Beckman L. Variantes de l'hémoglobine, bêta-thalassémie et types G-6-PD au Libéria. *Hum Hered.* 1981;31(6):339-47.
71. Edington GM, Laing WN. Relation entre les hémoglobines C et S et le paludisme au Ghana. *Br Med J.* 20 juill 1957;2(5037):143-5.
72. J.-P. Chippauxw, A.Massougbodji, J. Castelw, M. Akogbeto, I. Zohounq , T. Zohoun. Parasitémies à *Plasmodium falciparum* ou *P. malariae* chez les porteurs du trait drépanocytaire dans différents biotopes du Bénin. Masson,Paris, 1992. 40. 246-251 [Internet]. [cité 29 déc 2023]. Disponible sur: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_6/b_fdi_33-34/37398.pdf
73. Agarwal A, Guindo A, Cissoko Y, Taylor JG, Coulibaly D, Koné A, et al. L'hémoglobine C associée à la protection contre le paludisme grave chez les Dogon du Mali, une population d'Afrique de l'Ouest avec une faible prévalence d'hémoglobine S. *Blood.* 1 oct 2000;96(7):2358-63.
74. Modiano D, Luoni G, Sirima BS, Simporé J, Verra F, Konaté A, et al. L'hémoglobine C protège contre le paludisme clinique à *Plasmodium falciparum*. *Nature.* 15 nov 2001;414(6861):305-8.

10. ANNEXE

1. Procédures standard opératoires (SOP) de la goutte épaisse

❖ Principe :

C'est une technique de concentration permettant un repérage rapide des parasites dans le sang.

❖ Matériels :

- Des gants de protection de bonne qualité
- Lames nettoyées et emballées (en quantité supérieure aux besoins)
- Des lancettes stériles, de l'éthanol à 70 %
- Du coton hydrophile
- Un collecteur d'aiguilles
- Une boîte ou un plateau pour le séchage des lames à l'horizontale en les protégeant des mouches et de la poussière ;
- Des formulaires ou un registre ;
- Un stylo à bille pour les formulaires ou registres ;
- Un crayon pour écrire sur la lame et un petit taille-crayon

❖ Mode opératoire

Prélever une grosse goutte de sang (environ 5-10 μ l) en le déposant directement à l'extrémité d'une lame (l'autre extrémité étant généralement réservée au frottis). A l'aide du coin d'une deuxième lame, étaler la goutte sur 1 cm de diamètre en tournant pendant quelques secondes. Laisser sécher avec soin, ne jamais fixer (cela altère la coloration).

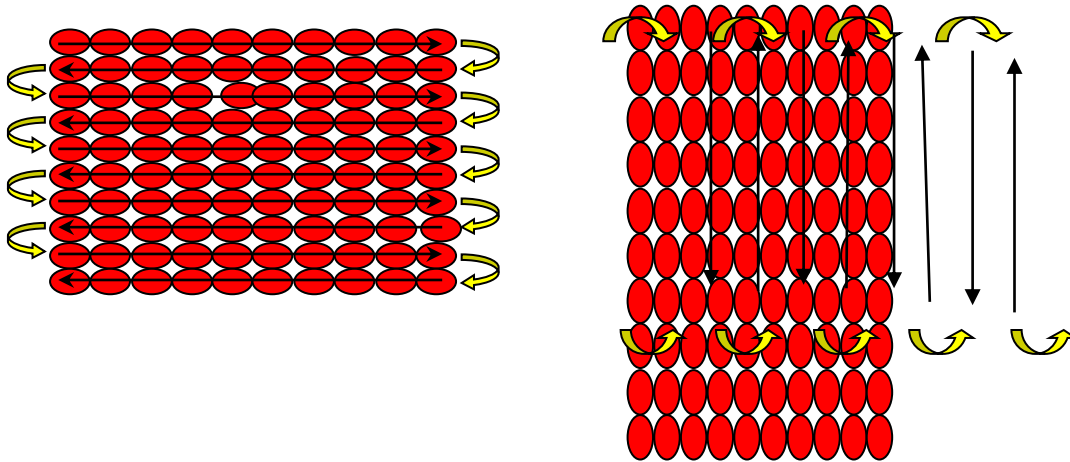
❖ Coloration

Il y a deux méthodes de coloration avec le Giemsa : la méthode rapide (colorant à 10 % durant 15 à 20 min) et la méthode lente (colorant à 3 % pendant 45 min). On emploie la méthode lente pour colorer un plus grand nombre de lames, comme c'est le cas dans les enquêtes transversales ou épidémiologiques et pour les travaux de recherche sur le terrain. Méthode rapide (10 %) C'est la méthode la plus courante pour colorer simultanément de 1 à 15 lames. En cas d'urgence c'est la méthode rapide qui est utilisée.

