

**MINISTERE DES ENSEIGNEMENTS
SECONDAIRE, SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi**

UNIVERSITE DU MALI

**FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
DU MALI**

ANNEE 1998

Thèse N° 957

**HEMOGLOBINOPATHIES ET PALUDISME CHEZ L'ENFANT
D'AGE SCOLAIRE AU MALI.
IMPACT DE DEUX SCHEMA DE SUPPLEMENTATION MARTIALE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 25 Avril 1998 devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali.

Par ALDIOUMA GUINDO

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

Membres du Jury :

**Professeur Ogobara Doumbo
Professeur Ousmane Doumbia
Docteur Mounirou Baby
Professeur Dapa A Diallo**

**Président
Examineur
Examineur
Directeur**

Travail financé par le CRDI Ottawa, Canada (No 93-0228/01382)

FACULTE DE MEDECINE , DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 1997--1998

ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR: **AROUNA KEITA** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

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

SECRETAIRE PRINCIPAL : **BAKARY CISSE** - MAITRE DE CONFERENCES

AGENT COMPTABLE : **MAMADOU DIANE** CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Ortho-Traumato.Sécourisme
Mr Souléyman SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L.TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

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

D.E.R.CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Ortho-Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseïni Ag MOHAMED	O.R.L. Chef de DER

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aissata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif Diakité	Gynéco-Obstétrique

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Ortho.Traumatologie
Mr Abdoulaye K.DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Tiéman COULIBALY	Ortho.Traumatologie
Mme TRAORE J.THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS

Mr Ibrahim ALWATA	Ortho.Traumatologie
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Path.Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Mr Yéya T.TOURE	Biologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie Chef de D.E.R.
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yénimégué A.DEMBELE	Chimie Organique
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Bakary M.CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S.MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sekou F.M.TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie,Biologie Animale
Mr N'yenique Simon KOITA	Chimie organique
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Ibrahim I.MAIGA	Bactériologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique

D.E.R.DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Méd.Int.
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtysiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE	Med.Interne
Mr Moussa Y.MAIGA	Gastroenterologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastroenterologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie

3. ASSISTANTS

Mr Adama D.KEITA	Radiologie
------------------	------------

D E R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1.PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
--------------------------	-------------

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGE

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale (Chef de D.E.R.)
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharm.Chim.

PERSONNEL D'ENCADREMENT (STAGES & TP)

Docteur Antoine NIANTAO	H.G.T.
Docteur Kassim SANOGO	H.G.T.
Docteur Chompere KONE	I.N.R.S.P.
Docteur Almahdy DICKO	P.M.I.SOGONINKO
Docteur Mohamed TRAORE	KATI
Docteur N'DIAYE F. N'DIAYE	IOTA
Docteur Hamidou B.SACKO	HGT

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr A.E.YAPO	BIOCHIMIE
Pr M.L.SOW	MED.LEGALE
Pr D. BA	BROMATOLOGIE
Pr M.BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr B.FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Dr G.FARNARIER	PHYSIOLOGIE

**DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS**

DEDICACES

Je dedie ce travail

A mon père, ma mère et ma tante

Je suis fier d'avoir reçu de vous une éducation exemplaire .

Je me réjouis de vos conseils, des sacrifices consentis durant ces longues années d'études. Je suis honoré de l'amour que je partage avec mes frères sans distinction. Trouvez ici chers parents ma profonde gratitude. Que Dieu le tout puissant puisse vous garder aussi longtemps au près de nous, Amen

A mon oncle Moussa Guindo

vous me direz certainement que l'éducation et l'accueil que vous m'avez réservé ne relève que de vos devoirs d'oncle, oui je sais . Mais permettez-moi à travers ce modeste travail dont vous êtes de beaucoup dans sa réalisation par votre soutien matériel et moral de vous exprimer toute ma gratitude .

A mon oncle Amagua Guindo

Cher oncle je n'ai pas de mots ce jour pour vous dire merci. Homme vertueux, vous avez résisté à toutes les demobilisations pour réussir votre idéal, celui de préparer tous vos fils à la vie. Recevez à travers ce modeste travail la récompense des sacrifices tant consentis et le témoignage de notre attachement. Que dieu vous assiste, Amen

A mes frères et soeurs

Madou, Kadia, Aïcha, Bouri, Oussou, Gafou, Aly, Yassama, Ablo.

Vous avez partagé tous mes soucis et vous n'avez épargné aucun effort pour me voir réussir. La cordiale atmosphère familiale que vous avez toujours entretenue restera gravée à jamais dans ma mémoire .

A mes grands-parents

Ce travail est le résultat de vos bénédictions de tous les jours .

A ma très chère Saly Konaté. Que ce travail soit pour moi l'occasion de t'exprimer mon amour et toute ma fidélité.

A Docteur Moctar Guindo

Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'encourager et me soutenir .Votre amour du travail bien fait ,votre souci constant pour ma réussite et votre générosité font de vous un exemple .

Puisse ce modeste travail être le couronnement de vos efforts .

A mes amis

Ibrahim Maré-Sidi Mohamed Sangaré-Bamoye Maïga- Djibril Diallo

je vous remercie ainsi que vos familles respectives.

A mes cousins et vousines

je me garde de citer des noms de crainte d'en ométre.

Trouvez ici l'expression de mes sentiments respectueux .

NOS REMERCIEMENTS VONT...

A monsieur Mahamadou GUINDO.

C'est le lieu de vous signifier tous mes sincères remerciements pour tout le service rendu. Vous avez été un acteur incontournable pour la réussite de ce travail, tant l'apport moral, matériel et surtout la chaleur familiale qui ont été un atout considérable pour notre réussite. Encore merci de tous les échanges d'idées et d'expériences. Je vous souhaite bon courage et plein succès dans toutes vos entreprises.

Au capitaine Souleymane Samaké

Vous nous avez toujours soutenu, conseillé et encouragé. Soyez assurés de notre profonde reconnaissance.

A Madame Diallo Mariam Soucko

En gardant au fond de moi le souvenir des services rendus, je serai heureux que vous trouviez ici le témoignage de ma parfaite reconnaissance.

A tout le personnel du DEAP que je ne pourrai citer ici; ce travail est le fruit de votre franche collaboration.

A monsieur Mansour SOUMARE.

J'ai beaucoup apprécié la gentillesse et la simplicité avec laquelle vous m'avez toujours accueilli. Soyez rassuré de toute ma reconnaissance et ma sincère admiration.

A monsieur Omar SIDIBE dit Barou.

Sans vous lancer des fleurs, j'affirme ouvertement que je n'ai rarement rencontré un monsieur aussi respectueux, toutes mes reconnaissances à vous et à votre famille.

A tout le personnel de la pharmacie initiative de Bamako

Moctar Guindo, Ousmane Ly, Bassirou Coulibaly, Aliou Traoré, Omar Guindo, M^{ème} Niakaté, M^{ème} Sanogo, M^{ème} Bouaré

Votre sérieux, l'amour que vous avez pour votre travail m'ont séduit.

A Monsieur Ousmane Touré

Pour votre immense contribution à l'élaboration de ce travail.

A tous mes neveux et nièces

Je vous exhorte à mieux faire que tonton Seybou.

Chers petits, seul le travail est noblesse ; bon courage et plein de succès

A madame Guindo Fanta Mady sissoko
Pour votre vos qualités humaines

A tous mes camarades rencontrés sur le chemin de l'école

Alassane Maïga	Daouda N'diaye
Aïssata Bah	Mohamed Soumaré
Bassekou Keïta	Soboua Koné
Kadiatou Konaré	Atou Cissé
Hamady Sow	Mamadou Bouaré

A tous mes camarades de promotion à la FMPOS

Aliou Badra Wade	Mohamed Ag Ayoya
Aïssata bah	Bala Diakité
Alfred Dembélé	Aoua Coulibaly
Abdou Doumbia	Aoua Keïta
Charles François Sidibé	Chantal Tankeu
Check M Lagdaf	Djélica Traoré
Ibrahim M Traoré	Adriène Samaké
Ousmane M Traoré	Maïmouna Ouologuem
Ousmane Guindo	Siatou S Touré
Sékou Bah	Aoua Kanté
Sekou O Dembélé	Mamadou Dao
Mahamadou Djiba Touré	Omar Hima

A toute ma promotion du Lycée Askia Mohamed, à son directeur et tout le personnel particulièrement à Mr Namory Keïta et Bakary Traoré.

Merci pour l'éducation et la formation exemplaire que vous m'avez donné durant mon séjour au L.A.M, ce travail est le votre.

A la famille Guindo à faladiè

vous n'avez ménagé aucun effort pour la réalisation de ce travail, vous avez toujours été à nos cotés aux moments difficiles ; je vous prie chers parents de recevoir en recompense l'expression de ma profonde gratitude.

A la famille Guindo à N'golonina

je ne sais comment vous dire merci, recevez chers parents à travers ce modeste travail la recompense des sacrifices consentis et le témoignage de toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

Au personnel du laboratoire d'Hématologie de la FMPOS
Adama Bayoko, Dramane Traoré Fousseini Sidibé. Merci pour l'accueil
chaleureux et le soin dont j'ai été l'objet dans votre service.

Au directeur de l'école de Kassela.
En témoignage de votre disponibilité et votre courage.

A M^r Alain Prual, M^{lle} Corine Conti, M^{me} Pilar Galan, M^r Serges Hercberg, M^r
Prierre Preziosi tous à l'ISTNA (CNAM) pour leur participation massive à ce
travail.

A M^r Fernando Viteri (département of nutritional sciences of university of
Berkeley : California)

A M^r Seydou Coulibaly pour votre participation à la réalisation de ce travail

A NOS MAITRES ET JUGES.

A notre maître et Président du jury.

Professeur Ogobara Doumbo.

Maitre de conference Agrégé de parasitologie et de mycologie.

Medecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires.

Directeur du cours d'Epidémiologie pour cadres superieurs de l'Afrique.

Vous nous faites honneur en acceptant malgré vos multiples occupations, de
présider le jury de ce modeste travail qu'il m'est agréable de soumettre à votre
appréciation. La simplicité, l'extrême courtoisie et votre rigueur scientifique
font de vous un maître apprécié et respecté. Permettez nous de vous adresser,
cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond
respect.

A notre maître membre du jury

Professeur Ousmane Dombia.

Maitre de conference Agrégé de Pharmacie chimique.

Directeur du Laboratoire National de contrôle de qualité des médicaments.

Nous sommes honorés que vous ayez bien voulu accepter de juger ce travail.

La clarté de votre enseignement et votre entière disponibilité font de vous un
maître respecté et un modele à suivre. Nous vous prions de recevoir cher maître,
nos sentiments respectueux et dévoués.

A notre maître membre du jury

Professeur Ousmane Doumbia.

Maitre de conference Agrégé de Pharmacie chimique.

Directeur du Laboratoire National de contrôle de qualité des médicaments.

Nous sommes honorés que vous ayez bien voulu accepter de juger ce travail.

La clarté de votre enseignement et votre entière disponibilité font de vous un maître respecté et un modèle à suivre. Nous vous prions de recevoir cher maître, nos sentiments respectueux et dévoués.

A notre maître membre du jury.

Docteur Mounirou Baby.

Maitre assistant en hématologie

Chef du service de sérélogie à l'INRSP.

Vous nous faites l'insigne honneur d'être parmi nos juges. vous nous avez consacré une grande partie de vos heures précieuses, permettez nous ici de vous présenter nos sentiments de profonde reconnaissance et tout le respect que nous vous devons.

A notre maître et directeur de Thèse

Professeur Dapa Aly Diallo.

Maître de conference agrégé en Hématologie.

Chef du laboratoire de recherche en Hematologie de la FMPOS.

Praticien hospitalier à l'HPNG.

Vous nous faites le grand honneur de nous confier le sujet de cette Thèse, malgré vos multiples occupations. En nous suggérant ce travail, en nous guidant dans sa réalisation, vous nous avez appris à être clair et concis. Votre simplicité, votre souci constant pour notre formation et la clarté avec laquelle vous nous avez enseigné l'Hématologie ont forcé notre admiration.

Soyez assuré, cher Maître, de notre profond attachement.

ABREVIATIONS

AF* : Acide Folique

CNAM : Conservatoire National des Arts et Métiers

CNRST : Centre National de Recherche Scientifique et Technologique

DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

Dx abdomin : Douleur abdominale

Fe : Fer

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

G : Groupe

Hb : Hémoglobine

ISTNA : Institut Scientifique et Technique de Nutrition et d'Alimentation

PRB : Projet de Réhabilitation du périmètre irrigué de Baguinéda

SNC : Système Nerveux Central

Suppl : Supplément

VP : Vacuole Parasitophore

SOMMAIRE

A- INTRODUCTION

B- OBJECTIFS

C- GENERALITES

D- METHODOLOGIE

E- RESULTATS

F- COMMENTAIRES ET DUSCUSSION

G- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

H- RESUME

I- BIBLIOGRAPHIE

A - INTRODUCTION

INTRODUCTION

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

Le trouble qualitatif est la conséquence d'une anomalie (mutation ponctuelle le plus souvent) au niveau des gènes de structure codant pour la synthèse des chaînes de la globine. Il détermine une hémoglobinopathie de structure appelée hémoglobinose. Les plus fréquentes de ces hémoglobinoses sont les hémoglobinoses S, C, et E (6, 7).

Le trouble quantitatif est la conséquence d'une délétion chromosomique ou d'une mutation de gène responsable d'un défaut de synthèse totale ou partielle d'une ou plusieurs chaînes de la globine. Ce trouble quantitatif détermine ce qu'on appelle les syndromes thalassémiques. Les plus connus de ces syndromes sont :

- les syndromes β thalassémiques par défaut de synthèse des chaînes β
- les syndromes α thalassémiques par défaut de synthèse d'une ou de plusieurs chaînes α de la globine,
- et les syndromes $\delta\beta$ thalassémiques par défaut de synthèse des chaînes δ et β .

Les hémoglobinopathies concernent environ la moitié de la population mondiale. Leur distribution est très particulière car les fréquences les plus élevées sont observées parmi les groupes raciaux ou ethniques originaires des zones d'endémie palustre ou ayant un passé de paludisme (25, 32, 33, 34). Ainsi l'Afrique, le sous continent indien et le Yémen sont considérés comme les foyers originels de l'hémoglobinose S (32) ; il est communément admis que l'hémoglobine C caractérise les peuples du plateau voltaïque (2, 13, 18, 25, 31) ; l'hémoglobinose E, les populations kmers du sud-est Asiatique (6, 7) ; les thalassémies se rencontrent avec une plus grande fréquence dans les régions méditerranéennes ; en Afrique et en Asie (24, 32, 34).

Cette distribution particulière a suscité de nombreuses hypothèses dont la plus débattue depuis les travaux princeps de Allison est l'effet de protection conféré par l'hémoglobinopathie contre le paludisme et qui serait responsable d'une sélection naturelle des sujets hétérozygotes pour l'anomalie (1, 2).

L'effet de protection assuré par l'hémoglobine S est actuellement communément admis grâce aux résultats de plusieurs études épidémiologiques et cliniques. En effet :

- les fréquences polymorphiques pour l'hémoglobine S sont plus élevées dans les zones de forte endémicité palustre que dans les zones de faible endémicité palustre (1, 5) ;

- les sujets hétérozygotes pour l'hémoglobine S (AS) ont une survie plus prolongée et une densité parasitaire plus faible que les sujets normaux AA (1, 2, 17)

- il n'existe pas de formes graves de paludisme notamment neurologiques chez les sujets hétérozygotes AS (17, 27).

Cet effet de protection conféré par l'hémoglobine S relèverait de par plusieurs mécanismes :

- l'élimination rapide des globules rouges parasités de la circulation par le système histiophagocytaire de la rate,

- la destruction du parasite au niveau de ce système histiophagocytaire,

- l'inhibition de la croissance du parasite dans les globules rouges contenant l'hémoglobine S du fait d'anomalies ioniques,

- et, plus discuté, le développement d'une forte immunité à médiation humorale contre le parasite (31, 48).

Plusieurs travaux expérimentaux ont permis de montrer *in vitro* l'effet délétère de l'hémoglobine C sur le développement du *Plasmodium falciparum* dans les globules rouges des sujets homozygotes CC (26, 39, 43). Cet effet délétère est rattaché à une inhibition du développement du parasite à l'intérieur du globule rouge malade aboutissant à un blocage de son cycle de développement. Les résultats des travaux d'investigation clinique effectués chez l'homme restent encore contradictoires par rapport au rôle protecteur conféré par l'hémoglobine C contre le paludisme notamment en situation d'hétérozygotie (20, 27, 45, 46).

La supplémentation martiale en zone d'endémie palustre a suscité de nombreux débats quant à son impact sur les capacités de défense anti-infectieuse des sujets soumis à cette thérapeutique (29). Par rapport à la susceptibilité des sujets drépanocytaires soumis à une supplémentation martiale à l'infestation palustre, Menendez et coll rapportent récemment un impact négatif de cette thérapeutique chez les femmes enceintes drépanocytaires AS (36).

Le Mali, a trois caractéristiques sanitaires remarquables :

- il s'agit d'un pays d'endémie palustre avec des faciès épidémiologiques variables d'une zone géographique à une autre (17). Les statistiques nationales rapportent que le paludisme est la première cause de mortalité (13%) et de morbidité (15,5%) dans la population générale (16),

- il s'agit également d'une zone de haute fréquence pour les hémoglobinopathies notamment les hémoglobinoses S et C dont les prévalences varient respectivement entre 1.2 et 20 % et 0 et 18 % selon les études et les ethnies (4, 21, 22),

- il s'agit enfin d'un pays à haute prévalence de carence martiale notamment chez les femmes en âge de procréer et chez les enfants en période de croissance rapide (15, 21, 29).

Les stratégies de prévention de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale s'articulent actuellement autour de deux axes principaux : la supplémentation martiale médicamenteuse et l'enrichissement de l'alimentation des populations à risque (49). Parmi ces stratégies la première est la plus adoptée (25, 49).

Si la supplémentation martiale n'est pas une pratique courante au Mali chez les enfants en période de croissance rapide, elle est de plus en plus régulièrement assurée chez les femmes enceintes (15).

Dans cette situation de pratique médicale interventionniste, le praticien se trouve donc confronté en pays d'endémie palustre à un dilemme, celui de prévenir un fléau responsable de morbidité et de mortalité importantes ; la carence martiale, au risque hypothétique d'augmenter la susceptibilité de l'individu soumis à cette thérapeutique martiale préventive à un autre fléau tout aussi responsable de mortalité et de morbidité importantes qui est le paludisme. Le paludisme constitue en effet une redoutable endémie dans les zones intertropicales où elle pose un problème majeur de santé publique. Actuellement on estime qu'environ 2073 millions d'individus (soit plus de 40% de la population mondiale) sont exposés au risque de l'infection palustre. Sur ce total 270 millions d'individus sont réellement parasités, dont 90 millions en Afrique intertropicale. Le nombre de décès dans ces régions est estimé à environ un million par an (40, 41).

Notre étude s'inscrit dans le cadre d'un projet multidisciplinaire de supplémentation en fer et en folate. Elle tente de répondre à la question de savoir si : la supplémentation martiale augmente-t-elle la fréquence de l'infection palustre chez les sujets atteints d'hémoglobinoses S ou C.

B - OBJECTIFS

I Objectif général:

Etudier l'impact de la supplémentation martiale sur les relations entre le paludisme et les hémoglobinoses S et C chez l'enfant d'âge scolaire au Mali.

II Objectifs spécifiques:

1-Déterminer les paramètres parasitologiques de l'infestation palustre chez l'enfant d'âge scolaire porteur d'hémoglobine S ou C au Mali.

2-Décrire l'incidence du paludisme maladie chez l'enfant d'âge scolaire porteur d'hémoglobine S ou C au Mali.

3-Mesurer le taux d'incidence de l'infestation palustre et celle du paludisme maladie chez les enfants d'âge scolaire porteur d'hémoglobine S ou C soumis à une supplémentation martiale au Mali.

C - GENERALITES

LE PALUDISME

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante . Il est dû au développement et à la multiplication d'abord dans le foie puis dans les globules rouges d'un sporozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Le parasite est transmis lors de la piqûre infestante de la femelle d'un moustique du genre Anophèle. Quatre espèces de plasmodium sont connues : *Plasmodium falciparum* , *Plasmodium malariae* , *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* . *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus dangereuse parce qu'elle est responsable de la forme grave , souvent létale du paludisme (51).

Après inoculation à l'homme par l'anophèle, le plasmodium se multiplie par schizogonie (divisions nucléaires multiples suivies du morcellement du cytoplasme). On distingue deux phases de reproduction asexuée : la phase de schizogonie hépatique (ou pré-érythrocytaire) et la phase de schizogonie érythrocytaire.

Les stades parasitaires invasifs, étapes essentielles du cycle chez le vertébré, sont le sporozoïte et le mérozoïte.

Les sporozoïtes sont formés chez le moustique à l'issue de la maturation d'un oocyste. Ils constituent le stade infectant pour l'homme. Injectés à l'homme lors de la piqûre ils disparaissent du sang en moins d'une heure et ne peuvent pénétrer que dans les hépatocytes.

Les mérozoïtes sont formés à l'issue des schizogonies (hépatique unique ou érythrocytaire multiple). Ils ne peuvent pénétrer que dans un globule rouge.

La schizogonie pré-érythrocytaire.

Dans les hépatocytes, la présence et la multiplication du parasite passent inaperçues : le patient est en période d'incubation. La cellule hépatique parasitée par un schizonte s'hypertrophie considérablement et sera détruite par le développement du parasite mais les phénomènes inflammatoires restent très discrets. La schizogonie hépatique est asymptomatique (51).

La maturation de ce schizonte dure une à deux semaines et produit de nombreux mérozoïtes (jusqu'à 40.000) qui envahissent le sang. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle du parasite, les cellules hépatiques ne pouvant être infectées que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *P.vivax* et *P.ovale*, une schizogonie hépatique due à la présence d'hypnozoïtes peut amener la libération de mérozoïtes jusqu'à 18 mois après la piqûre du moustique, causant les rechutes tardives. C'est le phénomène de réviviscence schizogonique. Dans les infections à *P.falciparum* et à *P.malariae*, les hypnozoïtes n'ont pas été encore décrits.

La schizogonie érythrocytaire.

Les étapes de la pénétration du mérozoïte dans le globule rouge sont :

- l'attachement,
- l'orientation du pôle apical contre l'érythrocyte,
- l'invagination de la membrane de l'érythrocyte,
- la fermeture de la vacuole parasitophore (VP),
- la perte des organites de pénétration
- la pinocytose de l'hémoglobine par le parasite.

Dans les érythrocytes, la pénétration d'un mérozoïte et sa maturation en schizonte (qui prend 48 ou 72 heures en fonction de l'espèce plasmodiale) conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes (51).

Les étapes de la maturation portent des noms d'anneau, de trophozoïte, de forme amiboïde (accroissement de la taille du cytoplasme), de schizonte immature et de schizonte mûr (série de divisions nucléaires).

Cette évolution suppose une synthèse d'ADN importante et rapide, surtout dans le dernier quart de la schizogonie érythrocytaire. Chaque mérozoïte libéré par le schizonte mûr recommence un cycle de multiplication dans un autre globule rouge : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès de paludisme.

La schizogonie érythrocytaire provoque une anoxie dans tous les organes en rapport avec trois mécanismes différents :

- * l'apparition de lésions vasculaires avec nécroses hémorragiques. Ces lésions vasculaires seraient le fait du TNF (Tumor Necrosis Factor) sécrété par les macrophages activés lors de la multiplication du parasite ;
- * un ralentissement circulatoire secondaire à une perte de l'élasticité de la membrane des érythrocytes parasités et à des phénomènes d'adhésion (notamment en cas d'infestation à *Plasmodium falciparum*) de ces érythrocytes à l'endothélium vasculaire ;
- * une anémie qui relève de trois mécanismes :
 - la destruction des hématies parasitées en circulation,
 - la phagocytose et
 - l'hémolyse complément dépendant des globules rouges non parasités mais opsonisés.

Ces phénomènes retentissent au niveau de plusieurs organes où on observe des anomalies variées et détermine la gravité de la maladie (51) :

au niveau de la moelle-osseuse, la lignée érythrocytaire est hypertrophiée pour compenser l'anémie ; les lignées leucocytaires et plaquettaires sont peu ou pas perturbées. En cas d'infestation par le *Plasmodium falciparum* on peut y trouver des schizontes

au niveau de la rate , la pulpe blanche est hypertrophiée. Il apparait une rate congestive, de consistance molle.

au niveau du foie , l'hypertrophie du SRE (cellules de Küpffer) chargée de la phagocytose des débris et des pigments, obstrue les veines lobulaires .

Une hépatomégalie peut apparaître mais elle ne survient à la longue que chez les sujets qui ont fait des accès de paludisme à répétition .

au niveau des reins , la formation des complexes antigène-anticorps et leur dépôt dans la membrane basale cause une surcharge du rein et une diminution de la capacité d'épuration de cet organe déjà anormalement sollicité en cas d'hémolyse. La thrombose des artérioles des glomérules rénaux , l'anoxie des cellules des tubes contournés et l'apparition de signes de glomérulonéphrite sont des phénomènes souvent observés. Le blocage rénal par destruction massive des globules rouges est le danger principal de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

au niveau du SNC, le plasmodium est à l'origine de complications redoutables dont la malaria cérébrale. Celle-ci consiste en des thromboses capillaires responsables de lésions vasculaires et hémorragiques, provoquant des altérations dégénératives des cellules nerveuses, entourées d'infiltrats cellulaires. Plusieurs théories sont invoquées pour expliquer ces phénomènes :

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

Il a été rapporté récemment le rôle du polymorphisme du récepteur 1 du complément (CR1) dans le phénomène d'adhésion entre les globules rouges aboutissant à la formation de rosettes. En effet les globules rouges déficitaires en CR1 ne permettraient pas le phénomène de rosetting au cours de l'infection par le Plasmodium (44),

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

L'expression symptomatologique consistera en une hémiplégie ou des convulsions , des troubles de la thermorégulation avec hyperpyrexie , une altération progressive de la conscience si le cerveau entier est atteint .

au niveau du placenta, les espaces entre les villosités, excellents refuges pour les globules rouges parasités par *P.falciparum* sont engorgés.

En effet l'accumulation des globules rouges parasités qui adhèrent les uns aux autres et qui sont détruits sur place , crée un appel de macrophages . Cet engorgement peut causer un blocage des espaces intervillositaires et une thrombose placentaire. Il y a une diminution des échanges entre la mère et le conceptus.

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

LES HEMOGLOBINOPATHIES

1- Généralités

On appelle hémoglobinopathies, toutes les anomalies de l'hémoglobine dues à des modifications de structure ou à un défaut de synthèse portant sur une ou plusieurs chaînes de la globine.

La première hémoglobinopathie identifiée et la plus répandue, est l'hémoglobine S dont la découverte et l'analyse biochimique ont été le point de départ et le modèle des travaux ultérieurs sur la pathologie moléculaire de l'hémoglobine.

En plus des mutations de grandes fréquences et de retentissement clinique variable décelées initialement (hémoglobine S, C, D et E), on a décrit d'autres mutations beaucoup moins fréquentes mais responsables de modifications hématologiques et qui ont permis de mieux comprendre le fonctionnement de la molécule d'hémoglobine. Ce sont les hémoglobines instables, caractérisées par une précipitation de l'hémoglobine dans l'hématie, à cause d'une instabilité structurale de la molécule anormale, les hémoglobines à affinité modifiée pour l'oxygène, où la mutation retentit essentiellement sur les mouvements physiologiques de la molécule d'hémoglobine. Ces mécanismes physiopathologiques (instabilité physique, anomalie de l'affinité pour l'oxygène, méthémoglobinisation) peuvent être associés à des degrés divers dans certaines mutations.

A côté de ces hémoglobinopathies symptomatiques ou très répandues, on connaît de très nombreuses mutations, qui n'ont d'autres conséquences qu'une modification de la charge électrique de l'hémoglobine, et il existe certainement des mutations où l'hémoglobine anormale n'est pas séparable de l'hémoglobine "A" normale. Elles concernent un nombre restreint d'individus asymptomatiques. Elles sont mises en évidence au cours d'examens fortuits. Leur distribution géographique est ubiquitaire. Aucune d'entre elles ne paraît appartenir à un groupe ethnique déterminé. Leur éventuelle ségrégation dans certaines populations semble due à une dérive génétique. Comme leur symptomatologie est muette, leur intérêt clinique est minime. Par contre, elles présentent un attrait considérable pour les généticiens comme pour les biochimistes.

2- Nomenclature des hémoglobines anormales

La nomenclature actuelle fait suivre le nom de la ville ou le nom de la région où l'hémoglobine mutée a été découverte (par exemple l'Hb Mexico, l'Hb Toulouse) de l'indication de la chaîne et de l'acide aminé muté en indice (par exemple Hb S $\alpha_2\beta_2$ ⁶ Glu-----> Val).

Si l'hémoglobine a les caractères d'une hémoglobine déjà désignée par une lettre, la désignation géographique est indiquée en indice inférieur (par exemple Hb M_{saskatoon}).

3- Mécanisme génétique des hémoglobinopathies

3.1 Mutations ponctuelles

La plupart des mutations observées à propos des hémoglobines anormales sont des mutations ponctuelles. Il faut néanmoins noter qu'un quart seulement de ces mutations sont détectées par les moyens couramment utilisés, tel que l'électrophorèse de l'hémoglobine qui ne met en évidence que des différences de charge électrique. La substitution d'un acide aminé par un autre acide aminé de même charge a les plus grandes chances de passer inaperçue, si la substitution porte sur une zone superficielle de la molécule de l'hémoglobine. Celle-ci apparaît à l'électrophorèse et par analyse de structure comme étant normale ; un tel mécanisme a été invoqué pour expliquer certaines thalassémies.

3.2 Autres mutations

3.2.1 Le crossing over

Les hémoglobines Lepore sont le produit d'un crossing over inégal entre deux gènes voisins, le gène β et le gène δ . Le début de la chaîne est de type δ , la fin, de type β . Des exemples d'hémoglobine anti Lepore ont été récemment découverts (Hb Congo, P.Nicolic). L'hémoglobine Kenya s'explique également par crossing over mais entre les chaînes γ et β .

3.2.2 La délétion

Huit hémoglobines structurellement anormales actuellement connues sont dues à des délétions. Les deux premières identifiées ont été l'hémoglobine Frieburg et l'hémoglobine Gunhill (8). La valine β^{23} manque dans la première ; dans la seconde, manquent 5 résidus β impliqués dans l'attachement de l'hème à la globine. Il s'agit ici d'une semi-hémoglobine appelée ainsi parce que deux seulement des quatre chaînes sont porteuses d'hème.

3.2.3 La double substitution

Il en existe quelques exemples : hémoglobine C Harlem où deux substitutions ont été mises en évidence sur la même chaîne β ($\beta^6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$ et $\beta^{73} \text{ Asp} \rightarrow \text{Asn}$) ; l'hémoglobine J. Singapour et l'hémoglobine Arlington Park.

La présence de deux anomalies sur une seule chaîne peut s'expliquer génétiquement de deux manières différentes : ou bien, il s'agit d'une mutation ponctuelle itérative, un gène muté subit une nouvelle mutation, ou bien il s'agit d'un produit de crossing over entre deux gènes mutés, les produits de la recombinaison étant un gène normal et un gène porteur de deux mutations.

3.2.4 L'élongation des chaînes

Les deux premiers exemples connus ont été l'hémoglobine α Constant Spring (Hb CS) et l'hémoglobine β TAK (7), où plusieurs acides aminés (31 pour l'Hb CS, 10 pour l'Hb TAK) font suite à une chaîne normale. Le mécanisme génétique de cette élongation de chaîne reste incertain et n'est peut être pas univoque.

4-Distribution géographique des hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies concernent environ la moitié du globe terrestre.

Cette distribution est inégale selon le type d'hémoglobine.

-Ainsi plusieurs millions de sujets sont porteurs de l'Hb S. La large dissémination de ce gène peut s'expliquer par la théorie du polymorphisme équilibré : dans les régions où règne le paludisme, la présence d'Hb S serait un avantage sélectif, les hétérozygotes AS résisteraient mieux au parasite que les sujets normaux (7).

L'Hb S est essentiellement trouvée dans les régions tropicales, le foyer de loin le plus important traverse en ceinture le continent Africain appelée "ceinture sickleémique de Lehman". La dissémination du gène de l'Hb S a pu s'effectuer à partir d'un foyer unique. Selon cette hypothèse la mutation serait apparue dans les antiques plaines fertiles d'Arabie puis, en suivant les courants de migration des populations, elle aurait gagné l'Est et l'Ouest. A l'opposé de cette théorie d'autres auteurs avancent une origine pluricentrique, les conditions écologiques assurant alors à chaque fois le succès de la mutation.

- L'Hb C se rencontre également dans les populations africaines : le réservoir de ce gène se situe dans le plateau voltaïque où, dans certaines régions, 30% des sujets peuvent en être porteurs (48).

- L'Hb E est essentiellement localisée au Sud-Est asiatique.

- Dans les populations Punjabi des Indes on trouve un nombre élevé de cas d'Hb D. Cette hémoglobine a été retrouvée chez les populations leucodermes du nord du Mali (12).

5- Données biologiques et cliniques des hémoglobinopathies

5.1 L'hémoglobine S

Ingram a montré que la différence de charge électrophorétique de l'Hb S était due à une substitution d'un acide aminé à l'intérieur d'un peptide de la chaîne β . La bande correspondant au premier peptide tryptique de cette chaîne est déplacée. La détermination de sa composition en acides aminés et de sa séquence, effectuée après élution a révélé que l'acide glutamique situé en sixième position était remplacé par une valine. L'Hb S se désigne donc comme étant le variant β^6 (A3)^{Glu→Val}.

On distingue deux formes cliniques selon qu'il s'agit de sujets homozygotes qui possèdent essentiellement de l'Hb S ou de sujets hétérozygotes dont les globules rouges contiennent plus d'Hb A que d'Hb S.

Alors que les drépanocytaires homozygotes souffrent d'une anémie hémolytique chronique grave permettant rarement une espérance de vie normale en l'absence d'une prise en charge précoce et efficace, les hétérozygotes sont, au contraire, le plus souvent en bonne santé.

Le tableau hématologique et clinique de la drépanocytose homozygote a été individualisé dès 1910 par Herrick et son caractère héréditaire reconnu quelques années plus tard. Chez les homozygotes, les globules rouges prennent une forme allongée, en faux, lorsque le sang est désoxygéné (falciformation des globules rouges). La falciformation des cellules est due à un réarrangement des molécules d'Hb à l'intérieur de l'hématie. Normalement, l'hémoglobine est présente dans le globule rouge à une concentration de 33% et constitue un fluide de haute viscosité dans un état paracristallin. L'Hb S désoxygénée a une solubilité diminuée et forme des cristaux allongés (de 1 à 15 μ de long). De tels cristaux unidirectionnels sont appelés tactoïdes. A l'intérieur du globule rouge des fibres d'environ 200 Å de diamètre se constituent. Chacune d'elles est composée de plusieurs filaments où les molécules d'hémoglobine se disposent comme les perles d'un collier.

La gélification de l'Hb S à l'intérieur de la cellule a deux conséquences majeures. La première est une augmentation de la viscosité du sang, ce qui aboutit à une stase avec comme corollaire acidose et désoxygénation accrue d'où aggravation du phénomène initial. Ceci peut aboutir à des crises vaso-occlusives très douloureuses entraînant des lésions dans divers organes. Par ailleurs la gélification conduit à une fragilisation de la membrane cellulaire et à

une destruction précoce des cellules. La durée de vie des globules rouges est ramenée à 17 jours contre 120 chez le sujet normal.

5.2 L'hémoglobine C

L' hémoglobine C ($\beta^{6 \text{ Glu} \rightarrow \text{lysine}}$) est historiquement la 2ème hémoglobine anormale découverte après l'hémoglobine S. Le remplacement du 6^e acide aminé de la chaîne β par une lysine a des conséquences très différentes de celles de l'hémoglobine S caractérisée par le remplacement du même acide aminé par une valine. La charge de la molécule est différente et elle migre comme l'hémoglobine A₂.

L'hémoglobine C ne forme pas de tactoïdes en milieu désoxygéné et les globules rouges ne falciforment pas. Par contre quand la concentration en hémoglobine augmente il y a formation de cristaux rhomboédriques comme l'ont décrit initialement Diggs & coll (8). Cette cristallisation survient quand la concentration en hémoglobine C dépasse 40g / 100ml dans les globules rouges et elle est aussi obtenue sur les hémolysats laissés plusieurs jours à + 4°C. Cette cristallisation est observée en microscopie électronique et semble due à la réactivité particulière du 6^e acide aminé de la chaîne β mutée en lysine avec les molécules adjacentes. L'exagération des phénomènes de cristallisation intra-érythrocytaire aboutit à une hyperviscosité de l'hématie. La résistance mécanique est ainsi diminuée tandis que la résistance osmotique reste bonne.

L'hémoglobine C présente donc plus une tendance thrombogénique à cause de l'hyperviscosité des hématies qu'une tendance hémolytique. L' expression clinique est nulle pour les hétérozygotes AC et discrète pour les homozygotes CC.

L'homozygotie n'est pas une étiologie négligeable dans le diagnostic des splénomégalies africaines (7). On observe une anémie hémolytique modérée, de vagues douleurs articulaires et abdominales, des atteintes oculaires et rénales. La croissance est normale , l'espérance de vie également .

L'hémogramme montre une anémie modérée, microcytaire avec de nombreuses cellules cibles (30 à 100%) associée à une anisocytose, une réticulocytose élevée et quelques fois une leucopénie et une thrombopénie (7).

5.3 L'hémoglobine SC

L'hémoglobinose SC résulte de la présence simultanée de deux gènes β anormaux, l'un S, l'autre C. Les manifestations cliniques dues à cet état de double hétérozygotie ont été reconnues peu de temps après l'identification de l'hémoglobine C (6). Biologiquement, l'hémogramme montre une anémie

modérée normochrome, normocytaire régénérative avec de nombreuses cellules cibles sur le frottis. Les tests de falciformation sont positifs.

La symptomatologie, quoique plus atténuée, est proche de celle de la drépanocytose homozygote. Cliniquement, il semble que la symptomatologie évocatrice de l'hémoglobine SC n'apparaisse que vers la deuxième année de la vie. Certains patients restent asymptomatiques jusqu'à 40 ans ou plus (6).

La symptomatologie est essentiellement douloureuse, douleurs articulaires ou abdominales étant trouvées dans 4/5 des cas (6). Les crises sont parfois, comme dans la drépanocytose homozygote, provoquées par le froid, la grossesse, l'altitude et les voyages en avion même pressurisé.

La splénomégalie est habituelle.

6- Caractérisation des hémoglobinopathies

La méthode la plus simple utilisée pour l'étude des hémoglobines anormales reste l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Des mutations différentes peuvent être responsables de migrations électrophorétiques identiques. Il existe ainsi plusieurs Hb S. Pour les distinguer, il faut étudier les migrations électrophorétiques à différents pH. Parfois seule l'étude des séquences des acides aminés permet de démontrer l'hétérogénéité d'un groupe électrophorétique d'Hb. L'électrophorèse de l'Hb permet de distinguer les hémoglobines mutées des hémoglobines normales, à la seule condition que la mutation fasse apparaître une différence de charge par rapport aux Hb normales et principalement par rapport à l'HbA.

En principe, la substitution d'un acide aminé de même charge ne devrait donc pas modifier l'électrophorèse de l'Hb.

Il existe cependant plusieurs exemples où le remplacement d'un acide aminé par un autre acide aminé de charge identique, modifie suffisamment la structure de la molécule pour entraîner une altération de sa charge globale et faire apparaître une différence dans la vitesse de migration électrophorétique. C'est le cas de l'Hb St- Louis ($\beta^{28} \cdot \beta^{10}_{Leu \rightarrow Glu}$). Ces mutations sont donc indétectables, sauf quand elles retentissent soit sur la stabilité soit sur les fonctions de la molécule. L'anomalie peut être alors décelée par précipitation de l'Hb mutée dans certaines conditions physiques ou chimiques, grâce à des méthodes qui ont récemment fait la preuve de leur extrême sensibilité comme l'isofocalisation le test à la cystamine, l'HPLC et l'électrophorèse capillaire (46). Le diagnostic anténatal des hémoglobinopathies a recouru à la biologie moléculaire utilisant les techniques de PCR.