❖ Lecture et quantification

Une goutte d'huile à immersion est placée sur la GE. Les parasites sont recherchés en utilisant l'objectif à immersion (x100) du microscope. Pour le comptage des parasites, la lame est examinée de gauche à droite ou de haut en bas comme indiqué ci-dessous afin d'identifier les parties de la GE où la répartition des leucocytes est distribuée de façon homogène.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.



Sens de lecture d'une lame en horizontal (1)

Sens de lecture d'une lame en vertical (2)

Figure 12 : Technique de lecture d'une lame

Les formes asexuées (trophozoïtes) et les formes sexuées (gamétocytes) de chaque espèce plasmodiale observée sont comptées en notant simultanément les leucocytes. Le comptage se faisait sur 40 champs ou 500 leucocytes. Une lame n'est déclarée négative qu'après lecture d'au moins 100 champs de la GE sans détecter une forme plasmodiale. La densité parasitaire par μL de sang est calculée en divisant le nombre de parasites comptés, par le nombre de leucocytes comptés multiplié par 8000.

❖ **Avantages et inconvénients**

- **Avantages :** La GE est sensible et donne une concentration parasitaire d'environ 20 fois plus que celle d'un frottis et peut détecter des parasites au taux extrêmement faible (5 parasites/ μl de sang) soit une parasitémie de 0.0001%
- **Inconvénients :** lente et diagnostic d'espèce difficile.

2. Protocole mode opératoire du frottis mince (FM)

❖ **Principe :**

Le frottis minces est utilisé pour l'examen morphologique plus détaillée et pour déterminer les espèces de parasites. Etalement de sang sur une lame porte objet, prélevé à partir de prélèvement de sang capillaire ou de sang veineux.

❖ **Matériels :**

- Lancette stérile à usage unique
- Sous paillasse
- Coton alcoolisé
- Gant à usage unique
- Lame porte objet dégraissée
- Sac poubelle

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

-Etiquettes ou crayon

❖ **Mode Opérateur :**

➤ **Prélèvement**

-Piqûre au niveau du 3^{ème} ou 4^{ème} doigt de la main

-Chez les nourrissons de moins de 6 mois, la piqûre se fait au niveau du talon ou du gros orteil.

-Nettoyer l'endroit choisi avec l'alcool

-Piquer d'un coup sec et rapide

-Essuyer la première goutte de sang avec un tampon de coton sec

-Presser le doigt piqué pour faire sortir une goutte de sang.

-Confectionner les frottis sanguins, sur une surface dure et plane

-Déposer 2,5-5µl de sang sur la lame.

➤ **Confection frottis mince (FM)**

-Glisser le bord du frotoir jusqu'à ce qu'elle touche la goutte de sang (laisser fuser)

-Etaler d'un coup sec et régulier en respectant un angle de 45°, tout le sang doit être étalé avant d'atteindre l'autre extrémité de la lame.

-La queue du FM à couche monocellulaire : régulière, non striée.

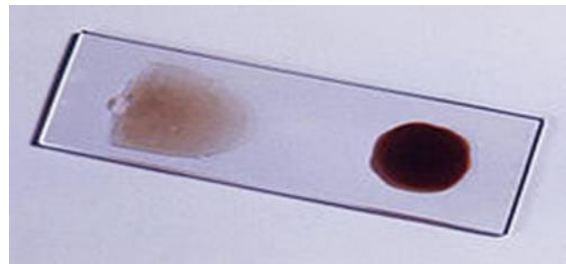
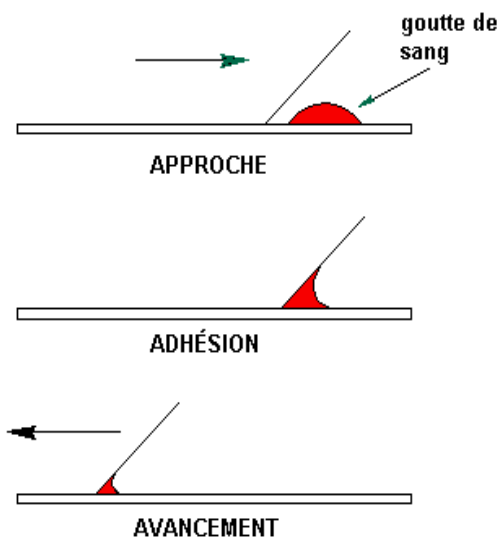