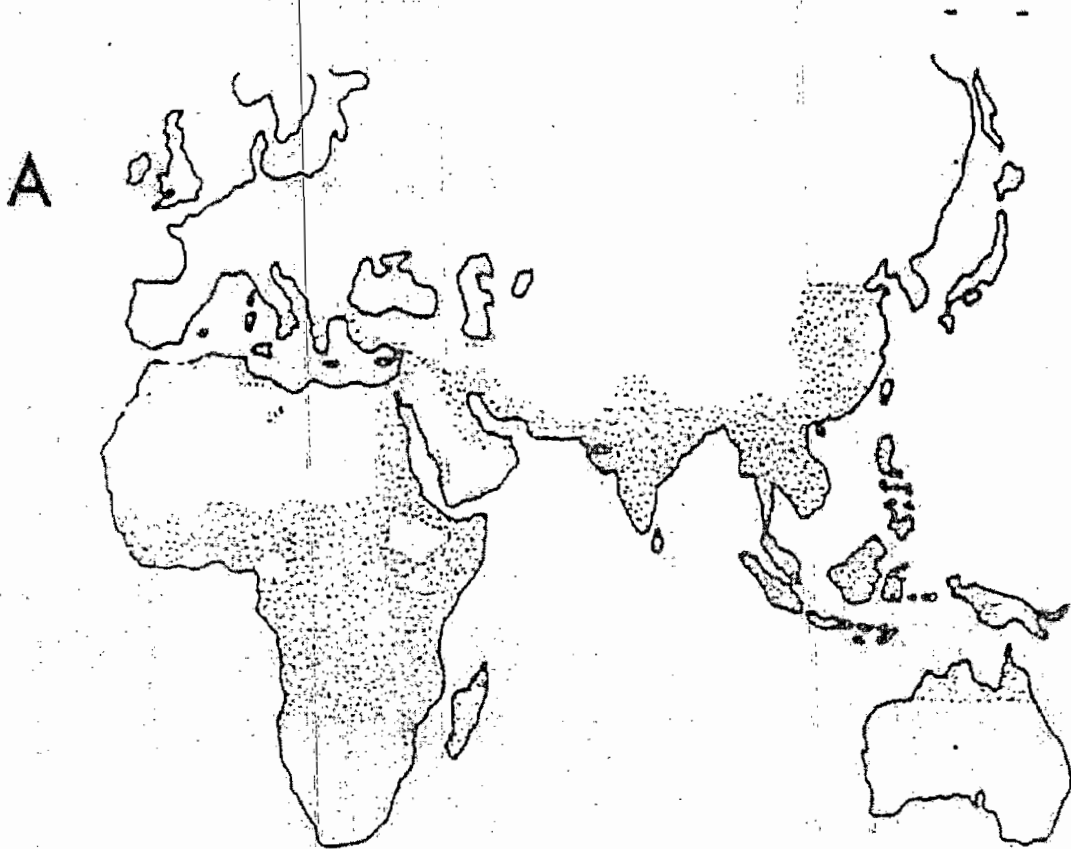


Fig 1 : la distribution mondiale du paludisme coïncide largement avec l'épidémiologie de la drepanocytose (30).

SUPPLEMENTATION MARTIALE ET PALUDISME

En 1970, Byles et D'sa ont rapporté les résultats d'un travail faisant état d'une augmentation de l'incidence du paludisme chez des femmes enceintes qui avaient reçu du fer par voie parentérale (10). Des travaux similaires menés par l'équipe de Oppenheimer en Papouasi, Nouvelle Guinée en 1986 ont permis de conclure également à une augmentation du risque de paludisme après une supplémentation martiale parentérale (42).

A l'issue d'un essai randomisé en double insu mené chez 250 femmes enceintes multipares en Gambie en 1994, Menendez et al n'ont pas observé une

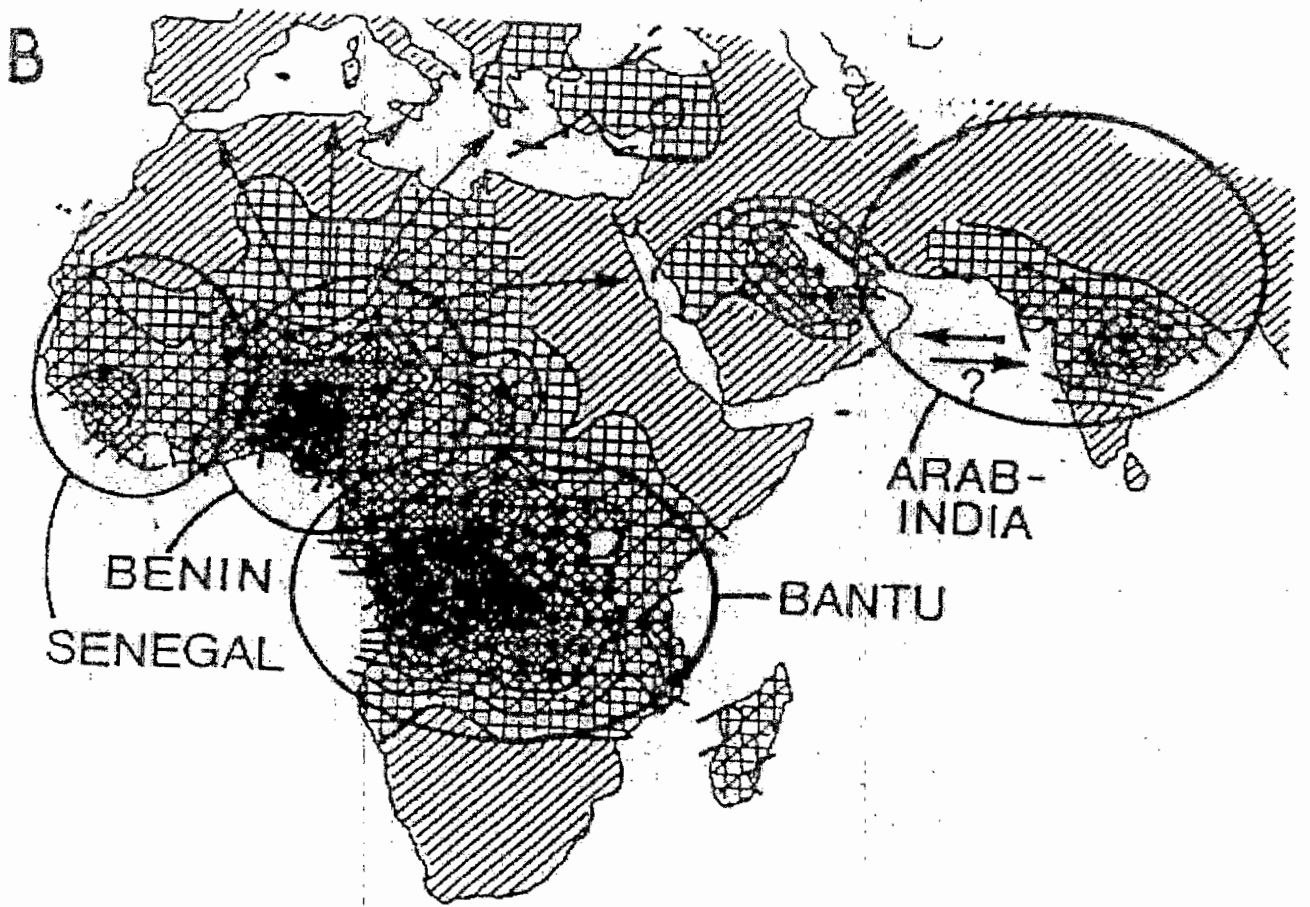


Fig 2 : épidémiologie des hémoglobinopathies (30)

susceptibilité particulière des femmes soumises à une supplémentation martiale par voie orale à l'infection palustre (36).

Les données actuellement disponibles sur la relation entre la supplémentation en fer et la susceptibilité au paludisme sont donc contradictoires. Ces contradictions peuvent relever de méthodologies différentes. En effet, la plupart des études qui rapportent un effet délétère de la supplémentation martiale sont des études non randomisées au cours desquelles l'administration du fer a été faite par voie parentérale. D'autre part, les populations étudiées n'ont pas le même statut immunitaire vis-à-vis du parasite du paludisme ni le même génotype.

Par rapport à la réponse de l'individu soumis à une supplémentation martiale à l'infection palustre selon son génotype, peu de travaux sont encore publiés.

Menendez et al ont rapporté en Gambie en 1995, le rôle probable du génotype hémoglobinique AS : les femmes enceintes de génotype AS soumises à une supplémentation martiale au cours de leur grossesse, avaient un taux d'hémoglobine plus bas que celui des femmes qui n'avaient pas bénéficié d'une supplémentation martiale. Ces taux bas d'hémoglobine étaient associés à une densité parasitaire pour le *Plasmodium falciparum* significativement plus élevée au niveau du placenta (37).

Selon ces auteurs, le faible taux d'hémoglobine traduirait une hémolyse palustre accrue. Ces résultats méritent de toute évidence d'être confirmés.

Il n'existe pas à notre connaissance, de travaux rapportant la réponse des sujets de génotype C à la supplémentation martiale en zone d'endémie palustre.

D - METHODOLOGIE

1- Lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée à l'école et à la médersa du village de Kasséla .
Le village de Kasséla est situé à 40 km de Bamako .

Ces établissements scolaires reçoivent outre les enfants de Kasséla, ceux de 3 villages appelés Diko, Nionia, Yayabougou et de 4 hameaux voisins .

Kasséla est distend de Diko de 6 km; de Nionia, de 4 km; de Yayabougou; de 2 km et de chacun des 4 hameaux de 1 à 1,5 km .

1. 1 Historique du village :

En 1960 une des ambitions sociales du président feu Modibo Keïta était de créer des points permettant l'installation des fonctionnaires maliens retraités. C'est de ce courant d'idée que naît le village de Kasséla. Ce village doit son nom à un des frères du président du nom de Kassé Keïta. Le premier chef du village fut Mamadou Cissé qui a donné son nom à l'école du village.

1. 2 Le relief :

Il est essentiellement constitué par les prolongements du plateau manding.
Les terrains d'exploitation agricole sont constitués d'une part par les graviers, d'autre part par des plaines sablo-argileuses dans lesquelles existent quelques dépressions où coulent des rivières temporaires.

1. 3 Climat et végétation :

Situé au coeur de la forêt classée, le village de Kasséla jouit d'un climat tropical. Il connaît deux saisons qui se partagent l'année, une saison pluvieuse couvrant la période du mois de Mai au mois de Septembre, et une saison sèche occupant le reste de l'année (Octobre à Avril).

Les relevés pluviométriques fournis par le PRB (Projet de Réhabilitation du périmètre irrigué de Baguinéda) sur les années précédentes montrent une pluviométrie moyenne annuelle de 804,3 mm de hauteur.

Les principaux arbres rencontrés sont : *Isobertinia doka* (so), *Kaya senegalensis* (diala), *Vitellaria paradoxa* (chii), *Tamarindus indica* (n'tomi), *Bombax costatum* (bumbu), *Asadirechta indica* (Mali yiri). La faune est constituée de nombreux insectes d'importance médicale dont le groupe des culcidae (les Anophèles, Culex et Aedes). Parmi les vertébrés on rencontre les reptiles, et plusieurs espèces d'oiseaux et de petits mammifères.

1. 4 Hydrographie :

L'eau de consommation provient des puits traditionnels et de forrage.

Il n'existe pas de fleuve, mais quelques mares temporaires sont retrouvées en dehors du village.

1. 5 Population :

Selon les données du recensement de 1996 la population du village de Kasséla est estimée à 1178 habitants. Cette population est multiethnique .

Le mariage endogamique n'y existe pas. La répartition ethnique de la population montre que les bambara sont majoritaires (75%). Les autres ethnies retrouvées sont les peulhs (10%), les dogons (8%), les bobos (5%) et les sarakolés peu nombreux avec 2% (3) .

Deux religions y sont pratiquées, la religion musulmane qui occupe 97% de la population , et la religion chrétienne qui occupe 3% .

La pyramide des âges montre une distribution bimodale (Tableu I)

Tableau I : distribution de la population de Kassela par âge et par sexe

AGES	SEXE		TOTAUX
	M	F	
0 à 1 an	11 (0.9%)	12 (1.01%)	23 (1.95%)
1 à 13 ans	247 (20%)	269 (22.83%)	516 (43.8%)
14 à 17 ans	46 (3.9%)	49 (4.15%)	95 (8.06%)
18 à 59 ans	279 (23%)	220 (18.67%)	499 (42.35%)
60 ans et plus	35 (2.97%)	10 (0.84%)	45 (3.82%)
Total	618 (52.5%)	560 (47.5%)	1178 100%

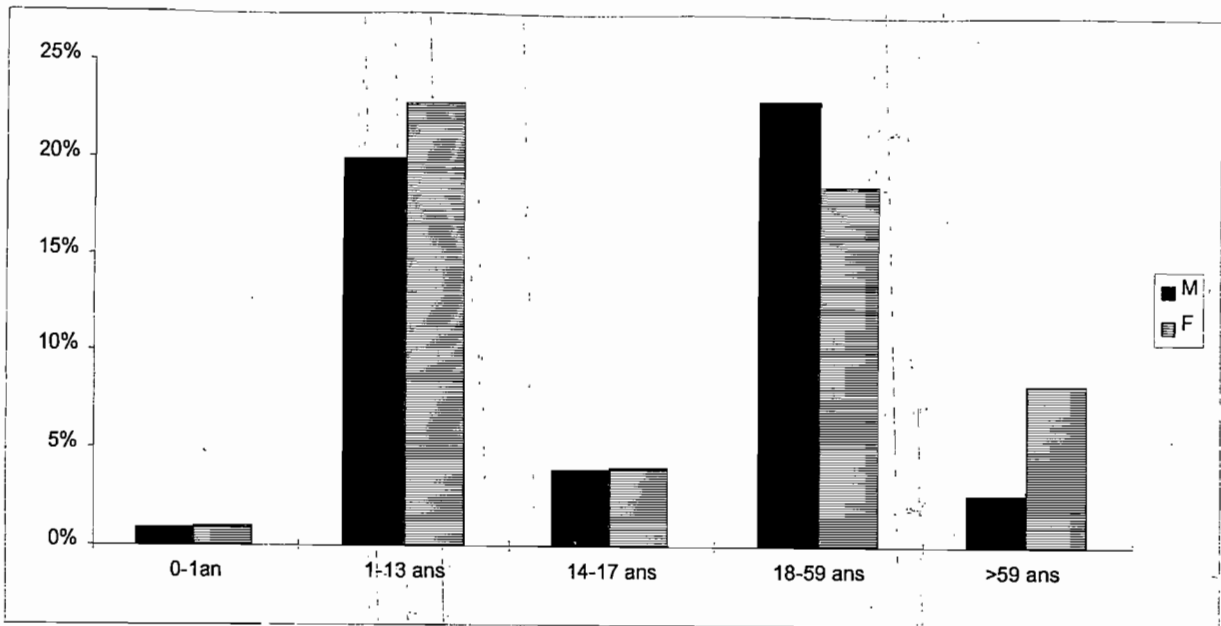


Fig 3 :répartition de la population du village de Kassela par tranche d'âge et par sexe

1. 6 Habitudes alimentaires et habitat

L'aliment de base est le mil. La consommation de viande est rare. Le poisson séché est consommé par quelques familles. Le lait et le sucre sont consommés de façon irrégulière. La mangue est le fruit le plus consommé par l'ensemble de la population ; les autres fruits sont rares ou produits pour la vente. L'activité commerciale repose sur l'exploitation du bois et la vente des fruits notamment la mangue et la papaye.

Les différents types d'habitation rencontrés sont :

- les traditionnelles maisons rectangulaires en banco qui sont les plus nombreuses,
- les maisons rectangulaires en ciment ou en banco couvertes de tôles.
- les cases rondes en banco couvertes de chaume faiblement représentées.

1. 7 Infrastructures socio-sanitaires

Le village dispose d'une case de santé gérée par un aide-soignant et une matrone.

Le village est aussi doté d'une école et d'une medersa.

Les autres édifices publics sont représentés par une mosquée et une église.

2- Les équipes d'enquête :

2.1 Equipe d'hématologie et de supplémentation martiale .

Cette équipe comptait :

- 3 médecins : chargés de la supplémentation, du suivi des enfants, de la supervision, de la gestion, des dosages biochimiques et hématologiques .
- 4 enseignants : chargés de la supplémentation .
- 2 aides soignants : chargés de la supplémentation .
- 3 techniciens de laboratoire : chargés du traitement et du conditionnement des échantillons .
- 4 chauffeurs : assurant le transport du personnel et du matériel sur le lieu de l'étude, des prélèvements au laboratoire.

2.2 Equipe de parasitologie :

Cette équipe était constituée de :

- 2 médecins : chargés de la conception, de l'examen des enfants, de la supervision et de la lecture des lames .
- 3 étudiants : chargés de l'examen des enfants, de la confection, de la préparation des prélèvements, et du traitement des enfants .
- 1 chauffeur : assurant le transport du personnel et du matériel sur le lieu de l'étude .

3- Travail préliminaire:

Le travail préliminaire a commencé en Août 1994. Il a consisté en :

- la demande d'acquisition d'une autorisation du CNRST (Centre National de Recherche Scientifique et Technologique),
- la demande d'acquisition d'une autorisation du comité d'éthique médicale de la FMPOS (Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie) du Mali,
- des rencontres avec les différents responsables des élèves (parents, enseignants, autorités administratives),
- l'élaboration des formulaires de recueil de données sur le terrain (listing, protocole de recueil de données, de suivi des enfants) et au laboratoire (régistres, feuilles de paillasse),
- la formation de personnel de laboratoire à la méthodologie de l'enquête,
- l'installation du matériel logistique à Kasséla et au laboratoire de la FMPOS,
- l'installation du médecin à Kasséla,

- la constitution de la pharmacie pour l'école

4- Période de l'étude :

L'étude s'est déroulée de Décembre 1994 à Octobre 1995, soit sur une période de 10 mois (6 mois de saison sèche et 4 mois de saison pluvieuse).

5-Type d'étude:

Il a s'agit d'un suivi longitudinal de 10 mois couplé à des passages transversaux tous les trois mois.

6- Critères d'inclusion et de non inclusion :

La population incluse dans l'étude était une population d'enfants d'âge scolaire du niveau des études primaires tout sexe et age confondu.

N'étaient pas inclus dans l'étude, les enfants qui avaient initialement un taux d'Hb inférieur à 80g/l et ceux dont les parents n'avaient pas donné leur consentement pour leur participation à l'étude.

7- Déroulement de l'enquête sur le terrain :

Les prélèvements pour les bilans biochimiques et hématologiques prévus avant le démarrage de la supplémentation ont eu lieu du 20 au 22 Décembre 1994. Le bilan parasitologique a eu lieu du 9 au 15 Janvier 1995 .

La supplémentation a débuté le 16 janvier 1995 . Elle a été faite en double insu du lundi au vendredi.

Les prélèvements pour le bilan biologique du 3^{eme} mois ont été faits du 12 au 24 Avril 1995 . Ceux pour le 6^{eme} mois, du 13 au 16 juin 1995 .

8- Paramètres étudiés :

- Paramètres cliniques : cliniquement, une prise systématique de la température à l'aisselle a été pratiquée chez tous les enfants aux différents passages. Cette prise de température à été complétée par un examen physique systématique. La classification des grosses rates a utilisé la méthode de Hackett.

- Paramètres biologiques : ce sont, le taux d'Hb, le type d'Hb, l'IP, l'IG, la ferritinémie

- Paramètres démographiques : ce sont l'âge et le sexe. L'évaluation de ces paramètres a été faite avant l'intervention.

9- Techniques d'analyses biologiques :

L'électrophorèse de l'hémoglobine a été faite sur acétate de cellulose é pH alcalin (8.6) selon la technique du laboratoire Helena.

9. 1 Electrophorèse de l'hémoglobine.

9. 1. 1 Réactifs et matériel :

ont été utilisés les réactifs et matériels suivants :

- tampon tris EDTA borate (1 sachet dans un litre d'eau distillée) ou tampon supre-hème.
- plaque d'acétate de cellulose (Titan^R III H laboratoire Helena).
- réactif hémolysant.
- cuves à électrophorèse Helena.
- générateur de courant.
- papier pour ponts électriques (disposable Wicks Helena).
- papiers buvards pour éliminer l'excès de tampon (Titan blotter Pads-Helena)
- applicateur
- plaque d'alignement
- micropipette de 5µl tube pour microdispenseur (Helena)
- acide acétique dilué à 5%
- rouge ponceau
- méthanol
- clear Aid (agent clarifiant)
- intégrateur (SCAN) pour densitométrie
- contrôle AFSC (Helena)
- microtubes à hématocrite
- centrifugeuse à hématocrite
- eau distillée
- bacs plastiques pour coloration et décoloration
- ratelier

9. 1 .2 Principe

Il consiste à faire migrer un hémolysat sur une plaque d'acétate de cellulose . Les différentes Hb migrent plus ou moins rapidement suivant leur mobilité électrophorétique, en fonction de leur poids moléculaire et de leur charge électrique

9. 1. 3 Mode opératoire :

* Préparation de la plaque d'acétate de cellulose (Titan® IIIH)

Pour ce faire remplir le bac de migration avec le tampon supra-hème. Sur la face lisse de la plaque, marquer le haut avec le marqueur qui indiquera le début de la migration. S'assurer que le nombre de plaques est suffisant pour les échantillons à traiter. Ensuite déposer les plaques sur le râtelier et plonger les doucement dans le bac.

* Préparation de la chambre de migration:

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

* Préparation de l'échantillon et application:

Préparer l'hémolysat en ajoutant de l'eau distillée au culot de globules rouges dans une proportion de une goutte d'eau distillée pour 10% d'hématocrite. A l'aide d'une pipette déposer 5 µl d'hémolysat sur la plaque. Cette plaque doit comporter un témoin AFSC laboratoire Helena.

Couvrir la plaque si l'échantillon n'est pas traité dans les deux minutes qui suivent le dépôt. Retirer la plaque de la solution tampon, la sécher entre deux papiers buvards et la déposer sur le support (la partie lisse contre le support).

Déposer les hémolysats sur la plaque de Titan® IIIH à l'aide de l'applicateur.

Mettre la plaque de Titan® IIIH dans la chambre de migration, la face recouverte de cellulose dirigée vers le bas. Appliquer une différence de potentiel de 350 volts à partir d'un générateur pendant 25 minutes.