Figure 13 : schémas de confection d'un frotti

➤ **Fixation et Séchage des frottis**

sanguins

-Après séchage, fixer les frottis minces au méthanol

-Plonger le frottis mince au méthanol pendant 3 à 5 secondes

-Laisser sécher les frottis sur une surface plane

➤ **Coloration :**

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

-Recouvrir le frottis de colorant à 10% pendant 10-15 min : coloration rapide.

- 3% pendant 30 min : coloration lente

-Rincer sous un filet d'eau distillée ou du robinet dans l'évier

-Laisser sécher le frottis à l'air libre au moins pendant 1h au minimum ou utiliser un séchoir.

-Le pH du colorant doit être légèrement alcalin/ (7.2- 7.4). Une coloration acide pourrait empêcher la mise en évidence des parasites.

➤ **Lecture :**

-Placer une goutte d'huile d'immersion sur le frottis mince (Vers la queue) puis lire avec l'objectif $\times 100$. Sélectionner une zone dans laquelle les globules rouges ne se chevauchent pas.

-Examiner la queue ou les bords du frottis et identifier les espèces de parasites en notant les caractéristiques suivantes :

- La forme du trophozoïte
- Le nombre du trophozoïte dans le globule rouge
- La taille du globule rouge infecté
- Le nombre de mérozoïte par schizonte
- La forme du gamétocyte
- Et autres inclusions dans les globules rouges infectés.

-Compter tous les globules rouges puis les globules rouges infectés dans au moins cinq champs. Calculer le pourcentage de globules rouges infectés.

-Une fois le comptage terminé, on calcule le nombre relatif de parasites par rapport au nombre de leucocytes et l'on exprime le résultat en « parasites par microlitre de sang », à partir d'une simple formule de mathématique :
$$\text{Nombre de parasites} \times 8000 / \text{Nombre de leucocytes} = \text{parasites par microlitre}$$

Avantages

-Technique rapide (diagnostic d'urgence)

-Diagnostic d'espèce

Inconvénients

-Peu sensible (problème pour les parasitémies faibles Seuil).

3. Technique de détermination des variants d'hémoglobine avec le Smart life de Poly LC

❖ **Principe de la procédure**

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

Le Smart life de Poly LC est basé sur le principe de la chromatographie liquide en haute performance. L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelé phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire (les « grains » sont de très petite taille).

L'analyse LC met en œuvre plusieurs étapes : préparation de l'échantillon par l'opérateur, injection, séparation chromatographique, détection.

En CLHP, l'opérateur ayant une solution à analyser, la prépare dans un mélange similaire à celui circulant dans le système. Il introduit une faible quantité de ce mélange dans une boucle d'injection afin d'éviter les phénomènes de Band broadening, puis commence l'acquisition. La boucle est alors reliée dans l'injecteur au reste du système, provoquant le passage des molécules jusqu'en tête de colonne chromatographique. Cette colonne, choisie parmi la très large gamme commerciale, est remplie d'une phase stationnaire, qui permettra de séparer les molécules chimiques en fonction de certaines de leurs propriétés respectives (taille, polarité, hydrophilie, affinité, contenu en métaux...). Les molécules sortiront ainsi de la colonne à différents temps appelés temps de rétention, suivant leurs interactions avec la phase stationnaire et la phase mobile, et seront détectées, par le détecteur, là aussi, en fonction de certaines de leurs propriétés.