* Coloration de la plaque:

A la fin de la migration, la plaque est retirée de la chambre puis plongée dans le rouge Ponceau S pendant 5 minutes. Laver la plaque par trempages successifs pendant deux minutes dans trois bacs contenant chacun une solution d'acide acétique à 5%. Ensuite laver la plaque par trempages successifs pendant deux minutes dans deux bacs contenant du méthanol. Plonger la plaque dans une solution transpirante pendant 5 à 10 minutes. Enfin sécher la plaque dans un four dont la température est portée à 56°C pendant 10 minutes.

9. 1. 4 Résultats et interprétation :

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

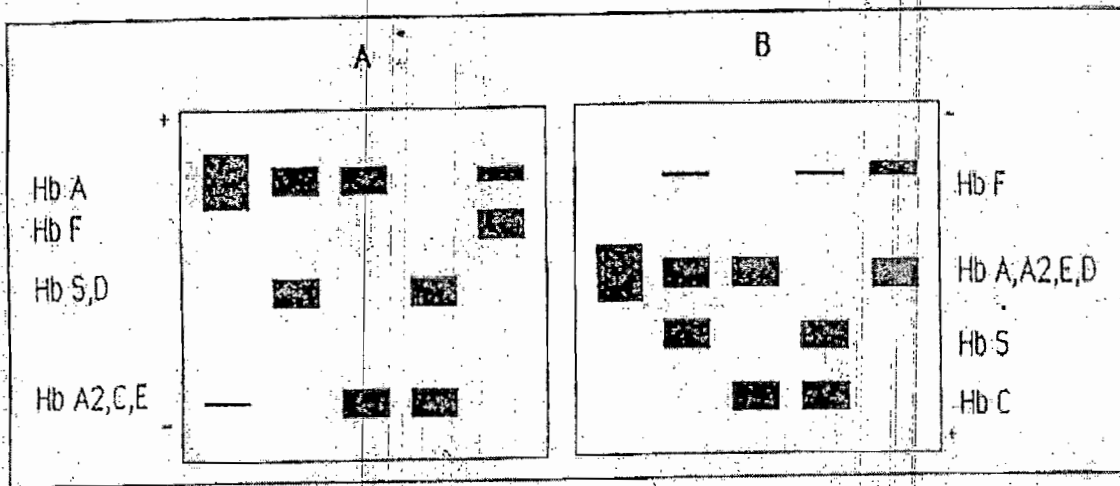
L'HbS migre à mi-distance entre l'HbA₂ et l'HbA. Les Hémoglobines D, G et P présentent la même migration électrophorétique que l'HbS. La présence d'HbS

permet de poser le diagnostic de drépanocytose hétérozygote si elle est retrouvée en même temps que l'HbA, ou homozygote si elle n'est pas associée à une bande d'hémoglobine A.

- les HbC et E migrent comme l'HbA₂.

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

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



— Electrophorèse de l'hémoglobine ; A : sur acétate de cellulose à pH 8,6 ; B : en citrate-agar à pH acide.

— Hemoglobin electrophoresis ; A : on cellulose acetate at pH 8,6 ; B : on citrate agar at an acidic pH.

Fig 4 : plaque d'électrophorèse de l'hémoglobine et d'interprétation (18)

9. 2 Etudes parasitologiques

9. 2. 1 Matériels et réactifs :

ont été utilisés les réactifs et matériel suivants :

- coton Hydrophile.
- alcool à 90%
- gants en polyvinyl
- lames porte-objet
- vaccinostyles (lancettes)
- solution de Giemsa à 3%

- éprouvettes graduées de 10 ml, 500 ml, et de 1000 ml.
- eau distillée
- papier hygiénique
- huile d'immersion
- microscope optique
- bacs de coloration
- boîtes de collection OMS
- plateau inox
- comprimés tampon à pH 8.2 à 8.6

9. 2. 2 La goutte épaisse :

Elle était utilisée pour le dépistage des infections à *Plasmodium falciparum* pendant les passages transversaux et le suivi longitudinal. Elle a permis de quantifier la parasitémie.

9. 2. 2. 1 Mode opératoire :

Nous avons procédé de la façon suivante:

le 3^{ème} doigt de la main était désinfectée avec tampon d'alcool. A l'aide d'une lancette stérile une ponction capillaire était faite. La première goutte de sang était éliminée avec du coton sec. La seconde était déposée au centre d'une lame et grâce à l'angle d'une autre lame nous procédions à la défibrination mécanique par un mouvement circulaire de façon à étaler le sang en un cercle d'environ 1 cm de diamètre. Les lames marquées au crayon étaient mises à plat dans des boîtes de collection (type OMS) à l'abri de la poussière et des mouches pour le séchage.

9. 2. 2. 2 Coloration des lames :

La technique de coloration au Giemsa à 3% à un seul temps (30 mn) a été choisie. Les lames étaient rangées une à une dans le bac de coloration. La solution de Giemsa était versée dans le bac en prenant soins d'immerger toutes les lames. La fine pellicule de colorant était chassée avec l'eau tamponnée (pH 7.2). Les lames étaient ensuite rincées avec l'eau en imprimant au bac de légers mouvements de translation. Elles étaient enfin séchées par exposition sur le ratelier.

9. 2. 2. 3 Lecture des lames :

Les gouttes épaisses étaient lues au microscope à l'objectif 100 dans le laboratoire du DEAP. La densité parasitaire était déterminée par comptage des parasites pour 300 leucocytes et les résultats exprimés en nombre de parasites par mm³ de sang sur la base de 7500 leucocytes en moyenne par mm³ de sang.

9. 2. 2. 4 Calcul de la parasitémie

La parasitémie a été calculée suivant la formule qui suit :

$$X = Y \times Z .$$

X= parasitémie par mm³.

Y= nombre de leucocytes par mm³ de sang en moyenne (7500).

Z= nombre de formes asexuées de Plasmodium comptées pour 300 leucocytes .

9. 2. 2. 5 Definition du paludismeNB

Dans notre étude nous avons dissocié le portage plasmodial du paludisme maladie. Le diagnostic de paludisme a été retenu lorsque le portage plasmodial était associé à une température supérieure ou égale à 37.5 °C prise à l'aisselle.

9. 3 Etudes hématologiques et biochimiques :

Les déterminations de la ferritinémie ont été effectuées sur du serum préalablement congelé à -20°C.

Le taux d'Hb a été évalué à l'aide d'un Hémocue AB (Angelholm, Sweden) et ont été considérés comme anémiques, les sujets ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl :

L'hématocrite a été déterminée après centrifugation du sang veineux prélevé dans un tube capillaire à la vitesse de 12000 t/mn pendant 5 mn. Les feritinémies ont été dosées par méthode radioimmunologique. Les dosages ont été effectués en double (laboratoire du Docteur S. Hercberg ISTNA-CNAM Paris-France).

9. 4 Groupes de supplémentation martiale :

Après tirage au sort, 3 groupes d'enfants (G1, G2, G3) ont été constitués dans chaque classe suivi d'une stratification par âge et par sexe pour équilibrer les groupes. Le mode de supplémentation assigné à chaque groupe est schématisé dans le tableau ci-dessous. Le fer a été administré sous forme de sulfate ferreux (FeSO₄) avec de l'eau.

Tableau II : Schema du mode de supplémentation

G	Suppl	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
G1	Fer	60mg	60mg	60mg	60mg	60mg
	AF*	250µg	250µg	250µg	250µg	250µg
G2	Fer	60mg	0	0	0	0
	AF*	250 µg	250 µg	250 µg	250 µg	250 µg
G3	Fer	0	0	0	0	0
	AF*	250 µg	250 µg	250 µg	250 µg	250 µg

Suppl = Supplements

AF* = Acide folique.

G = Groupes 1= supplémentation martiale quotidienne

2= supplémentation martiale hebdomendaire

3= non supplémenté en fer

9- 5 Analyse des données :

Les données ont été saisies sur le logiciel Epi-info 6.0, Dbase IV

L'analyse a eu recours aux programmes SPSS et Epi-info 6.0.

Nous avons eu recours aux tests suivants :

- le test de Chi²
- le test de fischer
- le test de Anova pour la comparaison des moyennes.

E - RESULTATS

I - CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

1. La population d'enfants inclus dans l'étude.

Nous avons inclus dans notre étude 350 enfants âgés de 5 à 17 ans. Parmi ces 350 enfants, 335 ont eu un typage de leur hémoglobine.

2. Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge.

Tableau III : répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âge

CLASSES D'AGE	EFFECTIFS	POURCENTAGE
5-13 Ans	337	96.3
14-17 Ans	13	3.7
Total	350	100

L'âge moyen de la population étudiée était de 9.18 ± 2.66 ans avec des extrêmes de 5 ans et 17 ans. La répartition de cette population selon l'âge montre que les enfants âgés de moins de 14 ans étaient plus nombreux (Tableau III).

3. Répartition de la population d'étude en fonction du sexe.

Tableau IV : répartition de la population d'étude en fonction du sexe.

SEXES	EFFECTIFS	POURCENTAGES
Masculin	196	56
Feminin	154	44
Total	350	100

Le tableau IV montre une prédominance masculine avec un sex ratio = 1.25.

4. Répartition selon l'âge et le sexe.

Tableau V : répartition de la population d'étude par âge et par sexe

Age	5-13 ans			14-17 ans		
	F	M	S.R	F	M	S.R
Effectif	153	184	1.20	1	12	12
%	45.4 %	55.6%	----- --	8.3%	91.7%	-----

SR = sex-ratio

Le tableau V montre qu'avant l'âge de 14 ans le sex-ratio était identique à celui retrouvé pour l'ensemble de la population. En revanche après 14 ans la population masculine était largement prédominante.

II. RESULTATS DE LA RANDOMISATION

Ces résultats concernent les 335 enfants dont le type d'hémoglobine est connu.

1. Caractéristiques anthropométriques

1. 1. L'âge moyen des enfants par groupe de supplémentation

Tableau VI : l'âge moyen des enfants par groupe de supplémentation

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Population
âge moyen	9.27 ± 2.59	9.19 ± 2.67	9.10 ± 2.67	9.18 ± 2.64
Total	108	116	111	335

L'âge moyen observé dans les différents groupes de supplémentation est indiqué dans le tableau ci-dessous (Tableau VI).

L'âge moyen dans les groupes de supplémentation n'était pas statistiquement significativement différent (P= 0.89).

1. 2. Le sexe des enfants par groupe de supplémentation

Tableau VII : répartition par sexe et par groupe de supplémentation

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Total
Feminin	46	54	49	149
Masculin	62	62	62	186
Total	108	116	111	335

Chi2 = 0.36 p = 0.83

Le tableau VII permet de conclure que le sexe ratio était de 1.34 dans le groupe 1 contre, 1.14 dans le groupe 2 et 1.26 dans le groupe 3 en faveur des garçons. Cette répartition par sexe dans les groupes de supplémentation ne laisse apparaître aucune différence significative entre les groupes (p = 0.83).

1. 3. Répartition par âge et par sexe dans les groupes de supplémentation

Tableau VIII : répartition par âge et par sexe dans les groupes de supplémentation.

	5-13 ans		14-17 ans		Total
	Masculin	Feminin	Masculin	Feminin	
Groupe 1	58 (53.7%)	42 (38.8%)	4 (3.7%)	4 (3.7%)	108
Groupe 2	56 (48.2%)	51 (44%)	6 (5.1%)	3 (2.6%)	116
Groupe 3	54 (48.6%)	48 (43.2%)	8 (7.2%)	1 (0.9%)	111
Total	168 (50.1%)	141 (42.1%)	18 (5.3%)	8 (2.4%)	335

Cette répartition est représentée dans le tableau VIII. On peut conclure qu'il n'y avait pas de différence dans la répartition par sexe et par âge entre les groupes de supplémentation selon que les enfants étaient âgés de plus de 14 ans (p = 0.37) ou de moins de 14 ans (p = 0.29).

2. Caractéristiques cliniques

2. 1. Fréquence des grosses rates selon les groupes de supplémentation

Tableau IX : fréquence des grosses rates selon les groupes de supplémentation

Rate	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Total
0	101	94	94	289
1	7	13	5	25
2	4	8	12	24
3	3	2	1	6
Total	115	117	112	344
IS	12.17%	19.65%	16.07%	16%

Initialement, chez 344 enfants examinés, une grosse rate a été observée 55 fois (16%). La fréquence des grosses rates entre les groupes de supplémentation n'était pas statistiquement significative ($p = 0.15$).

2. 2. Fréquence de la diarrhée selon les groupes de supplémentation

Tableau X : fréquence de la diarrhée selon les groupes de supplémentation

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Total
Diarrhée +	12 (11.1%)	12 (10.3%)	8 (7.2%)	32 (9.6%)
Diarrhée -	96 (89.9%)	104 (89.7%)	103 (92.8%)	303 (90.4%)
Total	108	116	111	335

Lorsqu'on considère la fréquence de la diarrhée, on constate qu'elle était de 11.1% chez les sujets du groupe 1 contre 10.3% chez ceux du groupe 2 et 7.2% chez les sujets du groupe 3. Cette répartition des fréquences de la diarrhée entre les groupes n'était pas significativement différente ($p = 0.57$).

2. 3. Fréquence des douleurs abdominales selon les groupes de supplémentation

Tableau XI : fréquence des douleurs abdominales selon les groupes de supplémentation

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Total
Dx abdomin+	31 (28.7%)	36 (31%)	23 (20.7%)	90 (26.8%)
Dx abdomin -	77 (71.3%)	80 (69%)	88 (79.3%)	245 (73.2%)
Total	108	116	111	335

Comme il apparaît dans le tableau XI, la prévalence des douleurs abdominales était de 28.7% chez les sujets du groupe 1, 31% chez ceux du groupe 2 et 20.7% chez les sujets du groupe 3.

Cette variation de la prévalence des douleurs abdominales entre les groupes de supplémentation n'était pas statistiquement significative ($\text{Chi-2} = 3.79$ ($p = 0.18$)).

2. 4. Fréquence des vomissements selon les groupes de supplémentation

Tableau XII : fréquence des vomissements selon les groupes de supplémentation

Vomissement	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Total
Vomissement +	6 (5.6%)	10 (8.6%)	4 (3.6%)	20 (6%)
Vomissement -	102 (94.4%)	106 (91.4%)	107 (96.4%)	215 (94%)
Total	108	116	111	335

La prévalence des vomissements dans les différents groupes de supplémentation était respectivement de 5.6% dans le groupe 1 ; 8.6% dans le groupe 2 et enfin 3.6% dans le groupe 3. Cette différence dans la prévalence des vomissements entre les groupes de supplémentation n'était pas significative $\chi^2 = 1.77$, ($p = 0.27$) comme il apparaît sur Tableau XII.

3. Caractéristiques biologiques

3. 1. Distribution des types d'Hb dans les groupes de supplémentation

Tableau XIII : distribution des types d'Hb dans les groupes de supplémentation

Groupe	AA	AC	AF	AS	CC	CS	Total
G 1	83	13	0	10	1	1	108
G2	87	16	0	11	2	0	116
G3	85	10	1	14	1	0	111
Total	255	39	1	35	4	1	335

Parmi les 335 enfants, 80 avaient une hémoglobine anormale.

La répartition de ces types d'Hb en fonction des groupes de supplémentation ne montrait aucune différence statistiquement significative ($p = 0.94$). Cette répartition est présentée dans le tableau XIII.

3. 2. Distribution des types d'Hb selon l'âge dans les groupes de supplémentation

Tableau XIV : distribution des types d'Hb selon l'âge dans les groupes

Hb	AA		AC		AF		AS		CC		CS	
	5-13	14-17	5-13	14-17	5-13	14-17	5-13	14-17	5-13	14-17	5-13	14-17
Groupe 1	78	5	11	2	0	0	10	0	0	1	1	0
Groupe 2	79	8	15	1	0	0	11	0	2	0	0	0
Groupe 3	79	6	10	0	1	0	11	3	1	0	0	0

Comme il apparaît dans le tableau XX, la répartition des types d'Hb selon l'âge à l'intérieur des 3 groupes de supplémentation ne montrait pas de différence statistiquement significative ($p = 0.7$).

3. 3. Distribution des types d'Hb selon le sexe et par groupe de supplémentation

Tableau XV: distribution des types d'Hb selon le sexe et par groupe de supplémentation

Hb	AA		AC		AF		AS		CC		CS		Total
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Groupe 1	47	36	7	6	0	0	7	3	1	0	0	1	108
Groupe 2	47	40	6	10	0	0	8	3	1	1	0	0	116
Groupe 3	45	40	8	2	0	1	8	6	1	0	0	0	111
Total	139	116	21	18	0	1	23	12	3	1	0	1	335

* M = masculin F = féminin

Le tableau XV ne montre pas de différence entre les groupes de supplémentation en terme de répartition des types d'Hb selon le sexe.

3. 6. Fréquence de l'anémie selon les groupes de supplémentation.

Tableau XVIII : fréquence de l'anémie selon les groupes supplémentation

Anémie	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Anémie +	60 (55.6%)	59 (51%)	52 (47.7%)
Anémie -	48 (44.4%)	55 (49%)	57 (52.3%)
Total	108	114	109

La distribution des cas d'anémie dans les différents groupes de supplémentation A l'inclusion est indiquée dans le tableau XVIII. IL n'apparaissait pas de différence statistiquement significative $\chi^2 = 2.21$ ($p = 0.51$).

3. 7. Fréquence des ferritines sériques $\leq 20\mu\text{g/l}$ selon les groupes de supplémentation

Tableau XIX : fréquence des ferritines $\leq 20\mu\text{g/l}$ dans les groupes de supplémentation

Groupes	FS $< 20 \mu\text{g/l}$	FS $\geq 20 \mu\text{g/l}$	Total
Goupe 1	6	99	105
Groupe 2	1	111	112
Groupe 3	2	106	108
Total	9	316	325

Lorsqu'on considère la répartition des ferritinémies sériques basses dans les groupes de supplémentation, on observe 6/105 cas dans le groupe 1 ; 1/112 dans le groupe 2 et 2/111 dans le groupe 3. Cette différence n'était pas significative $\chi^2 = 4.65$ ($p = 0.07$).

III. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES GENERALES

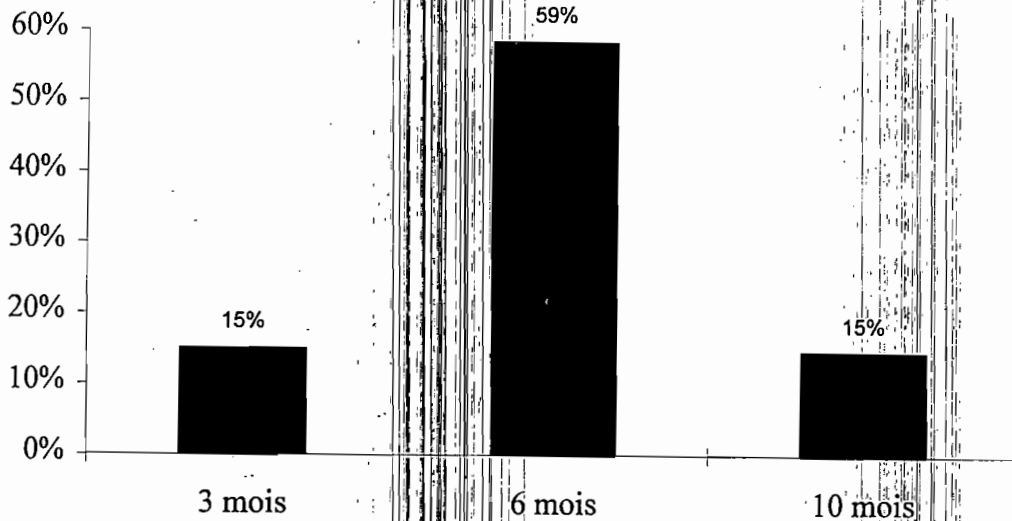
1. Taux de prévalence instantanée des cas de fièvre

Tableau XX : Distribution du taux de prévalence des cas de fièvre au cours de l'étude.

	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	10 ^{ème} mois
Fièvre +	42	121	41
Fièvre -	238	85	237
Frequence	15 %	58.7 %	14.7 %
Total	280	206	278

Le tableau VI permet de faire les observations suivantes :

- le taux de prévalence des cas fébriles au 6^{ème} mois de l'étude était plus élevée que celle observée au 3^e mois de l'étude. Cette différence est statistiquement significative $\chi^2 = 147.91$ ($p < 10^{-5}$)
- au 10^e mois de l'étude, il a été observé moins de cas de fièvre qu'au 6^{ème} mois de l'étude ; la différence est statistiquement significative ($p < 10^{-5}$). Ce nombre de cas de fièvre est identique à celui observé au 3^{ème} mois de l'étude.



**Fig 5 : fréquence des cas fébriles
au cours de l'étude**

2. Les indices plasmodique et gamétocytaire.

Tableau XXI : les indices plasmodique et gamétocytaire

	3 ^{ème} mois		6 ^{ème} mois		10 ^{ème} mois	
IP	108/261	41.3%	87/293	29.6%	132/253	52.1%
IG	15/261	5.7%	12/293	4.09%	5/253	1.9%

- Nous n'avons pas pu disposer des indices plasmodique et gamétocytaire avant le début de la supplémentation en raison d'un problème technique ayant rendu les GE inexploitable.