❖ Matériel

1. Méthanol
2. Seringue de 50 µl
3. Phase mobile 1 et 2
4. Tubes de 1,8 ml
5. Pipette et embout de 2 à 20 µl
6. Échantillons dans EDTA
7. Système de filtration de la solution (inclus dans le kit de la machine)
8. Contrôle du sang mis en commun
9. Eau de Javel Clorox
10. Échelle

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

11. Réactifs de Sigma-Aldrich : Bis-tris (poids moléculaire 209,24 ; > 99 %) ; cyanure de potassium (poids moléculaire 65,12 ; > 98 %) ; chlorure de sodium (poids moléculaire 58,44 ; 99 %)

❖ Mesures de sécurité et précautions

Portez des gants de protection et une blouse tout au long de la procédure.

❖ Procédure

1. Mise sous tension du système

-La tablette étant éteinte, branchez le cordon d'alimentation ou l'adaptateur de batterie 12 V dans le port 12 V CC juste au-dessus de l'interrupteur d'alimentation dans le coin inférieur droit.

-Basculez l'interrupteur d'alimentation vers le haut en position ON. Ensuite, allumez la tablette en maintenant le bouton d'alimentation de la tablette enfoncé pendant 3 secondes ou jusqu'à ce que vous sentiez une vibration.

-Double-cliquez sur l'icône Clarity sur le bureau pour donner au logiciel de chromatographie le temps de se charger pendant que vous effectuez les étapes d'amorçage ci-dessous.

2. Remplissage des réservoirs

-Assurez-vous que le levier de l'injecteur est tourné complètement vers la gauche en position de chargement.

-Retirez la conduite d'admission de la pompe B en dévissant l'écrou PEEK fixé au raccord sur le dessus de la bouteille.

-Retirez le réservoir de la pompe B en le tirant vers le haut.

-Une fois le réservoir B retiré, dévissez le couvercle et remplissez-le de la phase mobile appropriée. Mettez-le de côté.

-Répétez le processus de remplissage du réservoir A. Mettez-le de côté.

-Avant de replacer les réservoirs dans le boîtier, suivez les étapes ci-dessous pour remplir le liquide de rinçage des joints (si nécessaire) et assurez-vous que les connexions du flacon de déchets sont solidement fixées.

3. Amorçage du liquide de rinçage du piston/joint

-Retirez les deux conduites du haut du flacon de rinçage des joints.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

-Retirez le flacon de rinçage de l'appareil, dévissez le couvercle et remplissez-le de solution de rinçage. (4:1 MeOH:H₂O déionisé).

-Remettez le flacon de lavage à l'intérieur de l'appareil et fixez la conduite avec la flèche pointée vers l'instrument (→) au port sur lequel le tube pend à l'intérieur du flacon.

-Fixez l'adaptateur d'amorçage du lavage des joints fourni à la conduite de retour marquée d'une flèche pointée vers le flacon de lavage des joints (←). Tirez environ 10 ml à travers le système de lavage des joints.

-Retirez l'adaptateur d'amorçage du lavage des joints et fixez la conduite de retour au port du flacon marqué d'un (←)

-Avant de faire glisser le flacon de lavage des joints contre le flacon d'évacuation, assurez-vous que les deux connexions de la conduite d'évacuation sont serrées dans leurs ports respectifs.

-Amorçage du piston/lavage des joints

-Faites glisser le flacon de lavage des joints contre le flacon d'évacuation. Il doit s'adapter parfaitement sous les deux conduites d'évacuation.

-Remettez le réservoir A dans le boîtier. Fixez la conduite de pompe, puis faites-la glisser à côté de la bouteille de lavage du joint.

-Répétez ce processus avec le réservoir B

-Desserrez les bouchons supérieurs des deux réservoirs de phase mobile (MP) et de la bouteille d'évacuation, mais ne les retirez pas complètement.

-Amorcez les têtes de pompe en fixant l'adaptateur d'amorçage à la vanne Prime/Purge et tirez deux seringues de MP à travers l'instrument. Assurez-vous qu'il n'y a pas de bulles d'air dans les conduites MP.

-Retirez l'adaptateur d'amorçage et fermez la vanne d'amorçage/purge.

4. Préparation des phases mobiles

Phase mobile A :

Composition : 0,020 M Bis-Tris, 0,002 M KCN, pH=6,90

Mode d'emploi : Utilisez une combinaison de Bis-Tris et de Bis-Tris : HCl pour atteindre 0,020 M de Bis-Tris à pH=6,90 sans avoir à ajuster le pH avec HCl et un pH-mètre. En

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

mesurant avec précision et en suivant les montants indiqués ci-dessous, les deux phases mobiles devraient sortir à leur pH correct. Il est conseillé de les tester avec un pH-mètre ou un stylo une fois terminé.