- Les IP étaient significativement moins élevés au 6^{ème} mois de la supplémentation martiale qu'au 3^{ème} mois ($\text{Chi}^2 = 8.27$; $p = 0.004$)

- 4 mois après l'arrêt de la supplémentation, étaient observés des IP significativement plus élevés que ceux constatés au cours de la supplémentation ($\text{Chi}^2 = 28.56$; $p = 0.0000001$).

- Les IG observés au cours et après l'arrêt de la supplémentation martiale n'étaient pas significativement différents.

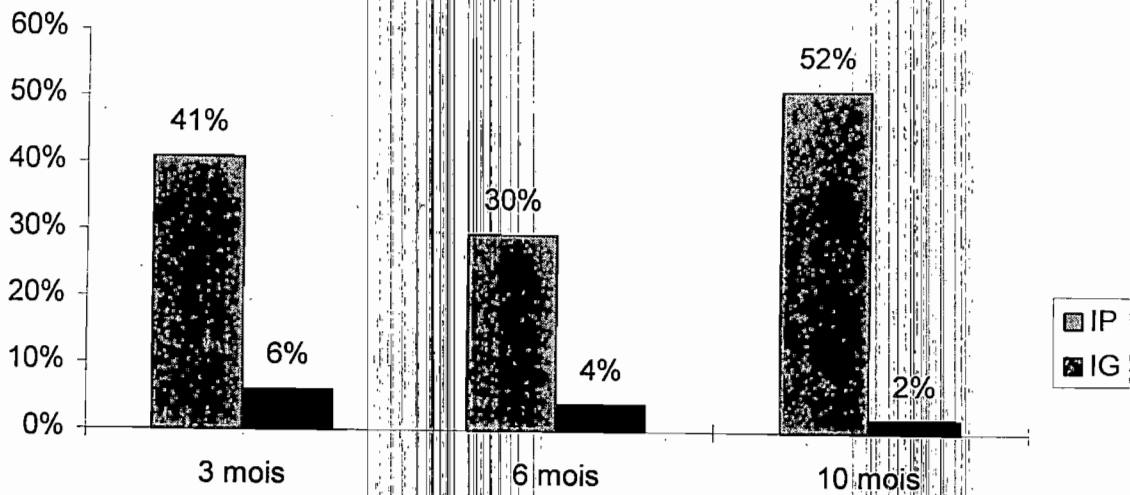


Fig 6 : évolution des indices plasmodique et gamétocytaire au cours de l'étude

3 Les charges parasitaires observées au cours de l'étude

Tableau XXII : Répartition par charges parasitaires et par passage

Parasitémie/mm ³	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	10 ^{ème} mois
Nulle	160 (61.3%)	212 (72.1%)	126 (49.8%)
< 10.000	97 (37.2%)	79 (26.9%)	38 (15%)
>= 10.000	4 (1.5%)	3 (1%)	89 (35.2%)
Total	261 100%	294 100%	253 100%
P	p = 0.32	p = 0.20	p = 0.03

La charge parasitaire observée pour la population variait entre 0 et 2.915.000 trophozoïtes/mm³ de sang.

- Au 3^e mois de l'étude sur 261 lames lues, 160 lames soit 61.3% étaient négatives contre 101 lames positives. Sur les 101 lames positives, 97 soit 37.2% des lames avaient une charge parasitaire comprise entre 25 et 10000 par mm³; et 4 seulement soit 1.5% de la population étudiée avaient une charge parasitaire supérieure ou égale à 10000 par mm³. La différence n'était pas significative (p = 0.32).

- Au 6^{ème} mois de l'étude sur un total de 294 lames lues, nous trouvons 212 lames négatives et 82 lames positives (79 lames avec une charge parasitaire comprise entre 25 et 10000 par mm³ ; et seulement 3 lames avec une charge parasitaire supérieure ou égale à 10.000/mm³ de sang. La différence n'était pas significative (p = 0.20).

- Au 10^{ème} mois de l'étude, sur un total de 253 lames lues, 126 étaient négatives, 38 lames avaient une charge parasitaire comprise entre 25 et 10.000 par mm³ et 89 soit 35.2% du total avaient une charge parasitaire supérieure ou égale à 10000 par mm³. Cette différence était significative (p = 0.03).

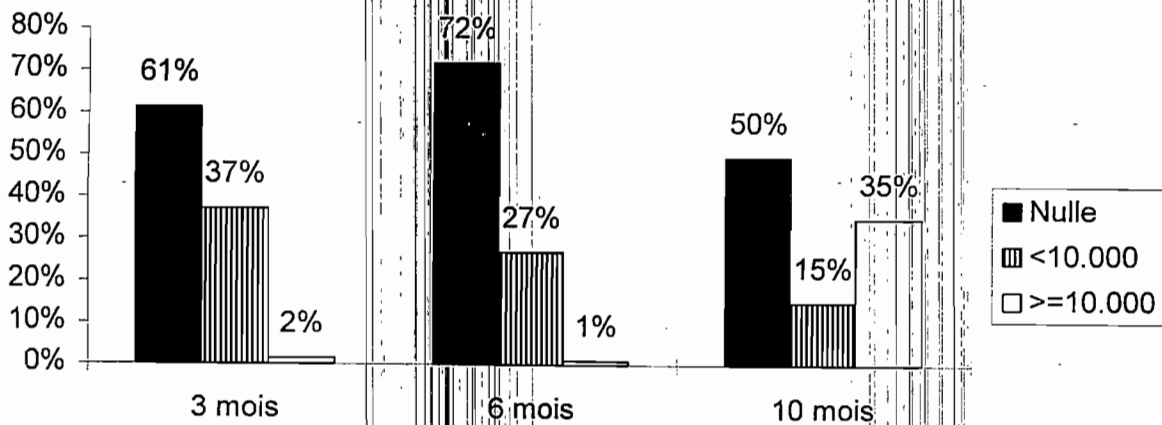


Fig 7 : les charges parasitaires observées au cours de l'étude

3. 4. Les Taux moyens d'Hb des groupes de supplémentation

Tableau XVI : taux moyens d'hémoglobine des groupes de supplémentation

Groupe 1	108	11.77 ± 1.25 g/dl
Groupe 2	114	11.97 ± 1.20 g/dl
Groupe 3	109	11.99 ± 1.14 g/dl

Le tableau XVI nous renseigne sur le taux moyen de l'hémoglobine dans les différents groupes de supplémentation. La différence n'est pas significative (p = 0.33)

3. 5. Les taux moyens de ferritinémie par groupe de supplémentation

Tableau XVII : taux moyens de ferritinémie par groupe de supplémentation

Groupe 1	105	100.39 * (5-485)
Groupe 2	112	91.00 * (12-337)
Groupe 3	108	99.23 * (10-375)

* = moyenne géométrique en µg/l () = extrêmes

Dans le groupe 1, le taux moyen de ferritinémie sérique était de 100.39 µg/l avec des extrêmes allant de 5 à 485 ; dans le groupe 2 il était de 91 µg/l avec des extrêmes de 12 à 337 ; en fin dans le groupe 3 ce taux moyen de ferritinémie sérique atteignait 99.23 µg/l avec des extrêmes allant de 10 à 375. La différence n'était pas significative (p = 0.62)

4. Incidence du paludisme au cours de l'étude.

Tableau XXIII : incidence du paludisme au cours de l'étude

	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	10 ^{ème} mois
Palu +	18	22	15
Palu -	238	85	237
Frequence	7%	20%	6%
Total	256	107	252

Le tableau XXII montre l'incidence du paludisme maladie. Il permet de faire les commentaires suivants :

-le nombre de cas de paludisme observés était significativement plus important au 6^{ème} mois qu'au 3^{ème} mois ($\text{Chi}^2 = 14.09$; $p = 0.0001$), ou au 10^{ème} mois de l'étude ($\text{Chi}^2 = 17.34$; $p = 0.00003$)

-le nombre de cas de paludisme notés au 3^{ème} mois ne différait pas significativement de celui observé au 10^{ème} mois de l'étude ($\text{Chi}^2 = 0.24$ $p = 0.6$)

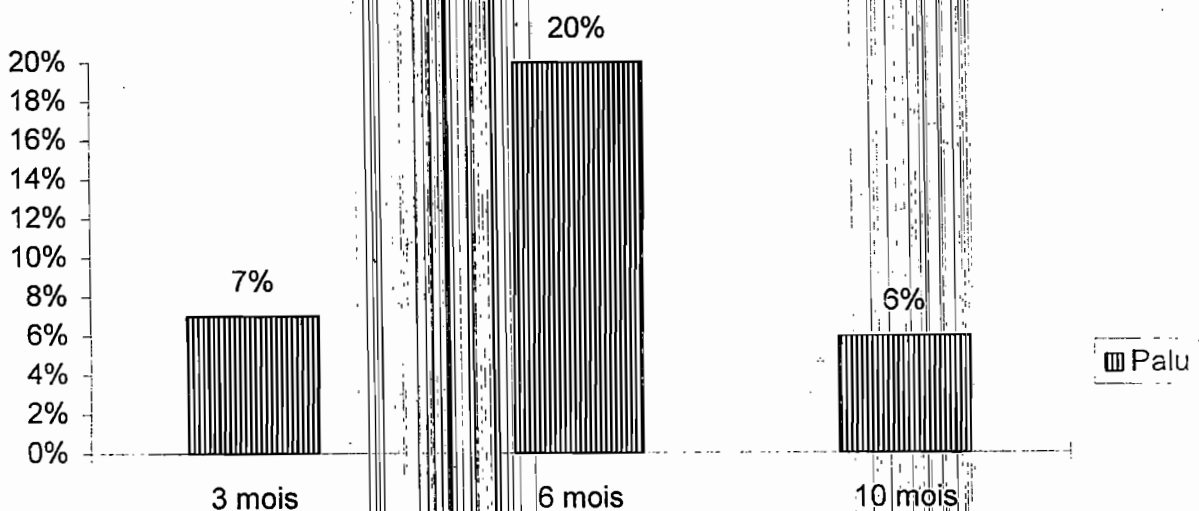


Fig 8 : prévalence du paludisme au cours de l'étude

5. Prévalence des ferritinémies < 20µg/l au cours de l'étude

Tableau XXIV : prévalence des ferritinémies < 20µg/l au cours de l'étude.

Ferritinémie µg/l	Inclusion	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois
<20	9 (2.8%)	6 (1.8%)	3 (1%)
≥ 20	316 (97.2%)	327 (98.2%)	311 (99%)
Total	325 100%	333 100%	314 100%

Le tableau XXIV permet de tirer les conclusions suivantes :

- au 3^e mois de la supplémentation martiale, le taux des ferritinémies < 20µg/l était de 1.8 % contre 2.8 % avant le début de la supplémentation en fer. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p = 0.56)
- au 6^e mois de la supplémentation ce taux tombait à 1% (p = 0.16)
- lorsqu'on compare le taux de ferritinémies < 20µg/l au 3^{ème} mois et au 6^{ème} mois, on ne constatait pas de différence statistiquement significative (p = 0.55)

6 Prévalence de l'anémie au cours de l'étude

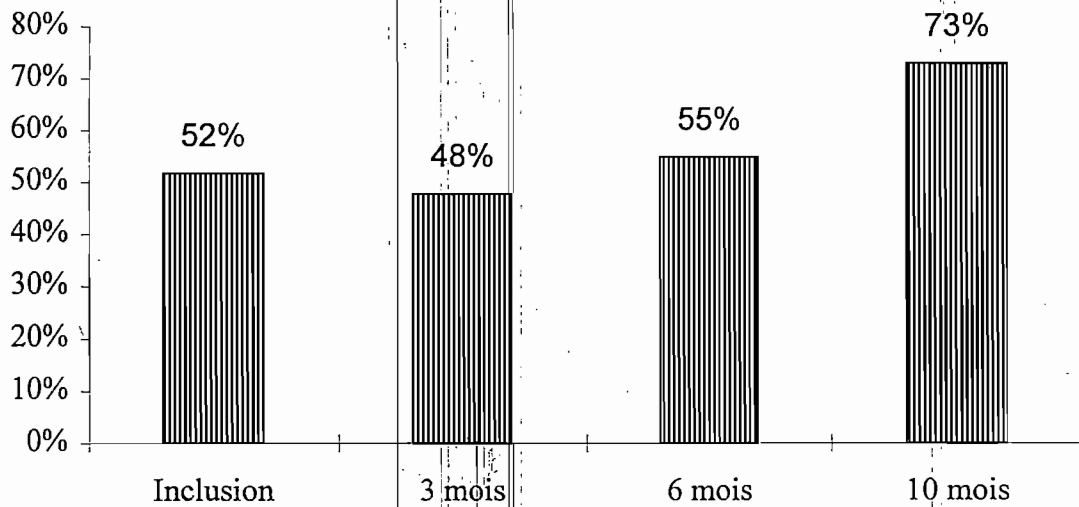
Tableau XXV : prévalence de l'anémie au cours de l'étude.

	Inclusion	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	10 ^{ème} mois
Anemie +	171 (51.7%)	157 (47.9%)	181 (55.2%)	188 (73.4%)
Anemie -	160 (48.3%)	171 (52.1%)	147 (44.8%)	68 (26.6%)
Total	331 (100%)	328 (100%)	328 (100%)	256 (100%)

Le tableau XI fait apparaître les constats suivants :

- la prévalence de l'anémie n'est pas significativement modifiée au cours de la supplémentation

- au 10^e mois de l'étude, on observait significativement plus d'enfants anémiques qu'à l'inclusion ou au cours de l'intervention ($p < 10^{-5}$).



**Fig 9 : prévalence de l'anémie
au cours de l'étude**

IV. IMPACT DE LA SUPPLEMENTATION EN FER

1. Evolution du taux moyen de ferritine sérique (en $\mu\text{g/ml}$)

Tableau XXVI : évolution du taux moyen* de ferritine sérique ($\mu\text{g/ml}$)

Groupes	Avant	3 ^e mois	6 ^e mois	P
Groupe 1	100.39 (5-485)	129.87 (32-431)	151.74 (38-663)	P = 0.0001
Groupe 2	91.00 (12-337)	86.41 (22-426)	95.73 (28-704)	p = 0.55
Groupe 3	99.23 (10-375)	64.31 (8-170)	67.03 (5-191)	p = 0.000001
P	0.6	p < 10 ⁻⁵	p < 10 ⁻⁵	

* moyenne géométrique () valeur extrême

Le tableau XXVI permet de voir l'évolution du taux moyen de ferritine sérique dans les groupes au cours de l'étude. Quatre observations apparaissent à l'analyse de ce tableau :

- une augmentation significative du taux de ferritine sérique tout au long de l'étude pour le groupe 1 (p = 0.0001)
- une ferritinémie moyenne constante au cours de l'étude pour le groupe 2 (p = 0.55)
- une ferritinémie moyenne significativement basse au 3^e mois, (p = 0.000001).
- au 3^e mois, comme au 6^e mois, le groupe 3 avait une ferritinémie significativement inférieure à celle du groupe 2 qui elle , avait des taux de ferritine sérique plus bas que ceux observés pour le groupe 1.

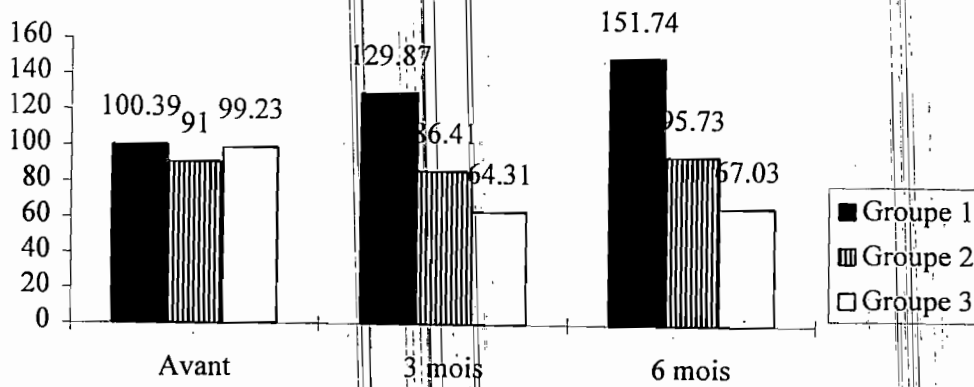


Fig 10 : évolution du taux moyen de ferritine sérique selon le groupe de supplémentation

2. Evolution de l'incidence des ferritinémies sériques $< 20\mu\text{g/l}$

Tableau XXVII : évolution de l'incidence des ferritinémie $< 20\mu\text{g/l}$

Groupes	Avant	3 ^e mois	6 ^e mois	P
Goupe 1	6/105 (5.7%)	0/107 (0%)	0/102 (0%)	0.002
Groupe 2	1/112 (0.9%)	0/116 (0%)	0/107 (0%)	0.36
Groupe 3	2/108 (1.9%)	6/110 (5.4%)	3/105 (2.9%)	0.3
P	0.07	0.002	0.04	

Le tableau XXVII permet de faire les commentaires suivants :

- avant l'intervention aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de supplémentation quant à la prévalence des ferritinémies $< 20\mu\text{g/l}$ ($p = 0.07$) ;
- au 3^e mois de l'intervention, contrairement aux sujets non supplémentés en fer, aucun cas de ferritinémie sérique $< 20 \mu\text{g/l}$ n'a été observé chez les sujets soumis à une supplémentation martiale ($p = 0.002$) ;
- au 6^e mois de la supplémentation en fer, aucun cas de ferritinémie $< 20 \mu\text{g/l}$ n'a été observé chez les sujets supplémentés (0%) contre (2.9%) chez les non supplémentés ($p = 0.04$).

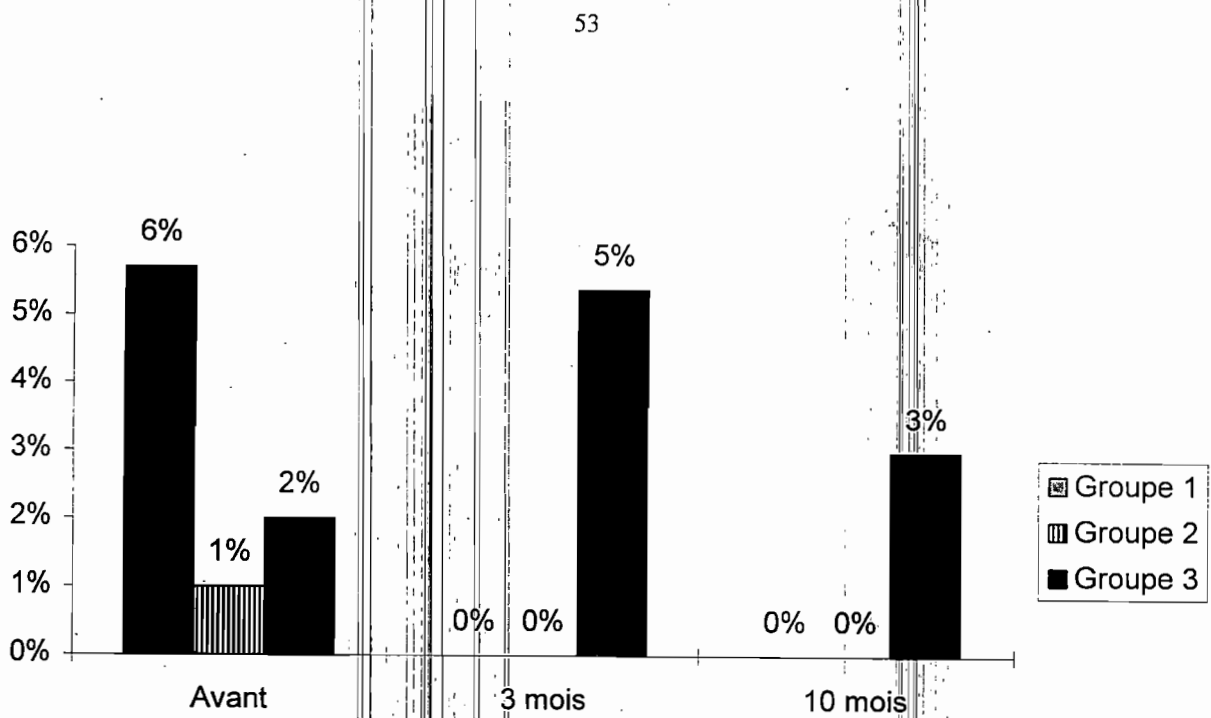


Fig 11 : évolution de l'incidence des ferritinémies basses selon le groupe de supplémentation

3 Evolution du taux moyen d'hémoglobine

Tableau XXVIII : évolution du taux moyen d'hémoglobine

Groupes	Avant	3 ^e mois	6 ^e mois	P
Goupe 1	11.77 ± 1.28	12.09 ± 0.92	11.87 ± 0.90	0.08
Groupe 2	11.99 ± 1.20	11.98 ± 1.004	11.79 ± 0.94	0.28
Groupe 3	11.99 ± 1.14	11.97 ± 0.97	11.65 ± 1.067	0.03
P	0.35	0.58	0.25	

Lorsqu'on suit l'évolution du taux moyen d'Hb dans les groupes avant, au troisième mois et au sixième mois de la supplémentation en fer, nous observons les résultats suivants (Tableau XXVIII) :

- les groupes 1 et 2 n'ont pas modifié significativement leur taux moyen d'hémoglobine.