Pour 1L de MP A :

ÉTAPE 1 : Dans un flacon ou une bouteille de 1L, ajoutez 2,5104g de Bis-Tris (0,012M Bis-Tris) et 1,9656g de Bis-Tris HCl (0,008 M Bis-Tris). Manipulez et pesez soigneusement 0,1302 g de KCN, ajoutez-le à la même bouteille. Dissoudre les sels avec 500 ml de H₂O déionisée ou distillée. Soit faites tourner le mélange avec un barreau magnétique et une assiette ou remuer à la main jusqu'à ce que tous les sels soient dissous.

ÉTAPE 2 : Filtrer le tampon concentré avec une membrane filtrante de 0,45 µm maintenue dans un verre support de filtre à vide. Le support doit avoir un capuchon de base fritté pour éviter les fuites.

ÉTAPE 3 : Diluer à 1 L à l'aide d'une fiole jaugée et d'eau déminéralisée ou distillée.

La solution MP A résultante doit être : 0,020 M de Bis-Tris, 0,002 M de KCN, pH = 6,90.

Mobile Phase B :

Composition : 0,020 M Bis-Tris, 0,002 M KCN, + 0,200 M NaCl, pH=6,57

Instructions : La phase mobile B est similaire à la phase mobile A. Les deux différences majeures sont l'ajout de 0,200 M de NaCl et le changement de rapport entre Bis-Tris et Bis-Tris HCl pour donner un pH final inférieur à celui de la phase mobile A.

Pour 1L de MP B :

ÉTAPE 1 : Dans un flacon ou une bouteille de 1L, ajoutez 1,4644g de Bis-Tris (0,007M Bis-Tris) et 3,1941g de Bis-Tris HCl (0,013M Bis-Tris). Manipulez et pesez soigneusement 0,1302 g de KCN, ajoutez-le à la même bouteille. Ajoutez ensuite 11,7000 g de NaCl.

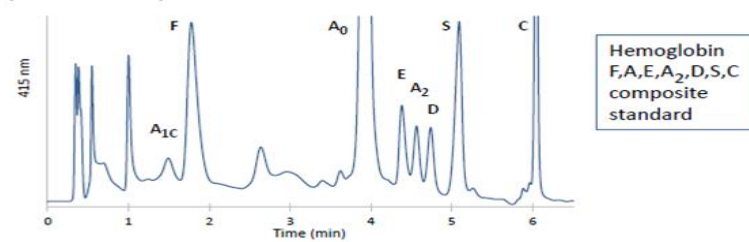
Dissoudre les sels avec 500 ml de H₂O déionisée ou distillée. Soit faites tourner le mélange avec un agitateur magnétique et plaque ou agiter à la main jusqu'à ce que tous les sels soient dissous.

ÉTAPE 2 : Filtrer le tampon concentré avec une membrane filtrante de 0,45 µm maintenue dans un verre support de filtre à vide. Le support doit avoir un capuchon de base fritté pour éviter les fuites.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

ÉTAPE 3 : Diluer à 1 L à l'aide d'une fiole jaugée et d'eau déminéralisée ou distillée.

La solution MP B résultante doit être : 0,020 M de Bis-Tris, 0,002 M de KCN, 0,200 M de NaCl à pH=6,57.



Exemple de chromatogramme pour la détermination des variants d'hémoglobines

Smart life de Poly LC

❖ Démarrage de l'analyse

-Une fois qu'une méthode est chargée dans le système, les pompes commenceront à pomper au débit et au MP pourcentage établi dans la première ligne du tableau de gradient LC.

-À ce stade, le levier de l'injecteur doit être en position charge (complètement à gauche).

-Après avoir rempli la boucle de chargement avec un échantillon (4 µl de sang total dans 1 ml de phase mobile A puis prendre 45 µl), faites pivoter le levier de l'injecteur complètement vers la droite d'un seul mouvement rapide vers la position INJECTION/DÉMARRAGE.

-Dès que le levier de l'injecteur est tourné complètement vers la DROITE, la pente et les données la collecte va commencer.

• Gestion/Exportation de données

-Une fois l'exécution terminée, un rapport sera automatiquement généré. En fonction de la valeur par défaut paramètres, soit il apparaîtra immédiatement, soit vous pourrez l'ouvrir en cliquant sur l'icône chromatogramme sur la fenêtre de l'instrument.