- le groupe 3 en revanche avait un taux moyen d'hémoglobine significativement plus bas au 6^e mois de l'étude qu'au 3^e mois ou avant le début de l'étude ($p = 0.03$)

- la comparaison des taux moyens d'hémoglobine aux 3^e et 6^e mois de l'étude entre les 3 groupes de supplémentation ne montrait pas de différence significative.

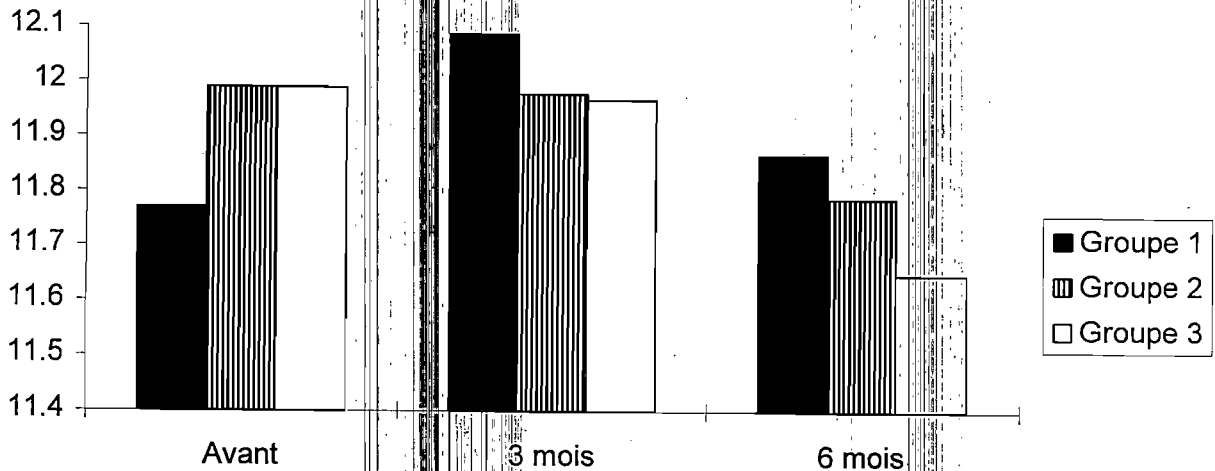


Fig 12 : évolution du taux moyen d'hémoglobine selon le groupe de supplémentation

- Au 10^e mois soit 4 mois après l'arrêt de la supplémentation, le taux moyen d'hémoglobine n'était pas statistiquement différent chez les enfants porteurs d'hémoglobine C selon qu'ils avaient reçu ou non du fer ($p = 0.55$).

4. Fréquence des anémies au cours de l'étude

Tableau XXIX : évolution de l'incidence des anémies

Groupes	Avant	3 ^e mois	6 ^e mois	P
Groupe 1	60/108 (55.5%)	45/106 (42.4%)	55/106 (51.9%)	0.14
Groupe 2	59/114 (51.7%)	57/114 (50%)	62/114 (54.4%)	0.8
Groupe 3	52/109 (47.7%)	55/108 (51%)	64/108 (59.2%)	0.21
P	0.51	0.39	0.54	

Comme il apparaît sur le tableau XXIX, la fréquence des anémies n'avait pas modifié significativement au cours de la supplémentation.

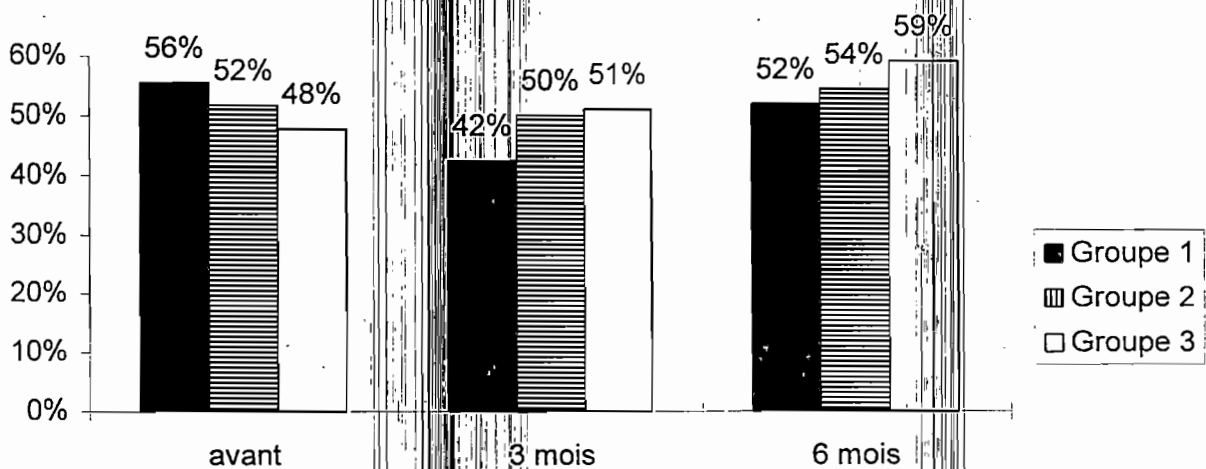


Fig 13 : évolution de l'incidence des anémies selon le groupe de supplémentation

5. Taux de réduction de l'anémie selon les groupes de supplémentation.

Tableau XXX : taux de réduction de l'anémie selon le groupe de supplémentation.

	Inclusion	6è mois	P
Groupe 1	60	40	0.008
Groupe 2	59	38	0.02
Groupe 3	52	40	0.11
Total	171	118	

Le tableau XXX permet de constater que parmi 60 sujets du groupe 1 anémiques au moment de l'inclusion dans le protocole, 40 (66.66%) sont restés anémiques au 6è mois de la supplémentation.

Chez les 59 sujets anémiques du groupe 2, 38 (64.41%) sont restés anémiques au 6è mois de la supplémentation.

Parmi les 52 enfants anémiques du groupe 3, 40 (76.92%) sont restés anémiques à la fin de la supplémentation. Ceci permet d'exprimer le taux de réduction de l'anémie au 6è mois à 33.34%, 35.59% et 23.08% respectivement pour les 3 groupes.

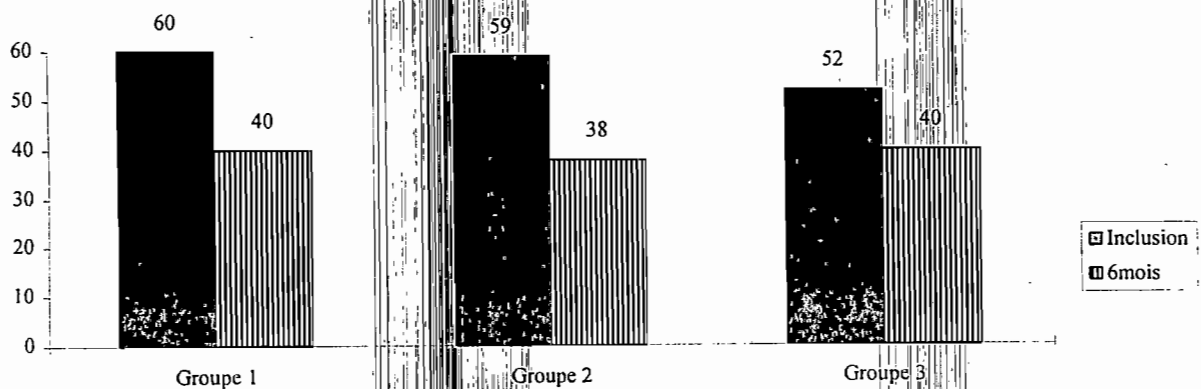


Fig 14 : taux de réduction de l'anémie selon le groupe de supplémentation

6. Fréquence de l'infection plasmodiale dans les groupes de supplémentation selon le type d'Hb

6. 1. Infection à *P. falciparum* chez les sujets de phénotype AA

Tableau XXXI : infection à *P. falciparum* chez les sujets à phénotype AA

Groupes	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Groupe 1	24/61 (39%)	21/71 (30%)	32/70 (46%)	0.13
Groupe 2	34/70 (49%)	23/74 (31%)	37/58 (64%)	0.0008
Groupe 3	26/63 (41%)	19/70 (27%)	30/57 (53%)	0.01
P	0.52	0.6	0.12	

- La comparaison des 3 groupes de supplémentation pour la fréquence de l'infection à plasmodium ne montrait pas de différence significative au 3^e, 6^e ou 10^e mois de l'étude.
- L'étude de la dynamique de l'infection par groupe de supplémentation ne montrait pas de différence significative aux différents moments d'évaluation pour le groupe 1. Pour les groupes 2 et 3 par contre les taux d'infestation observés au 10^e mois de l'étude étaient significativement plus importants que ceux notés au 3^e ou au 6^e mois de l'étude.

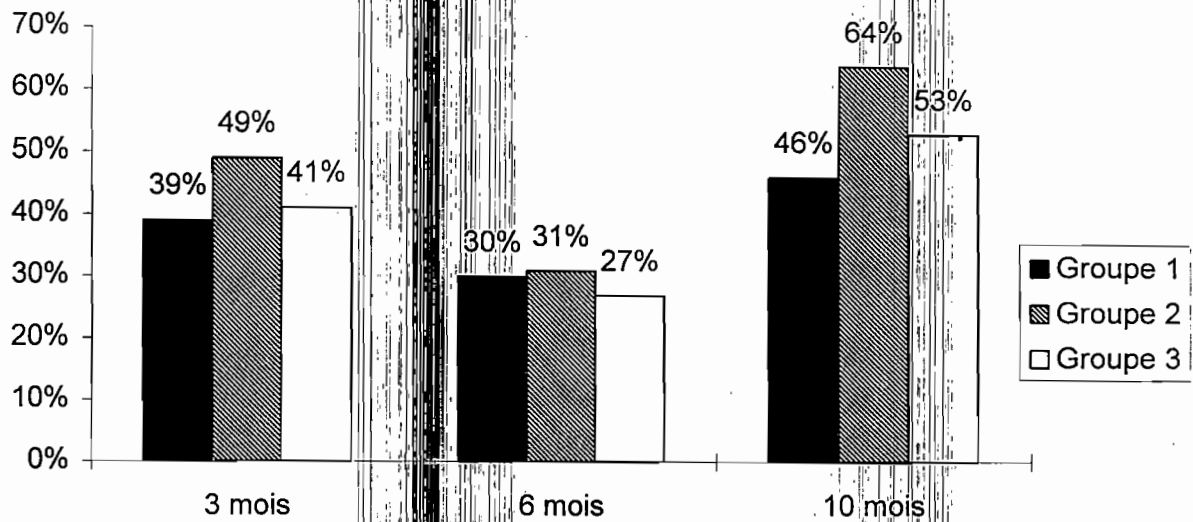


Fig 15 : infection à *P. falciparum* chez les sujets AA selon le groupe de supplémentation

6. 2. Infection à *P. falciparum* chez les sujets de phénotype AS

Tableau XXXII : infection à *P. falciparum* chez les sujets de phénotype AS

Groupes	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Goupe 1	3/7 (42.8%)	1/9 (11.1%)	1/5 (20%)	0.32
Groupe 2	2/6 (30%)	5/10 (50%)	2/5 (40%)	0.92
Groupe 3	4/9 (44.4%)	3/13 (23.1%)	6/11 (54.5%)	0.06
P	0.9	0.1	0.4	

La fréquence de l'infection à plasmodium n'était pas modifiée significativement au cours de l'étude chez les sujets AS. Il n'existait pas non plus de différence entre les groupes de supplémentation aux différents moments de l'évaluation de l'infection à plasmodium (Tableau XXXII).

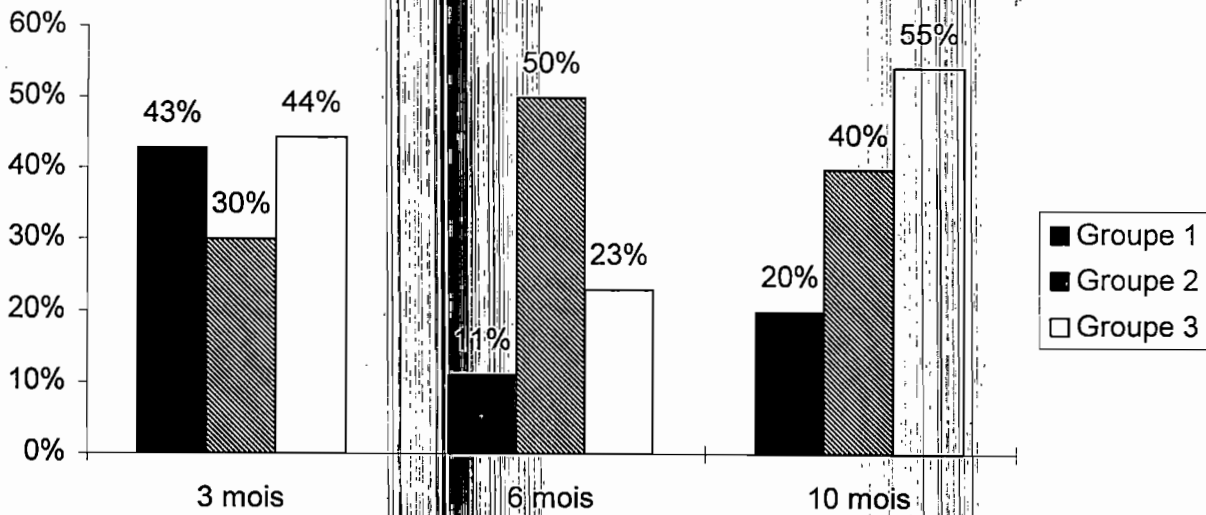


Fig 16 : infection à *P. falciparum* chez les sujets AS selon le groupe de supplémentation

6. 3. Infection à *P. falciparum* chez les sujets ayant l'Hb C

Tableau XXXIII : infection à *P. falciparum* chez les sujets ayant l'Hb C

Groupes	3è mois	6è mois	10è mois	P
Goupe 1	4/9 (44.4%)	2/11 (18.2%)	6/9 (66.7%)	0.08
Groupe 2	2/15 (13.3%)	5/17 (29.4%)	10/16 (62.5%)	0.01
Groupe 3	2/10 (20%)	5/10 (50%)	1/10 (10%)	0.10
P	0.20	0.28	0.01	

Au 3^e mois de l'intervention, il a été observé 44% d'infection plasmodiale dans le groupe 1 contre 13.3% dans le groupe 2 et 20 % dans le groupe 3. La différence n'était pas significative ($p = 0.20$).

Au 6^e mois, on trouvait 18.2% dans le groupe 1 contre 29.4% dans le groupe 2 et 50% dans le groupe 3. La différence n'était pas significative ($p = 0.28$).

Au 10^e mois, il a été constaté 66.7% d'infection dans le groupe 1 ; 62.5% dans le groupe 2 et en fin 10% dans le groupe 3. Cette différence du taux d'infection entre les groupes était significative ($p = 0.01$).

L'analyse transversale du tableau XXXIII permet de constater que :

- la prévalence de l'infection à *P.falciparum* n'était pas significativement modifiée pour les groupes 1 et 3 au cours de l'étude.
- cette prévalence était significativement plus importante au 10^e mois pour le groupe 2, ($p = 0.01$).

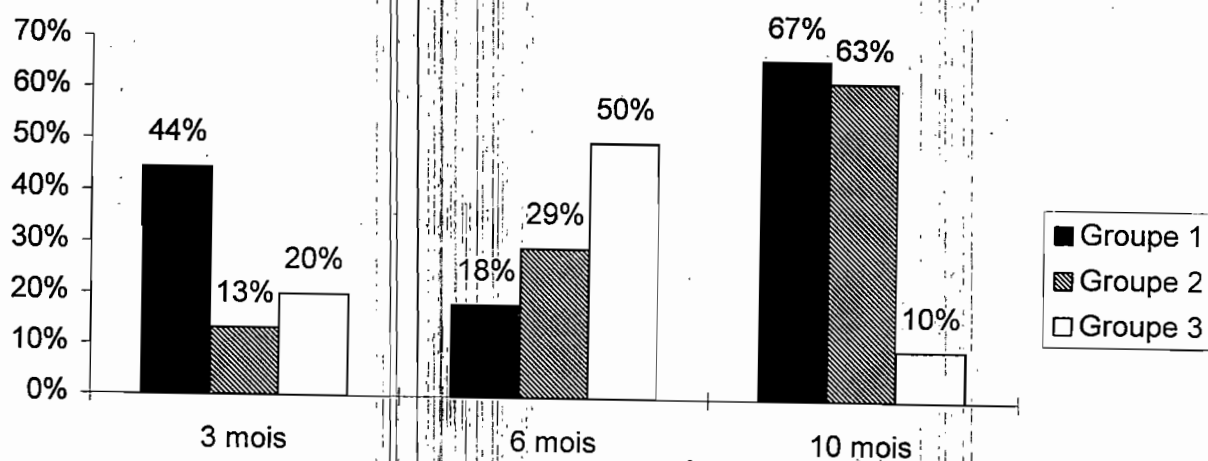


Fig 17 : infection à *P. falciparum* chez les sujets C selon le groupe de supplémentation

7. Infection à *P. falciparum* selon le type d'Hb au cours de l'étude.

Tableau XXXIV : infection *P. falciparum* selon le type d'Hb au cours de l'étude.

	Hb AA	Hb AS	Hb C (AC+CC)	P
3 ^e mois	84/194 (43.3%)	9/22 (36.4%)	8/34 (23.5%)	0.09
6 ^e mois	63/215 (29.3%)	9/32 (28.1%)	12/38 (31.6%)	0.94
10 ^e mois	99/185 (53.5%)	9/21 (42.9%)	17/35 (48.5%)	0.59
P	0.000004	0.46	0.08	

Le tableau XXXIV compare les sujets AA et ceux porteurs d'hémoglobine S ou C quant à leur susceptibilité à l'infection par le *Plasmodium falciparum* au 3^e mois, 6^e mois et au 10^e mois de l'étude. Il permet de conclure qu'il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les sujets AA, AS et C au cours de l'étude.

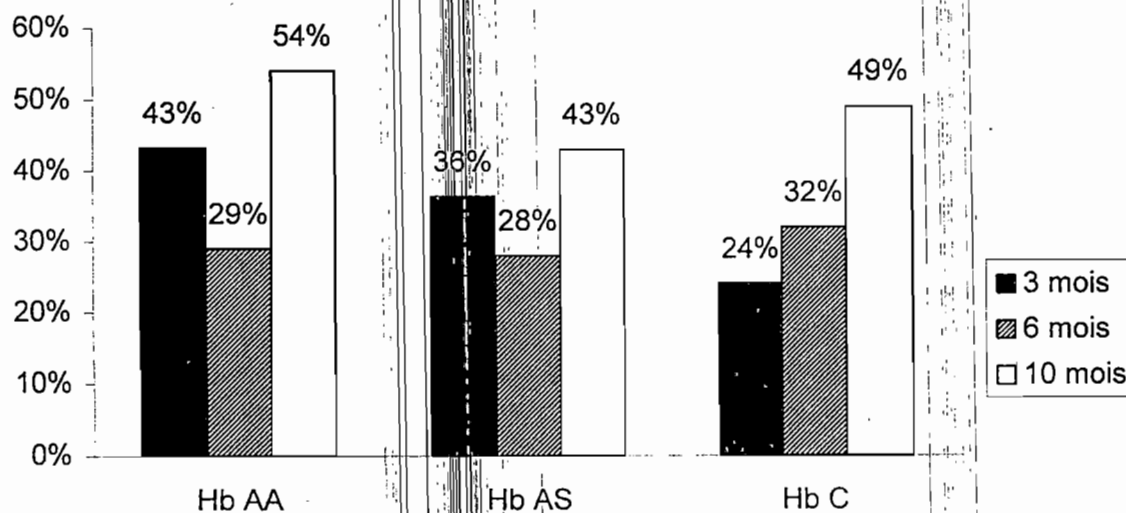


Fig 18 : infection à *P.falciparum* selon le type d'Hb au cours de l'étude

8. Fréquence de la fièvre selon les groupes de supplémentation

Tableau XXXV : fréquence de la fièvre selon les groupes de supplémentation

	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Groupe 1	12/92 (13%)	39/73 (53.4%)	12/91 (13.2%)	$p < 10^{-5}$
Groupe 2	12/93 (12.9%)	39/64 (60.9%)	11/91 (12.1%)	$p < 10^{-5}$
Groupe 3	18/95 (18.9%)	43/69 (62.3%)	18/96 (18.8%)	$p < 10^{-5}$
P	0.41	0.51	0.38	

Le tableau XXXV laisse apparaître que la fièvre était significativement plus élevée au 6^e mois pour les 3 groupes de supplémentation qu'au 3^e mois ou au 10^e mois de l'étude sans différence significative entre les groupes à ces différents moments d'évaluation.

9. Fréquence du paludisme dans les groupes de supplémentation

Tableau XXXVI : fréquence du paludisme dans les groupes de supplémentation

	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Groupe 1	3/83 (3.6%)	4/38 (10.5%)	5/84 (5.9%)	0.32
Groupe 2	9/90 (10%)	10/35 (28.5%)	5/85 (5.8%)	0.001
Groupe 3	6/83 (7.8%)	8/34 (23.5%)	5/83 (6%)	0.01
P	0.25	0.14	$p > 0.05$	

Le tableau XXXVI permet de comparer les prévalences du paludisme observées dans les groupes 1, 2 et 3 au 3^e mois, 6^e mois de la supplémentation en fer et 4 mois après l'arrêt de cette supplémentation (10^e mois de l'étude).

Au 3^e mois, il a été observé 3.6% dans le groupe 1 contre 10% dans le groupe 2 et 7.8% dans le groupe 3. La différence n'était pas significative ($p = 0.25$).

Au 6^e mois comme 4 mois après l'arrêt de la supplémentation il n'apparaissait pas de différence significative entre les groupes de supplémentation.

Les accès de paludisme observés au 6^e mois de l'étude n'étaient pas plus fréquents qu'au 3^e ou au 10^e mois de l'étude lorsqu'on considérait les seuls sujets du groupe 1. Pour les groupes 2 et 3 en revanche, le nombre de cas de paludisme observés au 6^e mois était significativement plus important lorsqu'on les comparait aux cas constatés au 3^e ou au 10^e mois de l'étude.

10. Fréquence du paludisme en fonction du type d'Hb

Tableau XXXVII : fréquence du paludisme en fonction du type d'Hb

	Hb AA	Hb AS	Hb C	P
3 ^e mois	14/194 (7.2%)	1/22 (4.5%)	2/32 (6.2%)	0.8
6 ^e mois	17/77 (22%)	2/12 (16.7%)	3/14 (21.4%)	0.9
10 ^e mois	10/185 (5.4%)	2/21 (9.5%)	2/36 (5.6%)	0.7
P	0.00005	0.4	0.1	

Le XXXVII ne montre pas de différence statistiquement significative entre les sujets AA, AS et C quant à la fréquence du paludisme.

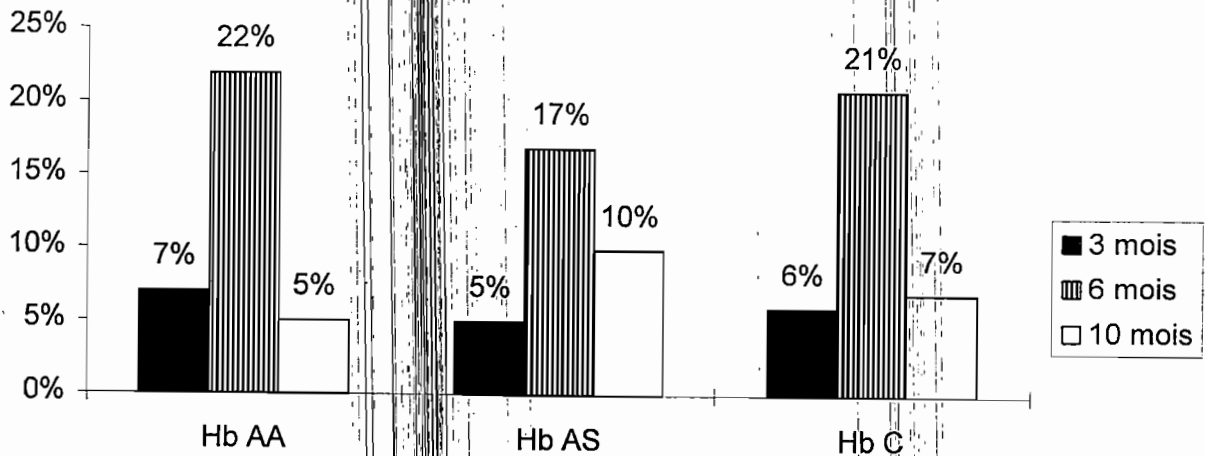


Fig 19 : fréquence du paludisme en fonction du type d'Hb au cours de l'étude

11. Fréquence du paludisme dans les groupes selon le type d'Hb

11. 1. Fréquence du paludisme chez les sujets AA

Tableau XXXVIII : fréquence du paludisme chez les sujets AA

	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Groupe 1	1/65 (1.5%)	4/30 (13.3%)	3/66 (4.5%)	p = 0.04
Groupe 2	8/66 (12.1%)	7/24 (29.1%)	4/61 (6.5%)	p = 0.01
Groupe 3	5/64 (7.8%)	6/23 (26%)	3/63 (4.7%)	p = 0.07
P	p = 0.06	p = 0.3	p = 0.85	

Le tableau XXXVIII montre qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de supplémentation en terme de fréquence du paludisme au cours de l'étude chez les sujets AA.

Quatre mois après l'arrêt de la supplémentation, on observait pour les groupes 1 et 2, des incidences de paludisme significativement moins importants par rapport au 6^e mois. A cette date, le groupe 3 avait en revanche une incidence statistiquement peu différente de celle observée au 6^e mois

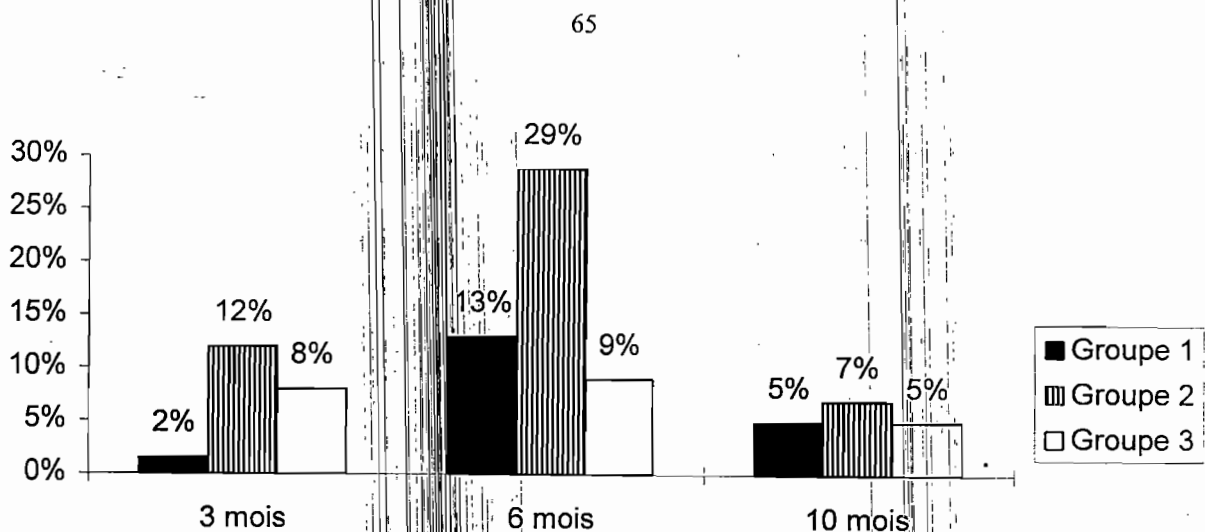


Fig 20 : fréquence du paludisme chez les sujets AA selon le groupe de supplémentation

11. 2. Fréquence du paludisme chez les sujets AS

Tableau XXXIX : fréquence du paludisme chez les sujets AS

	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Groupe 1	1/4 (25%)	0/1 (0%)	1/5 (20%)	0.85
Groupe 2	0/9 (0%)	2/5 (40%)	0/9 (0%)	0.01
Groupe 3	0/9 (0%)	0/6 (0%)	1/10 (10%)	0.4
P	0.09	p = 0.18	p = 0.41	

La fréquence du paludisme n'était pas significativement différente au cours de l'étude pour les groupes 1 et 3. Pour le groupe 2, les fréquences observées au 6^e mois étaient significativement plus élevées par rapport au 3^e et 10^e mois ($p = 0.01$). Ces résultats sont présentés dans le tableau XXXIX.

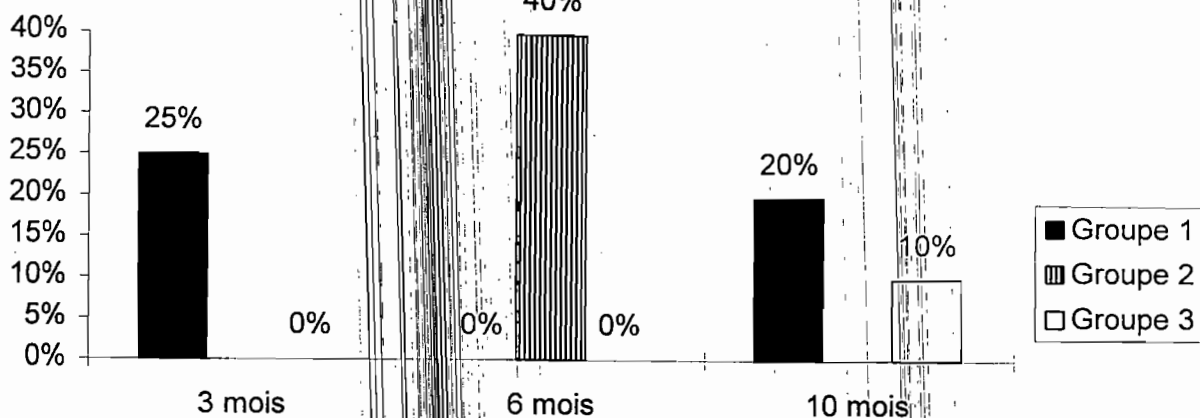


Fig 21 : fréquence du paludisme chez les sujets AS selon le groupe de supplémentation

11. 3. Fréquence du paludisme chez les sujets C (CC+AC)

Tableau XXXX : fréquence du paludisme chez les sujets C (CC+AC)

	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Groupe 1	1/9 (11.1%)	0/5 (0%)	1/9 (11.1%)	0.7
Groupe 2	1/14 (7.1%)	1/5 (20%)	1/14 (7.1%)	0.6
Groupe 3	0/9 (0%)	2/4 (50%)	0/9 (0%)	0.007
P	p = 0.61	0.19	0.61	

Pour les groupes 1 et 2, on ne notait pas de différence significative entre les prévalences du paludisme observées au 10^e mois et au cours de la supplémentation. Le groupe 3 montrait des prévalences significativement plus bas après l'arrêt de la supplémentation qu'au cours de la supplémentation (Tableau XXXX).

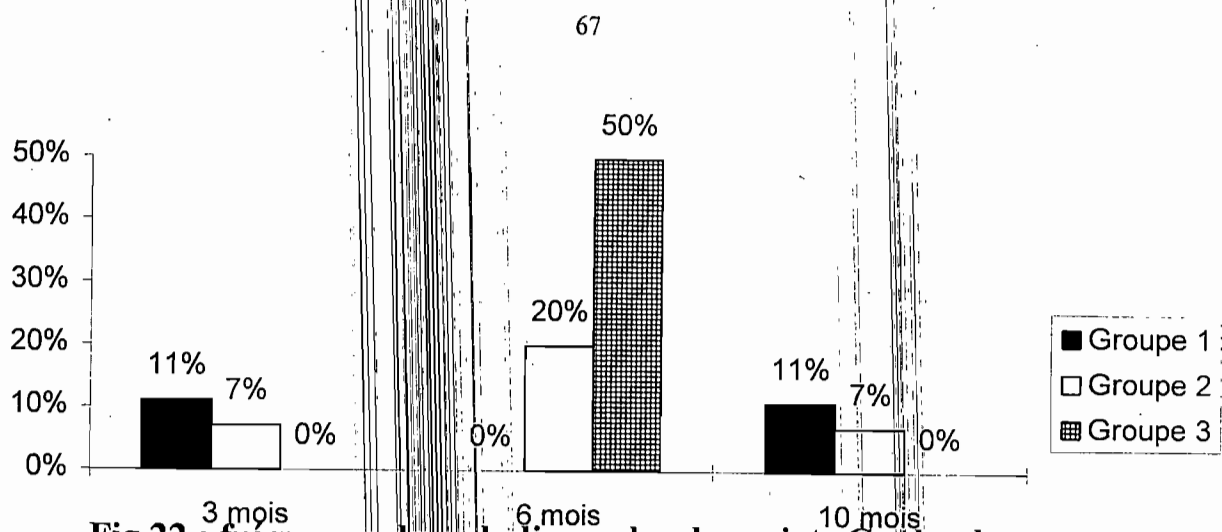


Fig 22 : fréquence du paludisme chez les sujets C selon le groupe de supplémentation

12. Fréquence des fortes parasitémies (supérieures ou égales à 10.000/mm³) dans les groupes selon le type d'Hb

12. 1. Les fortes parasitémies chez les sujets AA

Tableau XXXXI : fréquence des fortes parasitémies chez les sujets AA

	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Groupe 1	1/61 (1.63%)	1/71 (1.4%)	23/70 (32.9%)	p < 10 ⁻⁵
Groupe 2	2/70 (2.9%)	1/74 (1.4%)	22/58 (38%)	p < 10 ⁻⁵
Groupe 3	0/63 (0%)	1/70 (1.4%)	23/57 (40.4%)	p < 10 ⁻⁵
P	p = 0.41	p > 0.05	p = 0.66	

Le tableau XXXXI permet de comparer les groupes de supplémentation au 3^e mois, 6^e mois et au 10^e mois de l'étude chez les sujets de phénotype hémoglobinique normale (AA) en fonction de la charge parasitaire.

La proportion des sujets porteurs d'une parasitémie $\geq 10.000/\text{mm}^3$ de sang ne différait pas entre les groupes de supplémentation au cours du traitement.

12. 2. Les fortes parasitémies chez les sujets AS

Tableau XXXXII : fréquence des fortes parasitémies chez les sujets AS

	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Groupe 1	0/7 (0%)	0/9 (0%)	1/5 (20%)	$p = 0.18$
Groupe 2	0/6 (0%)	0/10 (0%)	1/5 (20%)	$p = 0.18$
Groupe 3	1/9 (11.1%)	0/13 (0%)	4/11 (36.4%)	$p = 0.04$
P	0.47	?	0.7	

Le tableau ci-dessous permet de comparer les groupes de supplémentation en fonction de la parasitémie au 3^e mois, 6^e mois puis au 10^e mois de l'étude des sujets ayant un phénotype AS.

Au 3^e mois, la prévalence des fortes charges parasitaires était de 0 % dans le groupe 1; 0% dans le groupe 2 et 11.1% dans le groupe 3. La différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0.46$).

Au 6^e mois, aucun cas de forte parasitémie n'a été trouvée chez les sujets AS.

Au 10^e mois, on observait 20% dans le groupe 1 ; 20% dans le groupe 2 et 36.4% dans le groupe 3. La différence n'était pas significative ($p = 0.7$).

Lorsqu'on considère les sujets du groupe 3, on constatait que le nombre de sujets retrouvés avec une forte parasitémie était significativement plus important au 10^e mois.

12. 3. Les fortes parasitémies chez les sujets C (Hb AC+CC)

Tableau XXXXIII : les fortes parasitémies chez les sujets C (Hb AC+CC)

	3è mois	6è mois	10è mois	P
Groupe 1	0/9 (0%)	0/11 (0%)	2/9 (22.2%)	p = 0.9
Groupe 2	0/15 (0%)	0/17 (0%)	7/16 (43.7%)	p = 0.0002
Groupe 3	0/10 (0%)	0/10 (0%)	1/10 (10%)	p = 0.35
P	?	?	0.15	

Le tableau XXXXIII permet de comparer les groupes de supplémentation selon la charge parasitaire au 3^e mois, 6^e mois puis au 10^e mois de l'étude chez les sujets porteurs du gène de l'hémoglobine C.

Au 3^e mois et au 6^e mois, aucun cas de forte parasitémie n'a été observé chez les sujets C.

Au 10^e mois, on observait 22.2% dans le groupe 1 ; 43.7% dans le groupe 2 et 10% dans le groupe 3. La différence n'est pas significative (p = 0.15).

L'incidence des fortes parasitémies dans les groupes 1 et 3 n'était pas significativement différent selon qu'elle était évaluée au cours de la supplémentation ou 4 mois après celle-ci. Pour le groupe 2 les taux d'incidence observés 4 mois après l'arrêt de la supplémentation étaient significativement plus élevés que ceux enregistrés au cours de la supplémentation.

12. 4 Les fortes parasitémiées en fonction du type d'hémoglobine

Tableau XXXXIV : les fortes parasitémiées en fonction du type d'Hb

	AA	AS	C	P
3 ^e mois	3/194	1/22	0/34	0.41
6 ^e mois	3/215	0/22	0/38	0.65
10 ^e mois	68/185	6/21	10/35	0.43
P	0	0.009	0.00001	

Le tableau ci-dessus permet de constater que globalement, les sujets AS et C portent moins de fortes parasitémiées que les sujets AA. Mais cette différence ne paraît pas statistiquement significative. Cependant, il apparaît que les fortes parasitémiées sont observées au 10^e mois de l'étude pour tous les génotypes étudiés.

13. Les effets secondaires au cours de la supplémentation

Tableau XXXXV : les effets secondaires au cours du traitement

	3 ^e mois	6 ^e mois	10 ^e mois	P
Diarrhée +	3/350 (0.8%)	10/350 (2.8%)	4/350 (1.2%)	p = 0.07
Dx abdominale +	32/350 (9.1%)	36/350 (10.2%)	23/350 (6.5%)	p = 0.20
Nausée +	4/350 (1.12%)	2/350 (0.5%)	0/350 (0%)	p = 0.13
Vomissement +	19/350 (5.4%)	16/350 (4.5%)	4/350 (1.2%)	p = 0.006

Le tableau XXXXV permet d'apprécier les différents effets secondaires de la supplémentation en fer au 3^e au 6^e mois et au 10^e mois de l'étude.

L'incidence des diarrhées des nausées et des douleurs abdominales ne variaient pas significativement au cours de l'étude.

Les vomissements étaient significativement plus fréquemment signalés au cours de la supplémentation que 4 mois après l'arrêt de celle-ci ($p = 0.006$)

IV. LES FACTEURS CONFONDANTS

1. Les parasitoses

Tableau XXXXVI : les parasitoses intestinales et urinaires

	nana	Giard	mans	héféa	Enter	Trich	Trich	Nect	Hist	Enta	Tenia
G 1	3/99	1/99	1/99	8/99	2/99	1/99	0/99	3/99	1/99	0/99	1/108
G 2	6/108	0/108	2/108	7/108	1/108	1/108	0/108	5/108	2/108	1/108	0/108
G 3	5/109	1/108	0/108	8/108	1/108	2/108	0/108	2/108	1/108	0/108	0/99
total	14	2	3	23	4	4	0	10	4	1	1

Plusieurs espèces parasitaires étaient observées chez les enfants inclus dans l'étude. Parmi celles-ci la plus fréquemment rencontrée était *S. hématobium*.

Il n'y avait pas de distribution particulière de l'infection par ces parasites selon les groupes de supplémentation (Tableau XXXXVI).

2. Les autres facteurs

Nous n'avons pas mesuré au cours de cette étude la zincémie des enfants, ni étudié leur phénotype HLA ou la distribution du CR1.

**F - COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION**

Certains auteurs ont souligné la grande fréquence de la carence en vitamine A et son rôle dans la survenue de l'anémie dans les pays en développement (14). Nous n'avons pas dosé au cours de cette étude, le taux de vitamine A chez la population étudiée. En réalité la place de cette carence est vraisemblablement peu importante en raison de la consommation importante des mangues par la population étudiée au moment de notre étude.

4- Effet protecteur des hémoglobines S et C contre le paludisme

L'effet protecteur des hémoglobines S et C contre l'infection palustre a été signalé il y a une quarantaine d'années (1, 2, 6). Cet effet protecteur reste encore l'objet de controverses (1).

En ce qui concerne l'hémoglobine S, les études faites *in vitro* ne montrent pas un défaut de pénétration du parasite dans l'érythrocyte, mais une altération du cycle de développement intra-érythrocytaire de celui-ci (41).

En réalité, l'effet protecteur de l'hémoglobine S n'a été régulièrement retrouvé qu'au cours des études cliniques qui se sont intéressées aux formes graves de paludisme chez les drépanocytaires. Notre étude est une étude longitudinale avec des passages transversaux. Elle ne nous a pas permis d'observer de formes graves de paludisme. Elle ne concerne donc que les formes de paludisme simple, non compliqué. Ceci pourrait dans la limite de signification de la taille de notre échantillon, expliquer que nous n'ayons pu démontrer l'effet protecteur de l'hémoglobine S dans la population étudiée.

L'absence d'enfants homozygotes SS parmi cette population permet de conclure à une fréquence génique inférieure à celle attendue. Ce constat pourrait faire discuter une mortalité précoce des enfants homozygotes SS liée probablement à l'aggravation de l'anémie génotypique par les hémolyses palustres. S'agissant de l'hémoglobine C, s'il a été rapporté une altération du cycle intra-érythrocytaire de *Plasmodium falciparum in vitro*, aucune étude clinique n'a pu démontrer l'effet protecteur de cette hémoglobine. Les résultats de notre étude permettent de constater que l'infection à *Plasmodium falciparum* n'a jamais été retrouvée chez les enfants homozygotes CC de notre échantillon au cours de notre étude, mais que globalement, l'hémoglobinopathie n'a pas d'effet de protection significatif contre le paludisme simple, ou non compliqué. Ces résultats confirment ceux de plusieurs auteurs (17, 19).

Il est important de signaler néanmoins que notre étude a inclus peu de sujets homozygotes CC et que nous n'avons pas observé de cas de paludisme grave. On peut raisonnablement penser en effet qu'à l'instar de l'hémoglobine S, l'hémoglobine C ne protège que contre les formes graves du paludisme. Aucune

étude n'a été consacrée à notre connaissance à la relation entre l'hémoglobine CC et le paludisme grave ou simple en zone à la fois d'hyperendémie palustre à *Plasmodium falciparum* et de haute fréquence du gène de l'hémoglobine C.

5- Impact de la supplémentation sur la fréquence de l'infection à P.falciparum

La relation entre le statut martial de l'individu et sa susceptibilité au paludisme a été décrite pour la première fois par Byles et D'sa en 1970 (10).

A partir 1978 plusieurs autres travaux sont rapportés dans la littérature avec des résultats parfois contradictoires (35, 36, 42).

Très récemment, Menendez et Coll en Gambie, rapportent une baisse significative du taux d'hémoglobine maternelle et du poids de naissance des enfants parmi un groupe de mères de phénotype hémoglobinique AS ayant reçu une supplémentation martiale au cours de leur grossesse (37).

Notre étude permet de constater que durant la période de supplémentation martiale, aucun des génotypes hémoglobiniques étudiés n'a montré un risque accru pour l'infection plasmodiale. Quatre mois après la supplémentation martiale, le risque de l'infection palustre, de paludisme ou de forte parasitémie n'était pas modifié par l'apport de fer chez les sujets AA et AS. Menendez et coll n'avaient pas trouvé de différence entre la charge parasitaire des sujets AS soumis à une supplémentation martiale et celle des sujets AS qui ne l'étaient pas en Gambie (36). La comparaison des taux moyens d'Hb selon le type d'Hb et selon le groupe de supplémentation ne montrait aucune différence significative entre les sujets supplémentés et les non supplémentés.

Dans le groupe des enfants de génotype C, la fréquence de l'infection à plasmodium au 10^e mois (4 mois après l'arrêt de la supplémentation en fer) était significativement plus élevée chez ceux qui ont reçu du fer. Une telle différence n'était pas observée au cours de la supplémentation. Mais les effectifs étudiés étaient trop petits pour déduire une conclusion formelle des résultats de comparaison obtenus. Il n'apparaissait pas en tout cas de différence entre les sujets supplémentés et les sujets non supplémentés en terme de taux moyen d'hémoglobine. Le rôle d'un facteur confondant non identifié ne peut être exclu.

**G - CONCLUSION
ET
RECOMMANDATIONS**

Conclusion et Recommandations

La question de l'impact de la supplémentation martiale sur la susceptibilité du sujet porteur d'un gène anormal de l'hémoglobine au paludisme demeure encore une question controversée.

Notre étude, dans la limite de la signification de la taille de l'échantillon analysé, n'a pas permis d'observer une augmentation du risque de l'infection palustre chez les sujets de phénotype AA ou AS soumis à une supplémentation martiale.

La fréquence de l'infection à *Plasmodium falciparum* est apparue significativement plus élevée à distance de l'arrêt de la supplémentation martiale chez les sujets porteurs du gène de l'hémoglobine C supplémentés en fer. Ce constat est rapporté pour la première fois.

L'ensemble de ces résultats méritent d'être vérifiés car leur confirmation permettrait de mieux comprendre la physiopathologie du paludisme et de mieux cibler les populations à supplémenter en fer dans les zones de fortes endémicité palustre.

E - RESUME

Nom : Guindo

Prenom : Aldiouma Sékou

Titre : Hémoglobinopathies et Paludisme, impact de la supplémentation martiale au cours d'un suivi des enfants d'âge scolaire d'une zone rurale Malienne.

Année de soutenance : 1998

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS

Secteur d'intérêt : Hématologie et parasitologie (Paludisme).

Resumé

La question de l'impact de la supplémentation martiale sur la fréquence de l'infection palustre chez les sujets porteurs d'hémoglobines anormales est une question d'intérêt fondamental car les zones de carence en fer recourent celles de l'infection palustre. Pour étudier l'impact de la supplémentation en fer sur les relations entre les hémoglobinoses S et C et le paludisme, nous avons conduit une étude en double insu chez 335 enfants d'âge scolaire randomisés en 3 groupes au Mali. Un groupe de supplémentation martiale quotidienne, un groupe de supplémentation martiale hebdomadaire et un groupe contrôle. La supplémentation a duré 6 mois. Les paramètres d'appréciation ont été le taux d'hémoglobine, la ferritinémie, les paramètres paludologiques et le type d'hémoglobine.

Le suivi des enfants a été longitudinal avec des passages transversaux de Décembre 1994 à Octobre 1995.

Il est apparu au cours de cette étude, une amélioration significative du statut martial des enfant ayant reçu du fer ($p < 0.05$).

Dans la limite de signification de la taille de notre échantillon, nous n'avons pas observé un effet protecteur significatif des hémoglobines S et C contre le paludisme simple ou non compliqué.

Au cours de la période de supplémentation, nous n'avons pas observé une fréquence de paludisme plus élevée chez les sujets de génotype S ou C que chez les sujets AA. Quatre mois après l'arrêt de la supplémentation, le groupe des sujets de génotype C supplémentés avaient un IP significativement plus élevé que ceux-là qui n'avaient pas reçu de fer ($p < 0.05$)

Mots Clés : hémoglobinoS, hémoglobinoC, fer, enfant, Mali

Abstract :

The question of the impact of the martial supplementation on the frequency of infection palustre at anomalous hemoglobin topics carriers is a question fundamental interest because zones of defaulting in iron cut up those of infection palustre. To study the impact of supplémentation in iron on relations between the S hemoglobinoseses and C and the malaria, we drove a survey in double insu at 335 children of age school randomises in 3 groups in Mali.

A group of daily martial supplémentation, a group of weekly martial supplémentation and a group controls.

The supplémentation lasted 6 months. Parameters of appreciation were the rate of hemoglobin, the ferritinémie, parameters paludologiques and the type of hemoglobin. The follow-up of children was longitudinal with the transverse passages of December 1994 to October 1995.

He/it appeared during this survey, a meaning full improvement of the martial statute of children having received iron ($p < 0.05$). In the limit of signifiante of our sample, we didn't observe an effect protective significatif of the S hemoglobin and C against the simple malaria or no complicated. During the period of supplémentation, we didn't observe a frequency of malaria more élevés at topics of S genotype or C that at the AA topics. Four months after the stop of the supplémentation ; the group of genotype topics C supplémenteses had a IP meaning fully more élevés than those there that had not received any iron ($p < 0.05$).

Key words : S hemoglobin, C hemoglobin, malaria, iron, child, Mali

I - BIBLIOGRAPHIE

- 1 -Allison AC. Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection. Br J. Med, 1954 ; 1 : 290-294
- 2 -Allison AC. Genetic factors in resistance to malaria. Ann NY Acad Sci, 1961 ; 91 : 710-720.
- 3 -Anonyme. Arrondissement de Baguinéda. Recensement 1996.
- 4 -Baby M. Approche pluridisciplinaire des hémoglobinopathies chez les dogons de l'arrondissement de Sangha(Mali).Thèse pharmacie, Bamako 1991 ; N° 2 : 37, 39, 40.
- 5 -Benzel U, Guggenmoos-Holzmann I and Luzzatto L. *Plasmodium falciparum* malaria and human red cells. I. A genetic and clinical study in children. Int J Epidemiol, 1981 ; 10 : 9-15.
- 6 -Bernard J et Ruffie J. Hématologie géographique Tome 1. Paris 1966, Masson éd.
- 7 -Bernard J, Paul J L, Bruno V. Collection medico-chirurgicale Tome 1 et 2, 1972 : 1805-1840.
- 8 -Blanchy S, Genin C, Lepers JP. Note sur l'anémie des enfants de 5 à 14 ans scolarisés à Saint-Marie. Arch Inst Past Madagascar ; 1993 ; 60 : 65-68.
- 9 -Bouvier P, Doumbo O, Breslow N, Robert C F, Mauris A, Oicquet M, Kouriba B, Dembele H K, Delley V et Rongement A. Seasonality, malaria in west-African village. Effect on anemia in pregnancy. Am J Trop Med Hyg, 1997 ; 56: 378-383.
- 10- Byles AB et D'sa A. Reduction of reaction due to iron dextran infusion using chloroquine. Br Med J, 1970 ; iii : 625-627.
- 11 -Cardoso M A, Colli C, Garcia P B, Ferreira M U, Penteado M V C and Andrade H F. Effect of dietary iron on course of Plasmodium malaria in young rats. Brazilian J Med Biol Res, 1993 ; 26 : 1297-1303.
- 12- Chavantre A. Rapport de la mission médico-scientifique franco-malienne dans le cercle de Ménaka et de Douentza. Paris-Bamako I.N.E.D ed.

1- Méthodologie

Notre étude est une étude randomisée menée en double insu dans une zone où le paludisme a un caractère saisonnal et hyperendémique.

Elle a concerné une population à risque de carence nutritionnelle notamment martiale. La supplémentation en micronutriments a concerné la seule saison de faible transmission du paludisme.

Les gouttes-épaisses effectuées avant le début de la supplémentation n'ont pas pu être exploitées à cause d'un problème technique. Ceci explique qu'il ne nous a pas été possible de comparer l'incidence de l'infection palustre notée au 3^e et au 6 mois à celle de la période d'avant intervention. Pour corriger une carence martiale par supplémentation en fer médicinal, il est classique de conduire l'apport en fer sur une durée de 6 mois. Ce délai permettrait de corriger les conséquences de la carence en fer et de restaurer des réserves suffisantes en fer (20, 21). Ceci a été démontré au cours de cette étude. L'étude des indices paludologiques chez les sujets aux 3^e et 6^e mois permettait donc à notre sens de voir apparaître des différences significatives entre les groupes sur un recrutement suffisant. D'autre part on peut penser que l'évaluation de la fréquence de l'infestation palustre 4 mois après l'arrêt d'une supplémentation martiale de 6 mois consécutifs permettrait d'apprécier chez les enfants à statut martial encore différent (sujets supplémentés vs sujets non supplémentés en fer), le rôle du portage d'un type d'hémoglobine donné dans la susceptibilité à l'infection palustre.

2- Caractéristique de la population étudiée

La tranche qui prédomine dans notre population étudiée est celle qui est comprise entre 5 et 13 ans. Cette répartition reflète la pyramide des âges du village de Kassela fournie par le recensement de 1996 (3). Aussi bien dans cette tranche d'âge que dans celle comprise entre 14 et 17 ans, il existe une prédominance masculine. Cette prédominance masculine est d'autant plus important que l'âge des enfants est avancés. Deux raisons expliqueraient cette prédominance masculine : les garçons sont plus souvent scolarisés que les filles, ces dernières quittent plus tôt l'école que les garçons en raison de mariages précoces qui ont lieu autour de l'âge de 14- 15 ans.

3- Impact de la supplémentation sur le statut martial et hématologique

La supplémentation martiale a permis une amélioration du statut en fer des enfants soumis à cette thérapeutique avec néanmoins une différence entre les moyennes des ferritinémies selon qu'ils avaient reçu du fer selon un schéma quotidien ou hebdomadaire.

Aucun enfant de ces groupes n'avait une ferritinémie inférieure à 20 μ g/l au bout des 6 mois de supplémentation martiale. Pour les enfants n'ayant pas reçu de fer, il a été constaté une baisse significative du taux de ferritinémie au 3^e mois sans aggravation au delà de cette période. L'explication qu'on peut donner à ce phénomène est la suivante : ces enfants n'ayant pas reçu de fer avaient une carence double ; à la fois en fer et en acide folique. L'apport d'acide folique a relancé l'érythropoïèse puis mobilisé des stocks de fer déjà insuffisants pour l'hémoglobinosynthèse. Nous n'avons pas mesuré au cours de cette étude, l'augmentation du nombre des globules rouges et du taux des réticulocytes pour confirmer cette hypothèse.

Sur le plan hématologique, on ne notait pas de diminution significative de l'incidence des anémies au cours de l'étude chez les enfants soumis à une supplémentation martiale ou non. Lorsqu'on s'intéresse au taux de réduction de la prévalence des enfants ayant un taux d'Hb bas au 6^e mois, on constate une diminution significative par rapport au moment de l'inclusion pour les groupes supplémentés en fer contre une augmentation pour le groupe non supplémenté en fer. Ces constats laissent apparaître le caractère multifactoriel de l'anémie de l'enfant en zone tropicale rapporté par plusieurs auteurs (8, 38).

Dans notre étude, nous n'avons pas observé un rôle significatif des infections parasitaires digestives. Mais les indices plasmodiques ont été trouvés élevés (41.3 % au 3^e mois et 52.1 % au 10^e mois).

On peut penser que les facteurs déterminants des anémies dans notre population sont la carence en fer et le paludisme comme cela a été rapporté par la plupart des études effectuées en zone tropicale (8, 17).

Les taux moyens de ferritinémie de la population étudiée sont cependant plus élevés par rapport aux données observées ailleurs notamment dans les zones sans paludisme et on peut se demander si ce phénomène ne reflète pas un taux élevé d'infections bactériennes ou virales responsables de phénomènes inflammatoires chroniques causes d'anémies, mais surtout l'hémolyse d'origine palustre.

- 13 -Decouvoux. Population genetics of abnormal haemoglobins in Burkina Faso, west Africa. *Ann Hum Biol*, 1991 ; 18 : 295-302.
- 14 -Demaeyer E M . Epidémiologie, traitement et prévention de la carence en fer et de l'anémie ferriprive. *Rev Epidémiol Santé Publique*, 1980 ; 10 : 28-235
- 15 -Diallo D, Tehernia G, Yvart J, Sidibé H Kodio B, Diakité S.
Place de la carence martiale dans l'anémie de la femme enceinte au Mali. *Rév Fr de gynécol-obstét*, 1995 ; 90 : 142-147.
- 16 -Diane F : Evaluation de la situation sanitaire du Mali
Thèse Pharm, Bamako, 1985. N0 26.
- 17 -Dumbo O, Toure A, Coulibaly B, koïta O, Traore B, Dolo A, Diallo M, Diallo A N and Quilici M.
Incidence du paludisme et hémoglobineose S en milieu hospitalier pédiatrique Bamako, Mali. *Med Trop*, 1992 ; 52 : 169-174.
- 18 -Ducrocq R, Bennani M, Bellis G, Baby M, Traore K, Nagel R L, krishnamoorthy R. and Chaventre A.
Hemoglobinopathies in the dogon country : presence of beta S, beta C, and delta A genes. *Am J Hematol*, 1994 ; 46 : 245-247.
- 19 -Edington G M, Watson-Williams E J. Sickling haemoglobin C glucose-6-phosphate deshydrogenase deficiency and malaria in western Nigeria, in abnormal Haemoglobins in Africa. *Br Med J* 1980 ; 5 : 48-60
- 20 -Edington G M and Laing L. Relationship between haemoglobins C and S and malaria in Ghana, 1957, *Br Med J* ; 2 : 143-145.
- 21-Ecole Nationale de Medecine de Pharmacie. Etat de santé des populations riveraines avant la mise en eau du barrage de Sélingué 1980. Vol 1, 2. Programme des Nation Unies pour le développement. Projet MLI 77/006.
- 22 - Ecole Nationale de Medecine de Pharmacie. Evaluation sanitaire des cercles de Keniéba, Bafoulabé et Kita. Projet de développement sanitaire. Banque Mondiale IDA, 1980 ; P. 108 Mali.
- 23 -Finch J T et Perutz M. Structure of sickled erythrocytes and of sickle cell hemoglobin. *Fibers Proc Nat Acad Sci, Wash* 1973 ; 10 : 70-718.

24 -Flint J, Hill A V, Bowden D K, Oppenheimer S J, Still P R, Serjeantson S W, Bana-Koiri J, Bhatia K, Alpers M P and Boyce A J. High frequencies of alpha-thalassaemia are the result of natural selection by malaria. *Nature*, 1986 ; 321 : 744-750.

25 -Flint J, Harding R M, Boyce A J and Clegg J B.
The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres. Clin Haematol*, 1993 ; 6 : 215-262.

26 -Friedmann M J, Roth E F, Nagel R L and Trager W.
The role of hemoglobins C, S, and Nalt in the inhibition of malaria parasite development in vitro. *Am J Trop Med Hyg*, 1979 ; 28 : 777-780.

27 -Gilles H M, Fletcher K A, Hendrickse R G, Lindner R, Reddy S and Allan N. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, sickling, and malaria in African children in south western Nigeria. *Lancet*, 1967 ; 1 : 138-140.

28 -Haïdara S. Etude épidémiologique des anémies en milieu rural. Thèse Med, 1980, Bamako, N°14 : 44, 45, 49.

29 -Herberg S, Galan P, Dupin H. Iron deficiency in Africa. *Wld Rev Nat Diet*, 1987 ; 54 : 20-236.

30 -Kishnamoorthy R, Picard N P, Elion J.
Interêt de la comparaison du polymorphisme de l'AND et des données phénotypiques dans les isolats humains. Approche pluridisciplinaire des isolats humains. Paris, INED, 1990.

31 -Labie D, Richin C, Fagnier J, Gentilini M and Nagel R L. Hémoglobins S and C in upper volta. *Hum Genet*, 1994 ; 65 : 300-302.

32 -Lehmann H and Carrell R. Variations in the structure of human haemoglobin. With particular reference to the unstable haemoglobins. *Br Med Bull*, 1969 ; 25 : 14-23.

33 -Livingston F B. Abnormal haemoglobins in human populations. Chicago, 1967. Aldine Publ ; éd, 470p.

34 -Luckens J L and Lee G R. The abnormal haemoglobins : general principles. In Wintrobe's clinical hematology. Lee G. Bithel T C. Foerster J. Athens J N and Luckens J N, 1993 ; editors. Lea & Febiger.

35 -Masawe A E J. Nutritional anemias : Tropical Africa. Clin Haematol, 1981 ; 10 : 815-817.

36- Menendez et coll. The effects of iron supplementation during pregnancy, given by traditional birth attendants, on the prevalence of anaemia and malaria. Tr Roy Soc Trop Med Hyg, 1994 ; 88 : 590-593.

37- Menendez et coll. The response to iron supplementation of pregnant women with the haemoglobin genotype AA or AS. Tr Roy Soc Trop Med Hyg, 1995 ; 89 : 289-292.

38- Murray et coll. Population genetics and the hemoglobin. In : I.E. Bowman (Ed), distribution and evolution of hemoglobin and globin loci, 1982 ; ELSEVIER, New York, pp, 9-12.

39 -Olson J A and Nagel R L. Synchronized cultures of *P. falciparum* in abnormal red cells : the mechanism of the inhibition of growth in HbCC cells. Blood, 1986 ; 67: 997-1001.

40 -OMS. Grandes lignes du plan d'action de l'OMS. Conférence ministérielle sur le paludisme, Amsterdam 1992.

41 -OMS. Pratique de la chimiothérapie du paludisme, Serie de rapport technique, Genève, 1990 ; N°805 : 1-160.

42- Oppenheimer. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg 1986 ; 80 : 603-612 ; Total dose iron infusion , malaria and pregnancy in Papua New Guinea. Tr Roy Soc. Trop. Med. Hyg, 1986 ; 80 : 818-822.

43-Pasvol G and Wilson R J. The interaction of malaria parasite with red blood cells. Br Med Bull, 1982 ; 38 : 133-140.

44- Rowe J A., Moulds J M, Miller L H. Plasmodium falciparum rosetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1. Nature, 1997 ; 388 : 292-295.

- 45- Storey J, Flemung A F, Cornille-Brogger R, Molineaux L, Matsushima T and Kagan I. Abnormal haemoglobins in the sudan savanna of Nigeria . IV. Malaria, immunoglobulins and antimalarial antibodies in Haemoglobin AC individuals. *Ann Trop Med Parasitol*, 1979 ; 73 : 311-315.
- 46 - Soumer A M, Leblanc M, Lesage C, Pourignaux F, Venembre P, Van Obberghen E. Electrophorèse capillaire : nouvelle perspectives du diagnostic biochimique des hémoglobinopathies. *Hématologie*, 1998 ; 4 : 23 (abstract).
- 47 -Thompson G R. Significance of haemoglobins S and C in Ghana. *Br Med J*, 1962 ; 1 : 682-685.
- 48 -Touré A. Paludisme et drépanocytose, résultat d'une enquête longitudinale de Janvier 1989 à Décembre 1989 dans le service de pédiatrie de l'HGT. Thèse Med, Bamako, 1989 N° 33 : 19, 20.
- 49 -UNESCO . Serie de rapport technique 1997 No 105.
- 50 -Viteri F.E. Rapport to who on global strategy for the control of iron deficiency. WHO nutrition unit 1993.
- 51 -Wery M. Protozoologie medicale, 1995, Brruxelle, De Boeck 'et Larcier ed. 273p.