-Un rapport peut être personnalisé à presque tous les égards dans fenêtre chromatogramme (Exemples : mise à l'échelle, coloration, ajout de données précédentes, méthodes d'intégration en % de surface, etc.)

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

-Veuillez consulter les tutoriels, les vidéos et les informations fournies sur CLARITY sur : www.DATAAPEX.com

--Après avoir personnalisé le rapport, il peut être enregistré au format pdf en cliquant sur fichier puis sur imprimer au pdf.

-Les données peuvent être exportées pour être utilisées dans d'autres logiciels graphiques en cliquant sur fichier puis exporter. Il existe une variété d'options (ASCII fonctionnera avec MS Excel et PowerPoint)

- Rapport des résultats

Les résultats seront retranscrits sur des « Feuilles de résultats Hemocue » et les résultats seront disponibles dans les 30 minutes. Les valeurs critiques doivent être immédiatement enregistrées sur une feuille de rapport communiquées au clinicien, tandis que les valeurs anormales doivent être signalées à la fin de la journée ou au plus tard le lendemain. En cas de retard dans le traitement des échantillons, le clinicien sera informé par email/téléphone en précisant les raisons.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Prénom & Nom : Lassinè CAMARA

Faculté et Pays d'origine : Faculté de Pharmacie de l'USTTB, Bamako, Mali

Email : lassine.camara@icermali.org ; Tél : 00223 / 71 90 85 82

rAnnée universitaire : 2023-2024

Ville de soutenance : Bamako

Dépôt légal : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie de l'USTTB.

Domaine d'intérêt : Parasitologie, Hématologie, Santé publique et Immunologie.

Titre de la thèse : Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

Résumé

Notre avons réalisé cette étude pour évaluer la relation entre les variants d'hémoglobines et l'infection palustre à Pf chez des adultes âgés de 18 à 55 ans, tirés des sujets d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) qui s'est déroulé à Kalifabougou en 2021.

Au total 330 adultes ont été inclus dans notre étude répartis en 3 bras d'intervention : 10 mg, 40 mg et placebo, suivis durant une période de 6 mois après administration de l'anticorps monoclonal CIS43LS. Nous avons déterminé les variants AA, AS, AC, SC, CC à l'aide de la technique CLHP à des proportions variables, dont seuls les trois premiers ont fait l'objet d'analyse au cours de notre étude. Les prévalences de l'Hb AS et l'Hb AC sont respectivement de 7,3% et de 6,1%.

Globalement les variants AS et AC n'étaient associés à aucune diminution de l'incidence palustre. Le variant AC était par contre associé à une augmentation de l'incidence palustre dans le bras placebo ($p=0,0273$). Ces résultats nous montrent que l'Hb AC et l'Hb AS ne protègent pas contre l'infection palustre. D'autres études plus approfondies sont nécessaires pour apporter plus de clarification sur cette thèse.

Mots clés : Hémoglobine, paludisme, anticorps, Mali.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

Summary

We performed this study to evaluate the relationship between hemoglobin variants and Pf malaria infection in adults aged 18 to 55 years, drawn from subjects of a clinical trial of monoclonal antibodies (CIS43LS) which took place in Kalifabougou in 2021.

A total of 330 adults were included in our study divided into 3 intervention arms : 10 mg, 40 mg and placebo, followed for a period of 6 months after administration of the monoclonal antibody CIS43LS. We determined the AA, AS, AC, SC, CC variants using the HPLC technique at varying proportions, of which only the first three were analyzed during our study. The prevalence of Hb AS and Hb AC are 7.3% and 6.1% respectively.

Overall, the AS and AC variants were not associated with any reduction in malaria incidence. The AC variant was, on the other hand, associated with an increase in malaria incidence in the placebo arm ($p=0.0273$). These results show us that Hb AC and Hb AS do not protect against malaria infection. Other more in-depth studies are necessary to provide more clarification on this thesis...

Keywords : Hemoglobin, malaria, antibody, Mali.

Variants d'hémoglobine et infection palustre à *Plasmodium falciparum* chez des adultes lors d'un essai clinique d'anticorps monoclonaux (CIS43LS) en 2021 à Kalifabougou, Mali.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !