

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

Ecole Nationale de Medecine et de Pharmacie du Mali

Année 1989

N° 33

PALUDISME ET DREPANOCYTOSE
Resultats d'une Enquête Longitudinale de
Janvier 1989 à Décembre 1989 dans les
Services de Pédiatrie de l'Hôpital
Gabriel TOURE Bamako

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ devant l'Ecole Nationale de Medecine
et de Pharmacie du Mali

Par :

Aminata Oumar TOURE (M^{me} SIDIBE)

pour obtenir le grade de Docteur en Medecine

(DIPLOME D'ETAT)

Examineurs

Président *professeur Yaya FOFANA*

Membres : *professeur Ali Nouhoum DIALLO*

Docteur Ogobara DOUMBO

Docteur Balla COULIBALY

Directeur de Thèse : *Docteur Balla COULIBALY*

Professeur Sambou SOUMARE
Professeur Noussa TRAORE
Docteur Hubert BALIQUE
Bakary M CISSE
Hama B. TRAORE

Directeur Général
Directeur Général Adjoint
Conseiller Technique
Secrétaire Général
Econome

D.E.R DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

1. Professeur Mamadou Lamine TRAORE
2. -" - Aliou BA
3. -" - Bocar SALL
4. -" - Mamadou DEMBELE
5. -" - Abdel Karim KOUWARE
6. -" - Sambou SOUMARE
7. -" - Abdoul Alassane TOURE

Chef de D.E.R. Chirurgie
Ophtalmologie
Orthop. Traumat. Secourisme
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Orthopédie-Traumatologie.

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

1. Docteur Bénitiéni FOFANA
2. -" - Mme. SY Aïda SOU
3. -" - Amadou Ingré DOLO
4. -" - Kalilou OUATTARA
5. -" - Mamadou Lamine DICIBANA
6. -" - Djibril SANGARE
7. -" - Salif DIAKITE
8. -" - Massaoulé SAMAKE
9. -" - Abdoulaye DIALLO
10. -" - Alhousséini Ag MOHAMED
11. -" - Mme. Panta Sambou DIABATE
12. -" - Abdoulaye DIALLO
13. -" - Sidi Yaya TOURE

Gynécologie-Obstétrique
Gynécologie-Obstétrique
Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Odonto-Stomatologie
Chir.Générale Soins Infirms.
Gynécologie-Obstétrique
Gynécologie-Obstétrique
Ophtamologie
O.R.L
Gynécologie-Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur	Bréhima KOUHARE	Chef de D.E.R. Microbiologie
" "	Sinè BAYO	Anatomie Pathologie Histologie-Embryologie
" "	Abdel Karim KOUHARE	Anatomie
" "	Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur	Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
" "	Amadou DIALLO	Biologie-Génétique

3. DOCTEURS 3^{ème} CYCLE

Professeur	Moussa HARAMA	Chimie Organique Minérale
" "	Massa SANOGO	Chimie Analytique
" "	Mme. THIAM Aïssata SOW	Biophysique
" "	Yénimégué Alber DEMBELE	Chimie Organique
" "	Bakary N. CISSE	Biochimie
" "	Mamadou KONE	Anatomie Phys. Humaines

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Docteur	Ogobara DOUMBO	Parasitologie
" "	Abderhamane Sidèye MAIGA	Parasitologie

5. MAITRES-ASSISTANTS

Professeur	Souleymane SANGARE	Chef D.E.R. Pneumo- Phtisiologie.
Professeur	Abdoulaye Ag- HALY	Médecine Interne
" "	Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
" "	Mamadou Kouréissi TOURE	Cardiologie
" "	Mahamane MAIGA	Néphrologie
" "	Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
" "	Bawba KOUHARE	Psychiatrie
" "	Noussa TRAORE	Neurologie
" "	Issa TRAORE	Radiologie
" "	Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
" "	Eric PICHARD	Médecine Interne

.../.....

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
" - Toumani SIDIBE	Pédiatrie
" - Boubacar DIALLO	Cardiologie
" - Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine Int.
" - Somita M. KEITA	Dermato.Léprologie

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE	Chef de D.E.R. Toxicologie
---------------------------	-------------------------------

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boukassoum HAIDARA	Législ.Gest. Pharm. et
" - Elimane MARIKO	Pharmacodynamie
" - Arouna KEITA	Matière Médicale
" - Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. DOCTEUR 3^{ème} CYCLE

Docteur Mme. CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
----------------------------------	---------------------

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Sidi Yaya SIMAGA	Chef de D.E.R. Santé Publique
Docteur Hubert BALIQUE	Maître de Conférence en Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima KABA	Epidémiologie
" - Sanoussi KONATE	Santé Publique
" - Moussa MAIGA	Santé Publique
" - SOULA	Santé Publique
" - Bocar Garba TCURE	Santé Publique

.../....

DOCTEURS 3^{ème} CYCLE

Professeur	Bouba	DIARRA	Microbiologie
" "	Niamanto	DIARRA	Mathématique
" "	N'Golo	DIARRA	Botanique
" "	Souleymane	TRACRE	Physiologie Générale
" "	Salikou	SANOGO	Physique
" "	Daouda	DIALLO	Chimie Minérale
" "	Bakary	SACKO	Biochimie

CHARGES DE COURS

/))r.	Modibo	DIARRA	Diététique-Nutrition
Docteur	Boubacar	KANTE	Pharmacie Galénique
" "	Alou	KEITA	Pharmacie Galénique
" "	Souleymane	GUINDO	Gestion
" "	Mme. Cisse	Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
/)) Monsieur	Cheick Tidiani	TANDIA	Hygiène du Milieu
	Ingénieur Sanitaire		
Mme. MAIGA	Fatoumata	SOKONA	Hygiène du Milieu
	Ingénieur Sanitaire)		

ASSISTANTS ET C E S

Docteur	Bah	KEITA	Pneumo-phthysiologie
" "	Hamar Alassane	TRACRE	Médecine Interne
" "	Kader	TRACRE	Médecine Interne
" "	Abdoul Kader	TRACRE di DIOP	Chirurgie Générale
" "	Sékou	SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
" "	Moussa I.	MAIGA	Gastro- Entérologie
" "	Flabou	BOUGGODOGO	Microbiologie
" "	Namadou A.	CISSE	Urologie
/))mo.	COUMARE Fanta	COULIBALY	T.F. Soins Infirmiers
Docteur	Daba	SOGODOGO	Chirurgie Générale
" "	Filifing	SISSOKO	Chirurgie Générale
" "	Mme. KONARE	Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
" "	Drissa	DIALLO	Matière Médicale

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur	Oumar	SYLLA	Pharmacie Chimique
" "	Alaine	GERAULT	Biochimie
Docteur	Alain	LAURENS	Chimie
/))onsieur	Sidiki	DIABATE	Bibliographie
Professeur	GENIAUX		C.E.S. Dermatologie
" "	LAGOUTTE		C.E.S. Ophtalmologie
" "	Philippe	VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
" "	E.A.	YAPPO	Biochimie
" "	Tchqke	LEOPOLD	Pharmacie Chimique
" "	Théophile	SODOGANDJI	Pharmacodynamie
" "	Ababacar	FAYE	Pharmacodynamie

Je dedie ce travail

=====

D E D I C A C E
=====

A mon père

Homme exceptionnel par sa probité, sa modestie.
Puisse ce travail ne pas te decevoir

A ma mère

Ton courage, tes affections m'ont toujours apporté, réconfort et consolation.

Trouve ici le modeste hommage de tes immenses sacrifices, la récompense de tes lourdes privations, la consolation de tes profondes angoisses

A mon mari Cheïdina SIDIBE, parents et amis

Ce travail est le fruit de tes efforts et une modeste récompense pour ton amour.

A mes frères, soeurs, belles soeurs et beaux frères

courage, lucidité, solidarité

A mes oncles, tantes, cousins et cousines

Toute mon affection

Au général Ousmane COULIBALY

Toute ma gratitude

A Abdrahamane Gakou

En gardant le souvenir de nombreux services rendus, je serai heureuse que vous trouviez dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude

A Mme. DICKO Fatoumata SANANKOUA

Vous avez été plus qu'une soeur. Acceptez ma profonde reconnaissance.

Aux familles

- Sanankoua à Kopti et Bamako
- Issaka DIARRA au Badialan III - BAMAKO
- Tidiane TRAORE au Badialan III - "
- DIABATE au Badialan III - BAMAKO
- Timbo Kopti, - Bamako et Bougouni
- Feu Baba KONATE à Bamako

Puissent les liens qui nous unissent se resserrer davantage.

.../.....

A mon Tonton Siraba TRAORE à KATI
Toute ma gratitude

A mes amies

- Ami SISSOKO
- Aïssata DIALL
- Saran DIAKITE
- Mme. CISSE Kadidia TRACRE
- Mme. KANTE Fifi TRAORE
- Mme. SIBY MAH OUATTARA
- Bintou COULIBALY

Pour l'importance que j'accorde à l'amitié sincère

A mes amis

- Idrissa DANTE
- Alamine TOURE
- Cumar N'DIAYE
- Moussa S O W

Pour leur sympathie, leur présence morale. Mes sincères remerciements

A. Ousmane CISSE

Pour ton soutien matériel et moral

Toute ma reconnaissance

Au Colonel Bakary COULIBALY

Pour les bouquins offerts - Toute ma reconnaissance

Au Docteur Broulaye TRAORE

Tout au long de ce travail, j'ai pu bénéficier de vos conseils éclairés et de votre disponibilité bienveillante.

Je voudrais ici vous exprimer toute ma profonde reconnaissance

A tous les Medecins de la pédiatrie

Pour leur franche collaboration

A tout le personnel de la pédiatrie

Mes sincères remerciements

Au personnel des deux laboratoires de l'E N M P

- Dr. Amagana DOLO
- Dr. Ousmane KOITA
- Docteur DIALLO
- Adama BAGAYOGO

Pour leur soutien inestimable et leur parfaite collaboration

Au personnel du Laboratoire de la pédiatrie

- BEMBA SOGODOGO
- Mme. SANGARE Mariam
- Natie TANKARA
- Mme. COULIBALY Aïché

Pour l'accueil fraternel et le soutien inconditionnel qui m'ont été réservés.

A Mme. SAR et à Nafatouma TOURE

Toute ma reconnaissance

A mon Tonton Barou DOUMBIA de l'ENMP

Toute ma gratitude

A toute ma promotion en particulier

- Assetou SOUKO
- Dado SY
- Alpha Youssouf HAIDARA
- Salif COULIBALY
- Naimouna N'DIAYE
- Seydou DOUMBIA
- Madani DEMBELE
- Daouda MINTA
- Kardigué CAMARA
- Modibo DEMBELE

Souvenir inoubliable

A tous les étudiants de l'ENMP

Courage et succès

A Mr. Tidiane HAIDARA

qui malgré ses multiples occupations a bien voulu dactylographier ce travail avec soin et toute ma reconnaissance.

A mon tonton

Koli D E M B E L E

Toute ma reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

PROFESSEUR YAYA FOFANA
PROFESSEUR AGREGE EN HEMATOLOGIE
DOCTEUR EN BIOLOGIE.

Votre calme, votre rigueur, votre simplicité, votre devouement font partie de vos nombreuses qualités qui font de vous un homme exemplaire.

En acceptant de présider cette thèse, vous nous donnez une fois de plus, la preuve de votre disponibilité à nos côtés.

Veuillez bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.

AU PROFESSEUR ALI NOUHOUN DIALLO

Maître de conférences, agrégé de Médecine interne
Chef du Service de la Médecine A et B.

Votre nom est pour nous synonyme de compétence et de rigueur. Malgré votre grande discrétion, vous débordez d'immenses qualités professionnelles qui s'imposent à tous ceux qui ont bénéficié de votre enseignement.

Vous avez spontanément accepté de juger notre travail soyez en remercié.

../.

AU DOCTEUR O G O B A R A DOUMBO

Chef des travaux,

Chef du D E A P - Paludologue malien

Vos immenses talents de parasitologie et votre grande simplicité, nous avaient déjà subjugués. Vous avez su mettre vos immenses qualités de chercheur au service des autres et en particulier au service des étudiants de l'E N M P.

En qualité de superviseur, vos conseils, aide, suggestions ne nous ont jamais fait défaut.

Tout au long de ce travail notre admiration pour vous n'a cessé de croître et nous sommes fières de pouvoir grâce à votre gentillesse et votre disponibilité vous compter aujourd'hui parmi nos juges.

A NOTRE DIRECTEUR DÉTHÈSE

DOCTEUR BALLA COULIBALY

Assitant chef de clinique en Pédiatrie

Tous les étudiants de l'E N M P qui ont suivi vos cours et vos stages au service de pédiatrie ont été émerveillés par la clarté de votre enseignement et la minutie de votre pratique.

Votre spontanéité, votre simplicité, votre humanisme et votre modestie qui, cependant ne cachent pas votre riche expérience, nous ont enchantés d'emblée et mis bien à l'aise pour vous approcher. Vous nous avez reçus à bras ouverts malgré vos nombreuses occupations.

Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

- LISTE DES ABREVIATIONS -

=====

- D.E.A.F. : Departement d'Epidemiologie des Affections
Parasitaires.
- E.N.M.P. : Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
- G.B. : Globules Blancs
- G.R. : Globules Rouges
- Hb : Hemoglobine
- H.G.T. : Hôpital Gabriel TOURE
- J₀ : 1^{er} jour de consultation
- J₇ : 8^e jour de consultation
- J₁₄ : 15^e jour de consultation
- K.B.K : Kita, Bafoulabé, Keniéba
- N.F.S : Numération Formule Sanguine
- O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé
- O₂ : Oxygène
- P. falciparum : Plasmodium falciparum
- P. malarial : -" - malarial
- P. Ovale : -" - ovale
- P. vivax : -" - vivax
- Tx d'Hb : taux d'hemoglobine
- tx d'Hte: taux d'hematocrite
- x² : C H I carré
- P : Probabilité d'indépendance.

S O M M A I R E

	pages	
I- INTRODUCTION	1	
II- R A P P E L	3	
III- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE PALUDISME ET LA DREPANOCYTOSE.....	9	
IV- METHODOLOGIE	14	
V- R E S U L T A T S	19	
VI- D I S C U S S I O N	46	
VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	50	
VIII- R E S U M E	54	

I N T R O D U C T I O N

=====

I- -o- INTRODUCTION -o-

Depuis les travaux d'ALLISON (1954) (qui considéra que le paludisme est "moins fréquent" chez les porteurs du trait S que chez les nons porteurs) (1,2,3) persiste une controverse sur la protection que conférerait l'HbS contre l'infestation de l'homme par P. falciparum.

Différentes enquêtes en Afrique Centrale et dans le monde ont été consacrées à ce sujet.

Parmi les "PRO ALLISON", notons les travaux de M A C KEY et VIVARELLI (1954) en Tanzanie, RAPER (1954, 1955) () en Ouganda, puis en 1960 avec un modèle génétique, GARRICK (1960), CORNILLE-BROGGER et al. (1979) FLEMING et al. (1979), MOLINEAUX et al. (1979) au Nigéria.

Parmi les études n'ayant pas retrouvé cette prévalence du paludisme significativement inférieure chez les drépanocytaires par rapport aux nons drepanocytaires, on peut citer :

F O Y et al. (1954, 1955), M O O R E et al. (1954) au Kenya, WALTERS et BRUCE - CHWATT (1956), puis B O Y O (1972)(10) au Nigéria EDINGTON et LAING (1957) (23) au Ghana, MICHEL et al. (1981) au Congo (39)

Au Mali aucune étude n'a jusqu'ici porté spécialement sur la relation paludisme et drépanocytose.

DIAWARA dans l'étude des convulsions fébriles en pédiatrie note un cas de neuro paludisme chez un sujet hétérozygote A S (19)

HAIDARA (A) dans l'étude de la place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne note qu'il n'existe pas de différence significative entre la parasitémie chez les porteurs d'HbS et les non porteurs d'HbS (30).

DEMBELE dans l'enquête de sélingué note que les porteurs d'HbS sont moins parasités par P. falciparum que les porteurs d'autres hémoglobines respectivement 23, 3 % et 35,6 %. (17)

C'est pourquoi il nous a paru utile et intéressant de faire une étude d'éventuel lien entre le paludisme et la drépanocytose.

NOS OBJECTIFS ET HYPOTHESES

1°) Objectifs généraux

- Estimer la prévalence du paludisme parmi les cas de fièvre chez les enfants dans les services de pédiatrie durant une année, de Janvier 1989 à Décembre 1989.

- Evaluer la prévalence du paludisme chez les drepanocytaires et les non drepanocytaires dans cette population d'enfants malades
- Inventorier les regimes therapeutiques anti-palustres dans les services de pédiatrie.
- Rechercher l'existence d'une relation entre le paludisme et le portage de l'hamoglobinoase S.
- Faire une mise au point bibliographique de 1954 à nos jours

2°) Objectifs spécifiques

- Quantifier la part de l'étiologie palustre dans les syndromes fébriles en milieu pediatrique Bamakois.
- Mesurer la prévalence des hemoglobinoses parmi ces cas de fièvre
- Evaluer la repartition du paludisme maladie dans les groupes test d'Emmel positif et test d'Emmel négatif.
- Calculer le risque de paludisme dans les 2 groupes
- Lister les différents regimes thérapeutiques anti-palutres utilisés dans les services de pédiatrie à Bamako.

3°) Hypothèses

Elles sont classiques

Hypothèse nulle

Les sujets drepanocytaires font au même titre que les sujets non drepanocytaires les formes graves du paludisme à P falciparum

Hypothèse alternative

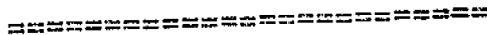
l'homozygotie SS , le trait drépanocytaire A S, la double hétérozygotie SC auraient un avantage protecteur vis-à-vis des formes graves du paludisme à p falciparum.

Nous nous proposons dans notre étude de tester ces 2 hypothèses anciennes compte tenu des résultats contradictoires des différentes études bibliographiques.





A P P E L



R A P P E Lo) Physiopathologie du paludisme :- Accès pernicioeux (responsable de la mortalité palustre)

L'accès pernicioeux ou neuropaludisme est uniquement provoqué par plasmodium falciparum dont les schizontes érythrocytaires sont normalement absents du sang périphérique. Ils se multiplient dans les capillaires viscéraux, surtout cérébraux puis rénaux et hépatiques. Ceci entraîne une anoxie tissulaire par anémie hémolytique, trouble de la microcirculation et phénomènes cyto-toxiques.

L'intensité de l'hémolyse est directement liée à la parasitémie élevée.

Les troubles de la microcirculation sont d'intensité variable. Il existe à la surface des hématies parasitées, des protuberances particulières ("KNOBS"). Celles-ci provoquent une adhérence des cellules parasitées sur l'endothélium vasculaire (liaison à une protéine, la thromboplatine) et un ralentissement du flux capillaire (effet Sludge).

Il en résulte la formation de thrombi vasculaires, vraisemblablement accompagnée de phénomènes immunologiques car les protuberances possèdent une activité antigénique importante.

Dans les formes graves on peut retrouver des complexes immuns circulants, une cryoglobulémie, une baisse du complément sérique. Plus tardivement peut survenir un syndrome de coagulation intravasculaire avec dépôt de fibrine sur la ^{paroi} capillaire, thrombopénie, chute des facteurs de coagulation et augmentation des produits de dégradation de la fibrine. Par ailleurs surviennent des modifications de la perméabilité capillaire responsable de l'œdème. Ces perturbations sont liées non seulement à l'anoxie et aux altérations de la paroi vasculaire, mais également à la libération in situ de substances vaso actives (bradykinine, histamine, sérotonine)

La présence de ces substances dans le sang a été expérimentalement prouvée. Les phénomènes cytotoxiques sont dus à l'inhibition de la respiration cellulaire et de la phosphorylation oxydative par un poison : la toxine de Maegraith fabriqué par le parasite. La toxine de Maegraith serait particulièrement toxique pour les cellules nobles. Enfin ces troubles peuvent être majorés par ^{des} désordres hydro électrolytiques : hyponatremie par perte sodée dans les vomissements ou les sueurs, rétention hydrique liée à une hypersecretion d'aldostérone, d'hormone anti diurétique provoquée par la diminution de la volémie efficace, l'hyperkaliémie en cas d'atteinte rénale.

.../.....

) Physiopathologie de la drepanocytose

Sous sa forme oxygenée, l'hémoglobine S est aussi soluble que l'hémoglobine normale A. Au cours de la desoxygénation elle devient insoluble et se prend en une sorte de gel pseudo-cristallin (45). Il se forme alors de longs filaments d'hémoglobine S polymérisée associés en chaînes de structure hélicoïdale.

Le processus de polymérisation de l'hémoglobine S en hypoxie est d'autant plus important que la concentration de l'hémoglobine anormale est plus forte. Cette gélification de l'hémoglobine S desoxygénée est réversible. La falciformation des hématies est la conséquence directe de la gélification de l'hémoglobine S desoxygénée. L'érythrocyte ou globule rouge qui se déforme et s'étire sous la poussée des chaînes polymères devient rigide. De biconcaves, ces cellules deviennent plus ou moins spéculées et prennent un aspect en faucille ou encore en feuille de houx.

Chez les drapanocytaires hétérozygotes A S, la concentration érythrocytaire de l'hémoglobine S est trop faible pour que la falciformation se produise in vivo, en dehors des circonstances exceptionnelles (coup de froid, infections, séjour très prolongé en atmosphère pauvre en O_2 etc)

En revanche, chez les sujets homozygotes SS, la falciformation se produit aisément dans les capillaires lorsque la pression partielle en oxygène est inférieure à 45 mmHg (mercure). Elle est favorisée par l'acidose de l'hémococoncentration, donc l'hypoxie et la déshydratation.

Le processus de falciformation est en général réversible dès que le taux critique de réoxygénation est atteint.

La réversibilité du phénomène entraîne l'apparition d'une poikilocytose avec microcytose, résultats d'une lésion de la membrane érythrocytaire. Mais ces lésions peuvent entraîner l'irréversibilité de certains drepanocytes dont le taux varie d'un individu à l'autre. Les drepanocytes irréversibles sont détruits préférentiellement par le système des phagocytes mononucléés et plus particulièrement dans la rate, d'où l'apparition d'une anémie hémolytique.

Les conséquences de la falciformation intéressent la microcirculation (46). La falciformation entraîne une altération de la plasticité globulaire. La déformation rigide des hématies, l'augmentation de la viscosité sanguine et la perte de l'élasticité sanguine et des phénomènes de thrombose au niveau de la microcirculation.

Les occlusions vasculaires se produisent préférentiellement là où le débit sanguin et la tension d'oxygène sont faibles, tout particuliè-

rement dans la rate et la moelle osseuse. La drepanocytose est donc une maladie rhéologique. Toutes les causes de cette anomalie s'expriment dans le cercle viscieux : Anoxie - falciformation - thrombose-anoxie.

3°) Physiopathologie et biochimie de l'association paludisme et drepanocytose

a) Culture du Parasite

Il y a plus d'une dizaine d'années, après un demi-siècle de tentatives infructueuses, WILLIAM TRAGER est parvenu à cultiver en continu Plasmodium falciparum dans les globules rouges humains conservés dans un milieu artificiel comparable au sang. Ce procédé de culture est aujourd'hui utilisé par les médecins qui cherchent à fabriquer des vaccins à partir des différents stades du cycle parasitaire.

D'autres chercheurs s'efforcent de purifier et d'analyser les agents biochimiques intervenant dans les étapes successives de l'infection.

La méthode de culture a permis aux auteurs FRIEDMAN (M.) et TRAGER (W.) d'étudier en détail les interactions entre le plasmodium et des globules rouges renfermant certaines hémoglobines anormales.

Pour comprendre pourquoi l'anémie à hématies falciformes protège contre le paludisme les individus hétérozygotes, ces auteurs ont cultivé le parasite du paludisme dans les globules rouges de sujets normaux AA, de sujets homozygotes SS et de sujets hétérozygotes AS. Dans les conditions normales de culture, les auteurs utilisent une atmosphère gazeuse comportant 17 pour cent d'oxygène. Ce qui correspond à la pression partielle d'oxygène existant dans les poumons. Aussi l'hémoglobine est-elle totalement oxygénée. Dans ces conditions les hématies des malades drepanocytaires ne se déforment pas. Le plasmodium croît alors de la même manière dans les 3 types de globules rouges : AA, AS, SS. Cela prouve qu'il n'y a pas d'altération majeure du métabolisme des globules rouges porteurs de la mutation lors de l'infection palustre. L'hémoglobine S, comme l'hémoglobine A, est métabolisée par le parasite.

Afin d'apprécier l'effet de la déformation globulaire sur la croissance du plasmodium, quelques cellules normales infestées ont été ajoutées à des cultures de globules rouges SS et AS, toujours en

atmosphère de 17 pour cent d'oxygène. Au cours des premières 48 heures (la durée totale de leur cycle intracellulaire), les parasites sortent des globules normaux pour envahir les globules mutés. Les auteurs abaissèrent la concentration d'oxygène jusqu'à 3 pour cent. Cela entraîna la déformation des globules rouges SS et de quelques cellules AS. L'évolution du parasite fut surveillée chaque jour. Après 24 heures, il n'y avait plus de parasites dans les cultures à globules rouges SS. Ils s'étaient lysés, c'est-à-dire dissous, comme du reste leurs cellules hôtes. Pour les cultures à globules rouges hétérozygotes AS, ce n'est que le second jour que le nombre des parasites décroît d'une manière significative. Au lieu de se dissoudre, les plasmodium morts restaient au centre des globules rouges, sous forme de petites masses recroquevillées. Ils semblaient en état de dénutrition, comme si la déformation de la cellule hôte entraînait quelques inhibitions métaboliques.

Si il en est ainsi, en s'opposant à la déformation globulaire, on devait protéger le parasite. Les cultures A S furent donc traitées avec du cyanate, ce qui accroît l'affinité de l'hémoglobine S pour l'oxygène et la rend moins susceptible de s'agréger. Ce traitement suivi d'un lavage, ne modifia pas la capacité des cellules à accueillir le parasite. Mais les globules rouges ne se déformaient plus, malgré une pression d'oxygène réduite à 3 pour cent. Les parasites survécurent. Le blocage de la croissance du plasmodium, tel que l'on l'avait observé dans les cellules non traitées était donc probablement dû à la déformation des globules rouges et non pas seulement à la basse pression d'oxygène. Mais par quels mécanismes cette déformation cellulaire pouvait-elle inhiber le développement du parasite ?

Lors de la déformation en faucille du globule rouge, la membrane devient plus perméable aux ions potassium. Sous faible pression d'oxygène, la concentration en ions potassium des globules A S diminue. Il avait été montré que la survie du parasite dans un milieu sans cellules exigeait une assez forte concentration en potassium. Les auteurs ont donc pensé que cette perte de potassium des hématies falciformes bloquait le développement du parasite. Afin de vérifier cette hypothèse, une incubation à nouveau des cellules AS infestées a été faite. L'atmosphère est toujours à 3 pour cent mais cette fois dans un milieu enrichi en potassium. Les globules rouges se déformèrent, mais leur contenu en potassium resta élevé, et les parasites survécurent. En d'autres termes, pour permettre la croissance du parasite dans les

en potassium. Il faudrait remarquer cependant que, dans les mêmes conditions, un plasmodium qui infeste des cellules SS déformées n'est pas protégé et continue à se dissoudre. La microscopie électronique montre le pourquoi. Après six heures en atmosphère pauvre en oxygène, les faisceaux d'hémoglobine S perforent certains parasites comme des aiguilles. Les membranes d'autres plasmodium sont déchiquetées et ils se dissolvent. Ainsi dans une cellule hôte SS, ce n'est pas que l'inhibition métabolique qui fait mourir le parasite ; les lésions mécaniques interviennent de manière déterminante.

b) La résistance au paludisme

La séquence des événements, dans une cellule AS, semblait être finalement la suivante : la déformation du globule rouge entraîne une baisse de sa concentration en potassium, ce qui tue le parasite. Cela n'explique pas la résistance au paludisme des sujets hétérozygotes. Une cellule AS non infestée a moins d'hémoglobine S qu'une cellule SS. Elle ne se déforme pas dans les conditions habituelles car la traversée des zones tissulaires à basse pression d'oxygène est trop brève. Il a été cependant constaté qu'en présence d'un parasite, les globules rouges adhèrent aux parois capillaires. Ils se trouvent ainsi retenus plusieurs heures dans les milieux pauvres en oxygène. Mais moins de 5 pour cent de ces cellules seulement devraient se déformer : l'infection a un second effet.

LUCIO LUZZATO et ses collègues de l'Institut international de génétique et de Biophysique, à Naples, ont montré que les globules rouges parasités se déformaient beaucoup plus facilement que les globules sains.

Pourquoi ? Il a été montré que leur milieu intracellulaire est plus acide que celui des cellules non infestées : Ceci fait qu'ils se déforment beaucoup plus vite. De plus, il a été calculé que cette acidité du cytoplasme des cellules parasitées correspond à une augmentation d'environ 40 pour cent de la déformation.

Lorsqu'on rassemble toutes ces observations, on comprend mieux les mécanismes de la résistance au paludisme des sujets hétérozygotes AS. Le plasmodium se développe normalement dans un globule AS, jusqu'à ce que ce dernier se trouve bloqué dans les tissus. Compte tenu de la faible pression d'oxygène et de l'augmentation de son acidité cytoplasmique, la cellule hôte se déforme et les ions potassium s'échappent : le parasite meurt. Ce processus protège un individu contre le paludisme même si tous les parasites ne sont pas détruits. La moindre réduction du rythme de multiplication du protozoaire laisse le temps au

au système immunitaire de l'hôte de réagir. Il existe cependant une autre hypothèse : les globules rouges infestés, se déformeraient dans le flux sanguin, plutôt que lors de leur rétention dans les capillaires. Cette hypothèse n'est pas encore élucidée. Cela permettrait leur élimination par l'action de filtrage de la rate. La première de ces hypothèses est, cependant confortée par le fait que les individus hétérozygotes ne sont pas protégés contre les autres formes de paludisme (c'est à d'autres espèces plasmodiales). Précisément dans ces cas là, les globules rouges parasités ne forment pas de protuberances. Ils ne sont donc pas retenus dans les capillaires.

..//..

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DU PALUDISME
ET DE LA DREPMIOCYTOSE

III- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DU PALUDISME ET DE LA DREPANOCYTOSE

1) Données épidémiologiques de la drepanocytose

La drepanocytose est une maladie des melanodermes.

L'HbS ^{cadre} déborde ce/ethnique, mais de façon limitée. Elle est largement répandue en Afrique depuis le Sud du Sahara jusqu'au Nord du Zambèse l'indice drepanocytaire diminue d'Est en Ouest.

Les taux les plus élevés s'observent dans certaines ethnies d'Afrique Centrale (Ouganda, Congo, Zaire, Nigéria), atteignant 40 % avec 2 % de malades (25).

Le long du golfe de Guinée ce taux varie de 16 à 20 %.

Il diminue lorsqu'en se rapproche du Mali (11,5% d'après une étude de DELMONT en 1974) et du Sénégal (6 à 8 % à DAKAR).

Il en est de même du Sud Ouest de l'Angola et le Sud de la Rhodesie. La drepanocytose est pratiquement inexistante en Afrique du Sud.

En Afrique de l'Ouest le taux atteint 5 à 20 %

En Afrique du Nord 0,6 à 2 %

Chez les Noirs américains la drepanocytose est également répandue. On trouve des prévalences moyennes de 9 % aux Etats-Unis et de 12% aux Antilles Françaises.

Elle s'observe parfois chez les populations non melanodermes.

Au Mali de nombreuses enquêtes ont été menées sur les hémoglobinopathies et en particulier la drépanocytose.

La comparaison des différentes enquêtes menées :

- CABANNES et collaborateurs 1964 (11) sur l'ensemble du territoire malien.

.../.....

- G E N T I L I N I et collaborateurs 1969 (28) parmi les travailleurs immigrés à Paris.
- D U F R E N O T et collaborateurs 1969 (22) dans différents cercles du Mali
- D E L M O N T et collaborateurs 1970 (16) dans 2 villages du cercle de Bamako (Banamba et Diarabougou)
- B E G A T et Mme. D E F O N T A I N E 1974 (9) au service de chirurgie de l'Hôpital du Point-G.
- M A I G A (II) 1974 (38) à Bamako
- C H A V E N T R E et collaborateurs 1977 (14) chez les Touaregs de Menaka
- V O V A N 1977 (50) dans le cercle de GAO
- H A I D A R A (A.C) 1978 (29) en milieu hospitalier Bamakois
- K A L I D I (I .) 1978 (31) au centre de transfusion sanguine à Bamako et dans 2 villages du cercle de Bandiagara
- F O F A N A 1973 - 1979 parmi la clientèle essentiellement bamakoise de l'INBH
- E N M P 1980 - 1982 (24,25) dans l'enquête K B K et à Selingué
- M A H A M A N E Daidia (37) et T E M E (47) en 1983.

a montré les résultats suivants :

la fréquence de l'hémoglobinoase A S varie de 0 % (CHAVENTRE)(14) à 28 % (FOFANA)

Celle de l'hémoglobinoase A C de 0 % (CHAVENTRE)(14) à 16,2% (DELMONT) (16)

Ces différences s'expliquent aisément par la composition ethnique variable des échantillons. D'autre part certaines enquêtes sont effectuées sur des populations saines alors que d'autres portent sur les malades hospitalisés ou en consultation externe.

Quoi qu'il en soit, la prévalence de l'hémoglobine AS au Mali si on cumule l'ensemble des données est très élevée : 16,3%

Celle de A C = 7,06 %.

Ainsi on peut estimer au Mali la prévalence de l'hémoglobinoase SS à 2,6% et celle de l'hémoglobinoase SC à 1,12 %. Selon la loi de H A R D Y - W E M B E R G qui stipule que dans une population donnée, la fréquence d'une combinaison génique est égale au produit de la fré-

La fréquence des différentes enquêtes montre aussi une très grande variation de la prévalence des hémoglobinoses.

Dans les cercles de Bandiagara, Kadiolo, Kolokani, l'hémoglobinoase A C est largement prédominante, alors qu'à Bamako c'est l'inverse. Soulignons la fréquence de l'hémoglobine D dans le cercle de Menaka.

Du point de vue ethnique, les hémoglobinoses A S et A C sont comparables chez les Bambaras, Malinkés, Peulhs, Kassoukés et Sarakolés. La seule différence significative concerne les touaregs de Menaka. Ces derniers sont de race blanche. Ils ne présentent pas d'hémoglobine S mais sont souvent atteints d'hémoglobinoase D.

La drepanocytose est donc une maladie très répandue dans le monde. Les homozygotes ont une espérance de vie courte. Ils décèdent généralement avant l'âge de la reproduction. En Côte d'Ivoire, selon les travaux effectués par CABANNES (12), la valeur moyenne de la fréquence de sujets homozygotes SS est de 0,62 %. Une étude sur le profil hématologique de l'enfant Ivoirien réalisée par BASSIMBIE (7) a donné à cette forme SS une fréquence de 0,162%. Quand on sait que c'est dans la première année de l'enfance que la drepanocytose majeure SS est la plus grave, on est tenté de faire la translation et de dire que 21,5% des drepanocytaires majeures SS meurent avant d'avoir atteint l'âge de 12 ans.

Au Mali M A I G A (38) trouve que 94,1% des sujets homozygotes ont moins de 30 ans.

Pour qu'un tel gène létal à l'état homozygote se maintienne dans une population panmixte, il faut qu'il présente, chez les sujets hétérozygotes un certain "avantage sélectif". Celui-ci pouvant s'envisager au niveau d'une différence de fertilité (FOY et K U N D I, 1951, BURKE et al 1958,

FIRSCHEN, (1961) différence qui n'est pas retrouvée dans les enquêtes de G A R K I (40) et G A Y E (22). "L'avantage sélectif" peut s'envisager aussi au niveau d'une réduction de la mortalité, notamment celle due aux maladies tropicales (R A P E R, 1949).

Les éléments présentés pour affirmer l'existence d'une sélection en faveur du gène S par une protection contre le paludisme sont de 3 principaux ordres :

- La répartition géographique apparemment superposable du paludisme et de l'hémoglobine S
- l'impaludation (prévalence, incidence, charge parasitaire...) inférieure chez les sujets hétérozygotes A S par rapport aux homozygotes ayant l'hémoglobine non mutée AA
- La mortalité palustre différentielle en fonction du génotype hémoglobinique.

Données épidémiologiques sur le paludisme

Depuis longtemps, le paludisme a constitué une cause importante de morbidité et de mortalité. Aujourd'hui encore en Afrique intertropicale le paludisme est endémique.

Selon les estimations de l'OMS - UNICEF, il y aurait en 1986 dans le monde 14,1 millions de décès infanto-juvéniles. Le paludisme est la 2^e cause (après les diarrhées) avec 3 millions de cas soit 1 décès sur 5. (6)

- Aux urgences de pédiatrie de Cocody en 1986 où 7378 malades ont été admis, on compte 2600 accès fébriles présumés palustres soit 35 % (5)

-- En 1987 à la P.M.I d'Adjamé pour 4923 consultations, 1208 sont fichées "paludisme" (6)

- En 1988 aux services de pédiatrie de l'hôpital Gabriel TOURE, DIANARA trouve que sur 22 décès par convulsion fébrile, 10 décès sont dus à l'accès pernicieux (19)

Ces chiffres sont suffisamment éloquentes et situent l'importance du paludisme dans la pathologie infantile dans ces différents pays.

Au Mali, la prévalence de l'affection au sein de la population a été identifiée par différentes enquêtes épidémiologiques.

L'importance réelle de l'endémicité sur l'ensemble du Mali n'est toujours pas établie. La morbidité palustre reste élevée : EXCLER trouve 63,35% au Service de Médecine interne à l'Hôpital du Point-G (de 1979 à 1982) (26)

De 1979 à 1982 sur l'ensemble du pays il a été enregistré 1170 décès par paludisme sur 3.835 décès soit 30,5% (20)

En 1989 HAIDARA (A.Y) dans le service de Médecine interne de l'Hôpital du Point-G trouve que le paludisme représente 12,8% des fièvres et 3,7% des hospitalisations (33)

D I A N I dans l'évaluation sanitaire du Mali en 1985 trouve que le paludisme est responsable de 20 à 45% de l'ensemble des décès (18)

La prédominance de P. falciparum (responsable des formes graves du paludisme) a été démontrée dans différentes enquêtes : 78,8% à 96,4% dans l'enquête de D I A N I (18) 80,6 % dans celle de K B K (34) ; 99,56 % dans la zone du Gourma (Sahel) (21) et 34,4% dans l'enquête de sélingué (17). P. malariae vient en 2^e position suivi de P. ovale.

Signalons la description d'un cas de P vivax à Kidal au Mali chez une jeune fille d'ethnie tamascheq sans aucun antécédant de voyage (33)

Les résultats des différentes enquêtes menées au Mali montrent que le paludisme constitue une des premières causes de morbidité et de mortalité surtout chez les enfants.

=====

1)) E T H O D O L O G I E

=====

IV. - METHODOLOGIE

1°) Lieu d'Enquête

L'enquête a eu lieu à l'hôpital Gabriel TOURE dans le service de pédiatrie.

Le service de pédiatrie est divisé en quatre unités.

La capacité d'hospitalisation est d'environ 100 (100 lits)

Depuis 1988 ce service dispose en son sein d'un petit laboratoire d'analyse médicale. La contribution de ce laboratoire pour la précision diagnostique est hautement appréciée.

2°) Période d'étude

Notre étude a duré une année : de Janvier 1989 à Décembre 1989.

3°) Notre échantillon et le mode de suivi

Tous les cas de fièvre ont été systématiquement enregistrés chez les enfants de 0 à 15 ans.

Notre enquête est longitudinale et prospective s'étendant sur 12 mois.

Le recrutement est journalier même pendant les services de garde et les jours fériés.

a) Critères d'inclusion

- fièvre : température $> 37^{\circ},5$
- âge : 0 - 15 ans

b) Critères d'exclusion

- température $\leq 37^{\circ} C$
- âge > 15 ans
- refus des suivis

Pour des raisons pratiques, nous avons retenu dans notre échantillon 1 enfant sur 5 en fonction de l'ordre d'arrivée. Ceci nous a été imposé par la limite des bilans hématologiques.

Le 1^e chiffre de 1 à 9 a été tiré au hasard. Nous avons ainsi gagné en spécificité en faisant un bilan complet sur un nombre restreint d'enfants

c) Variables mesurées

- Variabes socio demographiques

- . lieu d'habitation
- . âge
- . sexe

- Variables cliniques

- . poids
- . Temperature
- . Pâleur
- . splénomégalie

- Variables biologiques

- . Parasitémie à J 0
- . Parasitémie à J 7
- . Parasitémie à J 14
- . Espèce plasmodiale
- . Stade parasitaire
- . Test d'Emmel
- . Electrophorèse de l'hémoglobine
- . N F S

d) Protocole Pratique de Suivi :

A J₀ Nous réalisons les examens suivants :

- Examen clinique du malade
- Prise de la température
- Frottis, goutte épaisse
- Prélèvement de sang pour la biologie :
 - . N F S
 - . Test d'Emmel
 - . Electrophorèse de l'hémoglobine

- Traitement en fonction des présomptions diagnostiques

Si les critères d'inclusion sont remplis le malade est :

* soit hospitalisé (grande majorité des cas).

Le suivi clinique se fait de J₀ à J₇ avec une poursuite du traitement initial ou un nouveau régime thérapeutique étiologique. A J₇ une goutte épaisse de contrôle est effectuée

En cas d'évolution favorable sous traitement antipalustre, le malade sort sous prophylaxie à la chloroquine.

Notons que l'hospitalisation pédiatrique est gratuite.

Le malade est convoqué à J₁₄ pour une goutte épaisse de contrôle.

* Soit le malade est suivi en externe

A J₀ nous faisons la récolte des données sociodémographiques précises (afin de pouvoir récontacter le malade), des données cliniques et biologiques. Nous administrons un traitement anti-paludique (chloroquine ou sels de quinine)

A J₇ nous effectuons le contrôle clinique et parasitologique et donnons un traitement prophylactique (chloroquine à raison de 5 kg/ semaine)

A J₁₄ ... le dernier contrôle.

4°) Techniques de Recherchea) Technique du Frottis et de la goutte épaisse

Nous avons utilisé les techniques classiques de la goutte épaisse et du frottis mince.

Le frottis mince permet un diagnostic immédiat.

La goutte épaisse permet une quantification de la parasitemie par une lecture en différée.

Mode de prélèvement

Le sang périphérique ou veineux est prélevé :

- soit par piqure digitale : sang capillaire
 - soit par ponction veineuse : sang veineux
- au moment de la prise de la température (clocher thermique)

Mode Opératoire* Frottis

- Deposer à l'extrémité d'une lame préalablement dégraissée à l'alcool, une petite goutte de sang capillaire ou veineux.
- Etaler la goutte de sang le plus finement possible (couche monocellulaire) à l'aide d'une autre lame tenue inclinée à 45°c, d'un geste rapide et régulier.
- Laisser sécher rapidement par agitation manuelle
- Colorer immédiatement au Giemsa 2,5 % (après fixation à l'alcool méthylique).

* Goutte épaisse

- Deposer une goutte de sang capillaire ou veineux (prélevé sans anti-coagulant) sur une lame préalablement dégraissée ;
- Etendre légèrement avec le coin d'une autre lame la surface de cette goutte par un mouvement en spirales assurant une defibrination mécanique en quelques minutes (sur un diamètre d'environ 1 - 1,5 cm).
- Laisser sécher pendant 24 heures à la température du laboratoire ou en cas de nécessité pendant 1 heure à l'étuve à 37°c

- Coloration

G I E M S A

* Frottis

- Fixation du frottis par le méthanol pendant 3 minutes
- Couvrir le frottis de Giemsa à 2,5 % en eau distillée tamponnée
- PH 7,2 pendant 45 minutes
- Rincer en eau distillée tamponnée
- Sécher et lire à l'objectif 100 avec immersion

* Goutte épaisse

Elle ne doit pas être fixée

- Couvrir la lame/Giemsa à 2,5 % en eau distillée tamponnée pendant 45 mn = technique en un temps

- Rincer
- Sècher

Lire au microscope optique à l'objectif 100 avec l'huile d'immersion.

b) Technique du Test d'Emmel

Le test d'Emmel est utilisé dans le diagnostic de la drepanocytose. Il met en évidence les drépanocytes

Mode opératoire

On place une goutte de sang entre lame et lamelle. Les bords sont lutés avec de la paraffine ou de la vaseline. On examine alors au microscope après 24, 48, 72 heures. Cette méthode est simple. Son inconvénient est la lenteur de la falciformation qui oblige à attendre 1, 2, 3 jours. Ce délai peut-être réduit à quelques heures en prélevant le sang après avoir laissé un garot à la racine du doigt 5 à 10 mn.

c) Test au meta-bisulfite de Sodum

C'est ce test que nous avons utilisé dans notre travail.

C'est le test d'Emmel amélioré. Ici la falciformation des hématies est favorisée par une substance réductrice : le métabisulfite de sodium à 20 %. On examine alors au microscope à l'objectif 40 dans le minutes qui suivent. C'est une méthode rapide.

Ces deux tests sont positifs pour toutes les formes de drepanocytose. Ils ne permettent donc pas de distinguer la forme homozygote de la forme hétérozygote. Or ceci est très important du point de vue pronostic de la maladie. D'où la nécessité de l'électrophorèse de l'hémoglobine. Nous n'avons pas effectué nous-mêmes les électrophorèses de l'hémoglobine. Elles ont été faites soit à l'I.N.R.S.P, soit au laboratoire de l'E.N.H.P. (B. Duflo), pour des raisons de disponibilité de réactifs.

.../....

5°) Personnel

Nous avons personnellement supervisé l'ensemble des opérations.

-Tout le personnel de la pédiatrie : Medecins, infirmiers, aide-soignants, manoeuvres ont participé au recrutement des enfants fébriles.

Le personnel du laboratoire de la pédiatrie a contribué à la réalisation des frottis, gouttes épaisses, numération -

Formule - Sanguine (H F S)

-Le personnel du laboratoire de parasitologie de l'Ecole Nationale de Medecine et de pharmacie a contribué par la lecture des lames et la confirmation de nos résultats.

Nous avons effectué nous mêmes les frottis, gouttes épaisses, Tests d'Emmel, leur lecture au microscope.

Le personnel du Laboratoire Duflo pour sa part, a permis la réalisation à titre gratuit de 100 électrophorèses de l'hémoglobine.

L'analyse des résultats a été effectuée à l'E.N.M.P (section informatique) sur logiciel Epidemiologique (B. Duflo).

=====

RESULTS

=====

V - Résultats globaux

V-1 - Ceux de la littérature

Nous avons pu recenser au total 15 références bibliographiques d'études réalisées dans le monde sur la relation paludisme et hémoglobinose S.

L'analyse de ces résultats nous laisse sur notre faim.

Deux courants de pensée persistent encore :

- Les partisans de l'effet protecteur de l'hémoglobine S face au phénomène d'impaludation (1,2,3)
- et les adeptes de la non existence de liens entre cette hémoglobinopathie et l'infestation à P. falciparum (10, 40,23)

Le problème reste entier. Nos résultats nous permettent de participer pleinement à la discussion.

V-2- Nos résultats

Durant la période de notre enquête de Janvier 1989 à Décembre 1989, nous avons recruté en tout 1182 cas de fièvre confirmée par la prise de la température rectale. Chez tous ces enfants, une goutte épaisse et un frottis ont été systématiquement pratiqués.

Ce chiffre représente 51,68 % (1182/2287) du nombre total d'enfants hospitalisés dans les services de pédiatrie en 1989.

232 cas ont été inclus dans notre protocole en fonction des critères d'inclusion.

Sur ces 232 cas de fièvre sans foyer d'appel et sans autres étiologies précises, nous avons identifié 126 cas de goutte épaisse positive soit 54,31%.

Parmi ces 232 cas, 50 ont un test d'Emmel positif soit 21,55 %.

Sur les 232 cas, 5 décès ont été enregistrés soit un taux de létalité de 2,15 %.

Ces 5 décès se répartissent comme suite :

- 3 cas dans le groupe à test d'Emmel négatif
- 2 cas dans le groupe à test d'Emmel positif

Les décès survenus dans le groupe à test d'Emmel négatif concernaient tous des porteurs de plasmodium alors que les deux cas de décès dans le groupe à test d'Emmel positif étaient indemnes de plasmodium. Ils sont morts probablement de leur complication hémolytique.

La prévalence globale de paludisme confirmé dans notre série parmi tous les cas de fièvre recensés dans le service est de 10,65 % (126/1182). Nous tenons à signaler cependant la particularité de notre échantillonnage hospitalier celui-ci ne nous permet pas d'extrapoler nos résultats dans la population infantile bamakoise. Nous avons constaté aussi que l'automédication est fréquente devant les cas de fièvre dans cette tranche d'âges. C'est le plus souvent l'échec de cette automédication qui motive l'orientation vers le service de pédiatrie.

Le taux de prévalence du paludisme observé dans notre échantillon de 50 cas de test d'Emmel positif est de 4 % (2/50).

Nous remarquerons que ces 2 sujets porteurs de plasmodium appartiennent aux génotypes SS et SF.

Aucun sujet A S n'a été trouvé porteur d'hemosporidie.

Par ailleurs aucun cas de neuropaludisme n'a été enregistré chez nos drépanocytaires.

Dans notre série, tous nos ^{amériques} ~~sickle~~ porteurs de plasmodium ont une parasitemie inférieure à 1000 parasites/mm³.

V- 3- Résultats descriptifs

TABLEAU N°1 /

Repartition de nos 232 malades en fonction de leur lieu d'habitation

LIEU D'HABITATION	Effectif	Fréquence relative
Bamako Centre ville	80	34,43 %
Bamako périphérie	116	50 %
Non déterminé	36	15,52 %
TOTAL	232	100 %

Définition des termes

Nous appelons : Bamako Centre ville les quartiers suivants : Bamako-Coura, Medinacoura, bagadadji Niaréla, Bozola, Missira Quinzabougou, Darsalam, Tomkorobougou, Ouolofobougou Bolibana, Badialon I, II et III, Hamdallaye, Lafiabougou.

Bamako périphérie

Bangoni, Korofina, Hypodrome, Djélibougou, Boulkassoumbougou, Badala-bougou, Sogoniko, Faladiè, Moribabougou, Moussabougou, Niamakoro, Magnabougou, Djikoroni-Para et Bako-Djikoroni.

34,48 % de nos malades habitent le Centre ville de Bamako, 50% viennent de la périphérie de Bamako et 15,52 % n'ont pas un lieu d'habitation précis (population flottante).

Malgré la mise en place des centres de santé de commune, l'hôpital Gabriel TOURE a un recrutement périphérique important (50% dans notre série).

TABLEAU N° 2 /

Répartition de nos malades en fonction de certains paramètres:
âge, température, poids

Paramètres	nombre	moyenne	Ecart type
Age (mois)	232	62,23	43,55
Température à JO (°C)	232	38,9	0,8
Poids (kg)	232	16,8	7,8

L'âge minimum de nos sujets est de 2 mois et l'âge maximale 180 mois.

- Le sexe ratio est de 137 garçons pour 95 filles, soit 1,44.

TABLEAU N° 3 /

Repartition de nos malades en fonction de la parasitomie
à J₀ et à J₇

Parasitemie	nombre	moyenne	Ecart - Type
J ₀	232	44.800	177.000
J ₇	232	5.000	56.000

La parasitemie maximum enregistrée à J₀ atteint les 2.000.000 d'hématies parasitées/mm³ (soit 40% d'hématies parasitées). Malgré une telle charge le malade guérit sous sels de quinine. Ce malade est le seul à avoir une parasitemie de 600.000 parasites/mm³ à J₇ avec une négativation de la goutte épaisse à J₁₄.

TABLEAU N°4 /

La formule parasitaire de nos malades à Jo

Classe	Effectif	Fréquence relative
<u>P.F.</u>	125	99,2
<u>P.M</u>	0	0,0
<u>P.O</u>	0	0,0
<u>P.F + P.M</u>	0	0,0
<u>P.F + P.O</u>	1	0,8
<u>P.M + P.O</u>	0	0,0
<u>P.F + P.O + P.M</u>	0	0,0

La formule parasitaire est largement dominée par P falciparum.

Soit 99,2 % (125 / 126)

une seule association de P falciparum avec P ovale a été observée,
soit 0,8 % (1/126).

TABLEAU 5 /

Les stades parasitaires rencontrés à Jo

CLASSE	Effectif	Fréquence relative
Trophozoïtes	123	97,6
Schizontes	0	0,0
Gamétocytes	1	0,8
Trophozoïtes + schizontes	0	0,0
Trophozoïtes + gamétocytes	2	1,6
Schizontes + gamétocytes	0	0,0
Schizontes + trophozoïtes + gamétocytes	0	0,0

Les trophozoïtes sont les formes parasitaires les plus fréquemment rencontrées avec une fréquence de 97,6% (123/126). 3 cas de gamétocytes ont été trouvés soit 2,4% (3/126). L'indice gamétocytaire dans un recrutement hospitalier comme le notre reste faible (image du paludisme urbain ??).

TABLEAU 6 /

Répartition de nos malades en fonction de l'électrophorèse
de l'hémoglobine

CLASSE	EFFECTIF	FREQUENCE RELATIVE
AA	121	71,2
AS	14	8,2
SS	21	12,4
SC	6	3,5
SF	8	4,7

Pour des raisons de disponibilité de réactifs nous n'avons pu réaliser que 170 électrophorèses de l'hémoglobine.

C'est ainsi que nous observons dans notre série

- 8,2 % de forme AS
- 12,4 % d'homozygotie SS
- 3,5 % de double hétérozygotisme SC
- 4,5 % de forme SF

TABIEAU 7 /

Les paramètres hematologiques à Jo (taux d'Hb, nombre de GR, nombre de GB

Paramètres	nombre	moyenne	Ecart-Type
Taux d'Hb	213	9,62	2,31
G R	157	3.454.487	867.673
G B	211	12.514	9.617

Le taux le plus bas d'hemoglobine à Jo est de 3,3g/dl donc une anemie severe.

La moyenne du taux d'hemoglobine est de 6,62g/dl

La valeur la plus basse du nombre de globules rouges est de : 1.010.000 GR/mm³. (chez l'enfant ayant un taux d'Hb de 3,3g/dl). Cet enfant decéda par suite de son anemie et son test d'Emmel était positif (nous n'avons pas eu le temps d'effectuer chez lui l'électrophorèse de l'hemoglobine).

La Leucocytose la plus basse est de 2.240/mm³. Un cas d'hyperleucocytose a été diagnostiqué avec un chiffre de 52.100 leucocytes/mm³.

TABLEAU 8 /

Répartition de nos malades en fonction de la splénomégalie

Splénomégalie	Effectif	Fréquence relative
Négative	210	90,5
I	10	4,3
II	11	4,7
III	1	0,4
IV	0	0,0

L'indice splénique global dans notre échantillon est de 9,48 %
(22/232).

TABLEAU 9 /

Répartition de nos malades en fonction des régimes thérapeutiques

anti-paludéens	Effectif	fréquence relative
Chloroquine	55	24,8
Sels de quinine	167	75,2
TOTAL	222	100 %

Seuls 3 médicaments ont été couramment utilisés dans le service de pédiatrie pour le traitement anti-palustre de nos malades.

Sur un total de 222 ordonnances thérapeutiques anti-paludéennes, les sels de quinine viennent en 1^{ère} position suivis par la chloroquine avec une fréquence d'utilisation respectivement 75,3% et 24,7 %.

Deux types de sels de quinine ont été utilisés : le quinimax et la Gumaquine (à cause d'un essai clinique réalisé dans le service à la même période).

Nous remarquerons que ces deux régimes thérapeutiques sels de quinine et chloroquine constituent une attitude logique et scientifique face au traitement du paludisme au Mali. Des médicaments de réserve ne sont pas couramment utilisés dans le service de pédiatrie tels que : la sufladoxime pyriméthamine, la méfloquine et l'halofantrine.

Notons enfin que la fréquence de l'ictère conjonctival dans notre série est de 5,6 % (13/229)

4- Résultats analytiques

TABLEAU 10 /

Repartition de nos 232 sujets en fonction des résultats du test d'Emmel et de la goutte épaisse .

goutte épaisse	positive	négative	total
Test d'Emmel			
positif	2	48	50
négatif	124	58	182
TOTAL	126	106	232

Il existe une différence statistiquement significative entre les 2 variables.

Les sujets à test d'Emmel négatif ont le plus grand nombre de gouttes épaisses positives.

TABLEAU 11 /

Repartition de nos malades en fonction des classes de parasite à Jo et des résultats du test d'Emmel

Parasite mie Jo	Négatif	100-1000	1001-5000	5001-10000	> 100000	TOTAL
Négatif	58	4	7	25	88	182
Positif	48	2	0	0	0	50
TOTAL	106	6	7	25	88	232

$$\chi^2 = 68,768, \text{ddl} = 4 ; P < 10^{-5}$$

Il existe une liaison statistiquement significative entre les 2 variables. Les plus fortes parasitemies supérieures à 5.000 parasites/mm³ s'observent que chez les sujets à test d'Emmel négatif dans notre série. Tous nos sujets à test d'Emmel positif ont une parasitemie inférieure à 5.000 parasites/mm³.

TABLEAU 12a

Répartition de nos malades en fonction des résultats du test d'Emmel et de la splénomégalie

Splénomégalie	0	I	II	III	IV	V	TOTAL
Test d'Emmel							
Positif	44	2	4	0	0	0	50
Négatif	166	8	7	1	0	0	182
TOTAL	210	10	11	1	0	0	232

Chez les sujets à test d'Emmel positif seules^{les} rates I et II sont diagnostiquées dans notre série.

Le regroupement par classe nous donne les résultats du TABLEAU 12b

Splénomégalie	Positive	Négative	TOTAL
Test d'Emmel			
Positif	6	44	50
Négatif	16	166	182
TOTAL	22	210	232

$$\chi^2 = 0,17, \quad p = 0,65$$

Il n'existe pas de liaison statistiquement significative entre le portage de splénomégalie et les résultats du test d'Emmel.

TABLEAU 13 /

Répartition de nos malades en fonction des tranches d'âges et du résultat du test d'Emmel

Classes d'âges	0-48	49-108	109-180	TOTAL
Négatif	88	69	25	182
Positif	31	10	9	50
Total	119	79	34	232

L'analyse de ce tableau montre qu'il n'existe pas de liaison statistiquement significative entre les classes d'âges que nous avons définies et le portage de l'hémoglobinoase S ($\chi^2 = 2, P = 0,06$).

TABLEAU 14 /

Répartition de nos malades en fonction du taux d'hémoglobine
et du résultat du Test d'Emmel

Classe d'Hb Test d'Emmel	3 - 10	11-20	TOTAL
Négatif	87	81	168
Positif	35	10	45
TOTAL	122	91	213

$$\chi^2 = 8,7655 \quad , \quad P = 0,00307$$

Il existe une liaison statistiquement significative entre les 2 variables.

La grande majorité des sujets à test d'Emmel positif a un taux d'Hb entre 3-10 g/dl. 77,77 % contre 51,78 % pour les sujets à test d'Emmel négatif.

TABLEAU 15 /

Répartition de nos malades en fonction du nombre de globules blancs et du résultat du Test d'Emmel

Test d'Emmel	Négatif	Positif	TOTAL
Classe de G B			
0 - 5.000	15	0	15
5.000 -10.000	89	11	100
> 10.000	62	35	97
TOTAL	166	46	212

Il existe une différence statistiquement significative entre la leucocytose et les résultats du test d'Emmel ($\chi^2 = 22,7$, $P=0,00001$)

Les sujets à test d'Emmel positif ont tendance à faire une hyperleucocytose dépassant les 10.000 leucocytes/ mm^3 .

TABLEAU 16 /

Repartition de l'indice plasmodique en fonction du lieu d'habitation de nos malades

Parasitemie à Jo	Négatif	Lieu d'habitation				TOTAL
		100-50000	5100-10000	>100000		
Banako Centre ville	36	2	3	7	32	60
Banako périphérie	48	2	3	16	47	116
TOTAL	84	4	6	23	79	196

Il n'existe^{pas} de liaison entre le lieu d'habitation et la parasitemie à Jo. Les parasitemies > 10.000 s'observent à la même fréquence en périphérie qu'au centre ville.

TABLEAU 17 /

Répartition de nos malades en fonction de l'ictère et du
taux d'Hb

Classe d'Hb	3 - 10	11-20	TOTAL
Ictère			
Non	111	90	201
Oui	11	1	12
TOTAL	122	91	213

Il existe une liaison hautement significative entre la classe d'Hb et l'ictère ($\chi^2 = 22,7$ $P = 10^{-5}$)

La fréquence la plus élevée d'ictère est observée chez les enfants ayant un taux d'Hb < 10 g/dl.

TABLEAU 18 /

Répartition de nos malades en fonction de l'ictère et de la
Classe d'âge

Classe d'âges	0- 48	49- 108	109-180	TOTAL
Ictère				
Non	115	75	29	219
Oui	4	4	5	13
TOTAL	119	79	34	232

La prévalence de l'ictère est plus élevée dans les tranches d'âges de 109 à 180 mois : 14,70 % (5/34) ; ensuite viennent les tranches d'âges de 49 - 108 mois 5% (4/79) et de 0- 48 mois, 3,36 % (4/119).

$$x^2 = 6,5 \quad , \quad P = 0,03.$$

TABLEAU 19 /

Répartition de nos malades en fonction de l'ictère et de la splénomégalie

Ictère Splénomégalie	Non	Oui	Total
0	201	9	210
1	9	1	10
2	8	3	11
3	1	0	1
4	0	0	8
5	0	0	0
TOTAL	219	13	232

La fréquence de la splénomégalie chez les sujets présentant un ictère est de 30,76 % (4/13) contre 8,21 % chez les sujets ne représentant pas d'ictère

	Oui	Non	
R +	4	18	22
R -	9	201	210
	13	219	232

$$\chi^2 \text{ Yates} = 2,24$$

$$PI = 0,13$$

Test de fisher

$$PI = 0,15$$

Il n'existe pas de liaison entre la splénomégalie et la présence d'ictère.

TABLEAU 20 /

Repartition de nos malades en fonction de la splenomegalie
et de la tranche d'âges

Classe d'âges	0-48	49-108	109-180	TOTAL
Splenomegalie				
Oui	11	10	1	22
Non	108	69	33	210
TOTAL	119	79	34	232

$$\chi^2 = 2,24, \text{ ddl} = 2, P = 0,32$$

Il n'existe pas de liaison statistiquement significative entre la splenomegalie et la tranche d'âge.

TABLEAU 21 /

Répartition de nos malades en fonction de la parasitémie
à Jo et les tranches d'âges

Parasite. à Jo	0	100-1000	1100-5000	5100-10000	>10000	TOTAL
Classe d'âge						
0-48	67	5	2	9	36	119
49-108	23	0	5	11	40	79
108-180	16	1	0	5	12	34
TOTAL	106	6	7	25	88	232

Il existe une liaison significative entre la parasitémie et l'âge

$$(\chi^2 = 23,18, P = 0,003)$$

Les parasitémies les plus élevées s'observent chez les enfants de 49 - 108 mois. 50,63% suivis des enfants de 108 - 180 (35,29)% et ensuite viennent les enfants de 0 - 48 mois (30,25 %).

TABLEAU 22 /

Recherche de différentes corrélations entre :

x Tableau 22a

Parasitemie à Jo et Température à Jo

Variables	Moyenne	Ecart type
Parasitemie à Jo	448,88	1770,60
Température à Jo	38,94	0,86

Le coefficient de corrélation + 0,11

Probabilité d'indépendance des 2 variables = 0,7397

Il n'existe pas de liaison significative entre la température à Jo et la parasitemie à Jo

x Tableau 22b

Taux d'Hb et globules rouges

Variables	Moyenne	Ecart Type
Taux d'Hb	9,63	2,26
globules rouges	3,47925	85,085

Le coefficient de corrélation : r + 0,68
P = 10⁻⁵

Il existe une liaison significative entre les 2 variables.

Ces résultats denotent la fiabilité des résultats hematologiques.

TABLEAU 23 /

Correlation entre taux d'hematocrite et taux d'hematocrite

	Moyenne	Variance	Ecart-Type
Taux d'Hb	9,55	5,42	2,32
Taux H ^{te}	28,68	47,36	6,88

$$R = 0,930$$

$$P I < 10^{-5}$$

Il existe une liaison statistiquement significative entre le taux d'hemoglobine et le taux d'hematocrite.

TABLEAU 24 /

Repartition de nos malades en fonction de l'électrophorèse
de l'hémoglobine et du taux d'hémoglobine

Classe d'Hb Electrophorese de l'Hb	3 - 10	11 - 20	TOTAL
A A	55	60	115
A S	8	14	14
S S	18	1	19
S C	1	3	4
S F	7	7	7
TOTAL	89	70	159

$$\chi^2 = 21,75$$

$$p = 0,00022$$

Il existe une liaison statistique entre les 2 variables.
18 sujets S S sur 19 ont un taux d'Hb entre 3-10g/dl soit
94,73 %.

7 sujets S F sur 7 ont un taux d'Hb entre 3 -10g/dl.

8 sujets A S sur 14 ont un taux d'Hb entre 3- 10g/dl.

1 sujet S C sur 3 a un taux d'Hb entre 3 - 10g/dl .

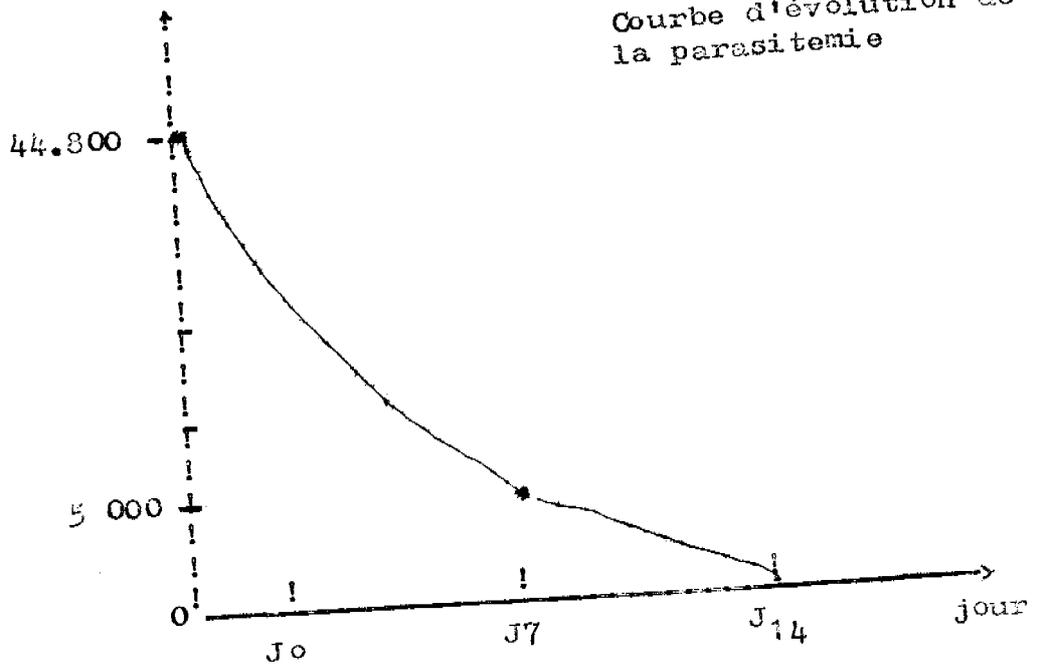
Les hémoglobinoses S S et S F sont donc plus ameniantes que
les autres.

Courbe d'évolution de la moyenne de parasitemie de J₀ à J₁₄

Parasitemie	Moyenne	Nombre	Ecart-Type
J ₀	44.800	232	177.000
J ₇	5.000	232	56.000
J ₁₄	0	232	0

parasitemie moyenne

2.



=====

-o- D I S C U S S I O N -o-
=====

VI - DISCUSSION -

=====

Dans notre étude la prévalence du paludisme est moindre chez les drepanocytaires (4%) que chez les non drepanocytaires (69,23%).

Les parasitemies les plus élevées s'observent chez les sujets non drepanocytaires. Tous nos drepanocytaires ont une parasitemie inférieure à 1 000 parasites/mm³.

Ceci rejoint les résultats de VANDEPITTE et DELAISSE (1957) au Zaire qui trouvent^{que} le trait drepanocytaire parmi les malariens est inversement proportionnel au degré de la parasitemie. Au Mali DEMBELE (17) trouve que les sujets porteurs d'HbS semblent moins parasités que les non drepanocytaires (25,35 contre 35,6%).

Au Ghana aussi l'examen des charges parasitaires par COLBOURNE et EDINGTON (1956) à Accra et Yorugu montre un indice plasmodique^{plus} élevé chez les sujets AA à Accra mais pas à Yorugu.

Au Sud Nigéria BOYO (1972) (10) a montré que la charge parasitaire des enfants porteurs ou non du trait drepanocytaire était semblable sauf dans le groupe d'âge de 0-2 mois où la parasitemie est nettement moindre chez les drepanocytaires. Cette différence n'est pas retrouvée dans notre série.

Au Sud Nigéria, FLEMING et al (1979) concluent que probablement pendant la saison sèche dans le groupe d'âge de 1-3 ans, les sujets AS ont moins de *P. falciparum*. Notre recrutement qui a duré toute une année ne retrouve pas cette différence.

Au Congo MICHEL et COLL (40) au contraire trouvent que l'indice plasmodique des sujets AS a été significativement plus élevé que celui des sujets AA respectivement 42,3% et 17,2%.

Au Zaire, MOTULKY et COLL (1966) avaient relevé chez les enfants de 3 à 5 ans de milieu rural une parasitemie de 3.125 parasites/mm³ chez les sujets AA et 4.011 parasites/mm³ chez les sujets AS.

Au Congo VAISSE et coll (49) trouvent que l'intensité des parasitemies faibles (<1.000 parasites/mm³) et plus ou moins fortes (>1.000 parasites/mm³) est apparue semblable chez les sujets AA et AS quelque soit leur groupe d'âge.

.../.....

Pour R I N G E L H A N N et COLL au GHANA les parasitemies modérées (250 000) étaient notées plus fréquemment chez les sujets AS et AC que chez les sujets homozygotes^{AA}/rejoignant ainsi les résultats de notre étude.

A Kampala R A P E R rapporte que le plafond de parasitemie pour les sujets AA et AS ne diffère pas fortement dans les groupes d'âge les plus jeunes mais qu'ensuite la prévalence et la parasitemie diminuent - chez les sujets AS et SS par rapport aux homozygotes AA.

Au Mali - D E M B E L E (17) trouve que les sujets drepanocytaires semblent moins parasités par P falciparum que les sujets non drepanocytaires-

H A I D A R A (A.Y) (30) trouve une parasitemie comparable chez les sujets AA, AS et AC avec une parasitemie moyenne de 23.355,5 chez ces 2 derniers.

La moindre prevalence du paludisme chez les drepanocytaires dans notre série rejoint les travaux de ALLISON (1954), M A C K E Y et VIVARELLI (1954) en Tanzanie, R A P E R (1954, 1955) en Ouganda, puis en 1960 avec un modèle génétique ; G A R R I C K (1960), C O R N I L L E - B R O G G E R et al 1979, F L E M I N G et al (1979), MOLINEAUX et al (1979/ au Nigéria.

Les études n'ayant pas retrouvé cette prévalence significativement supérieure chez les non drepanocytaires par rapport aux drepanocytaires sont les suivantes :

F O Y et al (1954, 1955), M O O R E et al (1954) au Kenya, WALTERS et B R U C E - C H W A T T (1956), puis B O Y O (1972) au Nigéria, E D I N G T O N et L A I N G (1957) au Ghana ; M I C H E L et al (1981) au Congo.

Nous remarquerons aussi que dans notre série, la prévalence du paludisme parmi les cas de fièvre est de 10,55%.

Il faut noter qu'une fréquence de 8,8 % du paludisme a été trouvée dans un hôpital du Congo (4).

.../.....

Dans notre série 126 cas de paludisme ont été diagnostiqués (cliniquement et biologiquement). A la même période c'est-à-dire durant l'année 1989, 230 cas de fièvres présumées palustres ont été notés dans la seule unité de la pédiatrie I. Ceci confirme l'estimation de l'OMS (42) qui rapporte que 46 % seulement des sujets présumés paludéens le sont réellement en milieu tropical. Cette estimation de l'OMS est également confirmée par les travaux de BAUDON et COLL (8) qui sur 930 sujets fébriles présumés paludéens après examen clinique, trouvent que c'est 42,6% qui ont un paludisme confirmé biologiquement. Ils en concluent que le seul examen clinique n'est pas suffisant pour affirmer le diagnostic de paludisme.

A l'inverse ZOHOUN (T) et COLL (52) trouvent que sur 410 sujets fébriles, les cliniciens ont évoqué 324 fois le paludisme et la biologie a confirmé 334 cas de paludisme. Ils estiment que l'examen clinique est fiable.

Les résultats de HAIDARA (30) comme les nôtres rejoignent ceux de l'OMS et de BAUDON et collaborateurs.

Dans notre série nous remarquerons aussi que ^{dans} l'ensemble les parasitemies les plus élevées s'observent chez les enfants de 49 - 108 mois. Ceci rejoint les résultats de KONE (Z) (34) au Mali et DEMBELE (17) au Mali.

Au Congo par contre MICHEL et COLL (40) trouvent que l'indice plasmodique est plus élevé chez les enfants de 10 - 15 ans.

Nous n'avons enregistré aucun cas de neuro paludisme chez nos drepanocytaires contrairement à la série de REY (44) et de NOUHOUAYI (42) à DAKAR qui trouvent 2 cas d'accès pernicioeux parmi les sujets AS ; et à DIAWARA (19) au Mali qui trouve 1 cas de neuropaludisme chez un sujet A S. VAISSG Et COLL (49) trouvent que sur 14 accès pernicioeux, un cas a concerné un enfant A S.

A l'hôpital général de Brazzaville l'étude centrée sur le neuropaludisme montre que 12,8 % étaient présentés par des enfants A S.

VAISSSE (obs-non pub) trouve que 5 heterozygotes A S pour 4 homozygotes A A ont présenté un accès pernicioeux.

ADELOYE et COLL (1971) au Nigéria trouvent un cas mortel de paludisme (P. falciparum + P. malariae) chez une fille de 7 ans homozygote SS.

.../.....

Nous ne retrouvons pas de liaison entre l'indice splénique et le testé d'Ember. Ceci rejoint l'étude de la MICHEL et COLL (40) au Congo qui trouve un indice splénique comparable chez les drepanocytaires et non drepanocytaires. L'électrophorèse de l'Hb a donné
 71,2 % de A A ; 0,2 % de A S ; 12,4 % de S S ; 3,5 % de S C
 4,7 % S F.

La comparaison de nos données à ceux des différentes enquêtes menées au Mali (en cumulant l'ensemble des résultats nous avons 16,13 % de A S , 7,06 % A C ; 2,6 % de S S 1,12 % de S C) montré que les fréquences de S S, S F, S C sont élevées dans notre série alors que celle de A S est plus basse.

Ceci est dû probablement au caractère hospitalier et pédiatrique de notre échantillon (sujets jeunes), ces 3 hemoglobinoses étant le thales, elles se retrouveront moins dans la populations adulte.

Nous notons que 18 sujets S S sur 19 (94,73 %), 7 sujets S F sur 7 (100%) et un sujet S C sur 3 ont un taux d'Hb entre 3 -10g/dl. Ce qui denote le caractère anémiant de ces hemoglobinoses.

Il existe une liaison statistiquement significative entre le taux d'Hb et le nombre de globules rouges et entre le taux d'Hb et le taux d'hématocrite. Ces résultats denotent une fiabilité des examens hematologiques. Il n'exite pas de liaison significative entre la parasitemie à Jo et la température à Jo et entre parasitemie à Jo et lieu d'habitation.

L'évolution de la courbe de parasitemie de Jo à J₁₄ prouve l'efficacité des médicaments utilisés. Dans notre série les sels de quinine sont les médicaments anti-palustres les plus utilisés suivis de la chloroquine.

Sur l'ensemble de nos malades traités aucune suspicion de diminution de la sensibilité à la chloroquine ou aux sels de quinine n'a été notée. Ces anti-paludéens restent encore l'arme de choix au Mali.

.../...

II CONCLUSION ET III RECOMMANDATIONS

=====

VII --- CONCLUSION ---

=====

Dans notre série il apparaît que la prévalence du paludisme chez les sujets drepanocytaires (4 %) est moindre que chez les non drepanocytaires (69,23 %). Tous nos drepanocytaires ont une parasitemie < 1.000 parasites/mm³. L'indice plasmodique est plus élevé chez les AA que chez les drepanocytaires.

Nous n'avons enregistré aucun cas de neuro-paludisme chez les porteurs d'hémoglobine S. Il semble donc que le trait drépanocytaire confère une protection contre les formes graves du paludisme.

L'indice splénique est comparable chez les drepanocytaires et non drépanocytaires.

Les sujets présentant les hémoglobinoses SS, SF, SC ont une plus grande fréquence de taux d'Hb compris entre 3 et 10 g/dl denotant leur caractère anémiant.

Les hémoglobinoses SS, SC et SF ont une fréquence plus élevée dans notre série par rapport à celles des autres enquêtes menées sur les hémoglobinoses au Mali. Ceci est probablement dû au caractère hospitalier et pédiatrique de notre échantillonnage, ces hémoglobinoses étant léthales. Dans notre série nous enregistrons 4 % de taux de léthalité (2/50) dont un SS et un SF.

Les sujets drepanocytaires ont tendance à faire une hyperleucocytose. ($> 10\ 000$ leucocytes/mm³). La prévalence du paludisme parmi les cas de fièvre dans foyer d'appel est élevée 54,31 %.

La prévalence du paludisme parmi tous les cas de fièvre (confirmée par prise de la température) reste faible 10,65 %, P falciparum reste l'espèce plasmodiale dominante (99,2%) et nous notons une association de P falciparum et P ovale (0,8%).

Les parasitemies les plus élevées s'observent chez les enfants de 49 - 103 mois.

Tous les cas de fièvres présumées palustres ne le sont pas réellement. Le diagnostic du paludisme doit être à la fois clinique et biologique.

L'analyse de nos résultats montre que les résultats hématologiques sont fiables.

L'évolution de la courbe de parasitemie de Jo à 714 denote l'efficacité des médicaments anti-palustres utilisés (sels de quinine et chloroquine).

=====

 RECOMMANDATIONS
=====

Le problème de relation entre paludisme et hemoglobinoase S reste d'actualité.

Les différentes études réalisées ne résolvent pas le problème posé.

Notre étude ne nous permet pas de trancher définitivement la question, mais nos conclusions se rapprochent de celles d'Allison. Nous pensons qu'une étude prenant un échantillon plus important devrait être entreprise. Tous les cas de fièvre bénéficieront d'un suivi clinique et biologique. Un protocole de recherche devrait être établi afin d'obtenir un financement conséquent pour une meilleure disponibilité des réactifs (surtout pour l'électrophorèse de l'hémoglobine).

PERSPECTIVE D'AVENIR

Un nouvel espoir est né pour la prévention de la drepanocytose majeure: la chimioprophylaxie par la chloroquine sulfate.

En effet une approche thérapeutique a été orientée vers les médicaments capables de modifier l'expression génétique. (Cela après sept décennies d'efforts soutenus pour élaborer un traitement efficace tant sur le plan curatif que préventif qui n'ont ^{pas} été couronnés de succès).

Les auteurs M B E L L N S A et K A B A (39) ont tenté de réaliser la suppression totale du codon G U G de l' A D N en démontrant la capacité mutagène de la chloroquine sulfate (Nivaquine) sur le genome du fœtus humain.

Un étude planifiée s'étendant ^{sur 10 ans} de 1978 à 1987 a été réalisée.

Elle a porté sur 48 femmes enceintes âgées de 20 à 40 ans, reconnues hétérozygotes A S par l'électrophorèse de l'Hb et mariées à des hommes hétérozygotes également A S.

Parmi ces femmes 27 seulement ont rempli les conditions d'inclusion à la chimioprophylaxie à savoir :

-avoir une grossesse prouvée par un test et un retard de règles ne dépassant pas 60 jours.

-Souscrire à l'interdiction de consommation de boissons alcooliques dont l'effet dresseur sur les cellules souches de la lignée érythroïde est bien connue (M E L C H E R - S I E B E R et SPIVAK, 1982).

-Avoir le consentement et l'accord écrit du mari.

Ont été exclues les femmes célibataires, divorcées, veuves ainsi que celles qui ont interrompu la cure de chloroquine. 21 parturientes légitimement mariées et ayant une amenorrhée de plus de 60 jours ont constitué le groupe témoin.

Le traitement a débuté entre le 35^e jour et le 60^e jour d'amenorrhée par la prise régulière de la chloroquine sulfate. Les femmes traitées ^{par} la chloroquine ont reçu chaque jour pendant 90 jours 1 comprimé de 100 mg de chloroquine sulfate (Nivaquine). La dose a été doublée chez les parturientes pesant plus de 65 kg. La prise régulière de la chloroquine sulfate a été contrôlée mensuellement par la présence du produit dans les urines au réactif de M A Y E R (H A S K I N S, 1958) (32)

Sur 40 enfants nés des mères traitées, ils ont eu à observer 19 A A (47,5 %), 16 A S (40 %) et 5 SS (12,50 %)
 Dans la série témoins 9 A A (29,1 %), 6 A S (20,83 %) et 16 SS (50%)
 ont été notés.

La différence entre les 2 séries est hautement significative au test de χ^2 . $P < 0,01$.

L'analyse approfondie des résultats a indiqué que les 5 naissances homozygotes SS enregistrées parmi les enfants de mères traitées sont dues d'une part au sous dosage de la Nivaquine chez 2 femmes obèses (respectivement 86 et 88 kg) qui furent traitées à la posologie de 100 mg par jour. Le dosage de la chloroquine avec le réactif de M A Y E R (Haskins, 1958) (32) avait révélé une élimination faible de la chloroquine dans les urines.

D'autre part, l'utilisation par Megarde de la chloroquine diphosphate chez 3 femmes avait également conduit à des échecs thérapeutiques.

Comme on le constate, la chimioprophylaxie drépanocytaire, méthode originale par son mode d'action, paraît constituer un réel espoir dans la prévention de la drépanocytose majeure.

Cette technique représente l'un des aspects des techniques de la manipulation génétique. Elle est simple d'application, et ne nécessite aucun recours à un appareillage sophistiqué, ni à une manipulation d'instruments onéreux, tout en jouissant de la propriété d'innocuité pour le fœtus et pour la mère.

=====

R E S U M E

=====

Nous avons effectué une étude sur 12 mois (Janvier 1989 à Décembre 1989) dans les services de pédiatrie de l'H.G.T.

Cette étude a eu pour objectif de rechercher une éventuelle relation entre paludisme et hemoglobine S. Relation qui fait l'objet de beaucoup de discussions et de controverses dans le monde.

Nous avons recrutés 1182 cas de fièvre chez les enfants de 0 à 15 ans.

232 cas ont été inclus dans notre protocole par échantillonnage systématique.

Une goutte épaisse est effectuée chez tous nos malades à J0, J7, J14, dans le but de suivre l'évolution de la parasitemie sous traitement antipalustre.

Le test d'Emmel a été systématique chez tous nos malades. L'électrophorèse de l'hémoglobine, pour des raisons de disponibilité de réactifs n'a pu être effectuée que chez 170 malades.

Sur nos 232 cas, 50 ont un test d'Emmel positif soit 21,55 %, 126 ont une goutte épaisse positive soit 54,31 %.

La prévalence du paludisme chez les porteurs d'hémoglobine S est de 4 % contre 69,23 % chez les non drepanocytaires.

Chez les porteurs d'hémoglobine S, aucun cas de neuropaludisme n'a été enregistré.

Tous nos malades porteurs d'hémoglobine S ont une parasitemie inférieure à 1 000 parasites/mm³.

Les sujets drepanocytaires semblent moins prédisposés à l'infection palustre et aux fortes parasitemies que les non drepanocytaires.

LIBR

IBLIOGRAPHIE

=====

BIBLIOGRAPHIE

=====

- 1- ALLISON (A.C)
Protection Offorded by sickle trait against
substertian malarial infection
Br, Med. J.L. , 1954 290-294
- 2- ALLISON (A.C)
Malaria in carriers of sickle cell trait and
in new born children
Exp. Parasitol, 1957, 6, 418- 447
- 3- ALLISON (A.C)
Polymorphism and natural selection in human populations
cold spring Harbor Symp. Quant Biol, 1954 24, 137 - 149
- 4- AMAND (H), YAMAMOTO (T.) KUBATA (S.), SANO (A.),
TAKAHASHI (Y.) et TAKAHASHI (H.)
The correlation between HbS and malaria in Brazzaville
(Congo).
Jap. J., Human Génét. , 1974, 19, 1, 65-66
- 5- ARMELAGOS (G.J) et DEWEY (J.R)
Evolutionary in Bioscience, 1970, 20 , 5, 271-275
- 6- ASSIADOU (J.), CABANNES (R.), ASSAË (G.)
KOUAME (K.J).
Paludisme et pédiatrie en Afrique Subsaharienne
Pub - Med. , 1989, 100, n°spécial, 38-41
- 7- BASSIMBIE (J.)
Profil hematologique de l'enfant africain vivant en milieu
tropical urbain à Abidjan (1841 enfants)
Thèse Doct. Med. Abidjan - 1985.
- 8- BAUDON (D.) GAZIN (P.), GALAUP (B.) PICA (J.J).
Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic des
fièvres palustres en zone d'endémie Ouest - Africaine
Med. Trop., 1988, 48, 2, 123 - 125
- 9- BEGAT (J.C).
Contribution à l'étude de certaines hémoglobinoopathies
chez l'adulte
Thèse Med., BANAKO, 1974 - 3, 85 P

.../.....

10- B O Y O (A.E)

Malariemtries indices and haemoglobins, types
Amer. J. Trop. Hyg. 1972, 21, 6, 863-867

11- C A B A N N E S (A.), B O H O M I E (J.) P E N O K S (H.) M A U R A N -
S E N B R A L L (A.), D A N I E L (I.), A R N E (D.)
Les hemoglobinopathies en Côte d'Ivoire
Med. Afr. Noire., 1972, 19 N° Spécial, 81-86

12- C A B A N N E S (H.), S E N B R A L L (A.), P E N E (F.), S A N G A R E (A.)
S O M B O M A N B O (F.) et K P L E - F A G E T (F.)
Etude de l'hemotypologie des populations d'Afrique de l'Ouest.
Référence particulière aux populations ivoiriennes et aux
Peulhs.

Ann. Univ. Abidjan, 1979, 13, 105-135

13- C A R N E V A L (P.), F R E S I E (J.L.) et B O S S E N O (M.E)

Le paludisme humain dans le Sud-Ouest de la République popu-
laire du Congo.

Rapport ORSTOM/BRAZZA (EM/PC/1977, 77-187

14- C H A V E N T R E (A.)

Rapport de la mission medico-scientifique franco-malien
dans le cercle de Menaka et de Douenza

Paris. BKO, I.N.E.D édit. 1977

15- C U I S I N I E R (J.C), F E R R U S (P.) D U C O R P S (M.)

Aspects actuels de la maladie drépanocytaire

Med. Armées, 1983, 11, 121-123

16- D E L M O N T (J.), A R D I S S O N E (J.P.), K E R G R O A C H (P.P.)
R O U G E M O N T (A.)

Détermination de la fréquence des hemoglobinopathies
S et C dans la région de Bamako (Mali)

Med. Afr. Noire, 1974, 21, 209 - 212

17- D E M B E L E (M.)

Evaluation épidémiologique du paludisme avant la mise en
eau du barrage de Selingué (Cercle de Yanfolila,
République du Mali).

Thèse. Med. BKO, 1980, n°188, 85 P

..../.....

18- D I A N I (F.)

Evaluation de la situation sanitaire au Mali

Thèse Pharmacie BKO 1985 N°1, 214 P

19- D I A W A R A (F.M)

Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant
et du nourrisson à l'Hôpital Gabriel TOURE de BAMAKO

A propos de 103 cas.

Thèse. Med. 1988, N°7, 71 P.

20- D . N . F . F . S . S

Direction nationale de la Plafinification et de la formation
Sanitaire et sociale

BKO, 1984, N°2, Koulouba

21- DCUMBO (O.) SANGARE (O.) TOURE (Y.)

Le paludisme dans le Sahel ; l'exemple du Mali

Mal. Trop. AUPELF- UREF

John Libbey Emotext. Paris (c) 1989 p 11-32

22- D U F R E N O T (M.N), L E G A I T (J.F.) TRAORE (A.)

Contribution à l'étude de la repartition des gènes S et C
hemoglobiniques en Haute-Volta, au Mali et au Niger

Bul - SOC - Path. Exot, 1970, 63, 606-613

23- EDINGTON et LENNEN

Echelle d'évaluation de la gravité de la drepanocytose

Med. Af. Noire, 1988, 35 9, 655-658

24- E . N . M . F

Evaluation sanitaire des cercles KBK (région de Kayes, Rép.
du Mali).

Rapport préliminaire Mai 1982, 79 P.

Rapport final Janvier 1984, 376 P.

25- E.N.M.F.

Etat des populations riveraines avant la mise en place du
Barrage de Selingué, Bamako, 1980, 400 p.

../....

26- E K C L E R (J.L.)

Place des affections parasitaires en service de Médecine interne à l'Hôpital du Point-G Bamako à propos de 501 dossiers

Thèse- Médecine-Faculté de Médecine Lyon-Nords,
1982, 156 P.

27- G A Y E (R.)

Contribution à l'étude de la drepanocytose homozygote de l'adulte africain. Recherche de facteurs de protection (à propos de 31 observations).

Thèse Pharmacie Dakar 1984, n°71, 100 P.

28- G E N T I L I N I (M.) et D A N N E T I E R (J.)

Résultats de l'étude de l'électrophorèse systématique de l'hémoglobine chez 1.500 travailleurs immigrants de l'Ouest africain (Mali, Sénégal, Mauritanie).

Am. Belge- Med. Trop., 1969, 49, 117

29- H A I D A R A (A.C.)

Les hémoglobinopathies en milieu hospitalier Bamakois

Thèse- Med. BKO, 1978, N°21 84P

30- H A I D A R A (A.Y.)

Place du paludisme dans les syndromes fébriles en Médecine interne à l'hôpital du Point-G.

Thèse Médecine BKO, 1989, 42 P

31- K A L I D I (I)

Contribution à l'étude des types hémoglobiniques au Mali

Thèse Med., BKO, 1978, n°20, 56 P

32- H A S K I N S (W.T.)

A simple qualitative test for chloroquine urine

Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1958, 7, 199

33- K O I T A (O.)

Etude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la route transaharienne au Mali (Août - Septembre 1988)

Thèse Pharmacie BKO 1988, 85 P

.../....

34- K O N E (Z.)

Enquête paludométrique de 15 villages des cercles de Keniéba, Bafoulabé et Kita (Région de Kayes, République du Mali) Bamako.

Thèse Med. 1981, n°24, 77 P

35- L I V I N G T T O N E (F.B.)

Malaria and Human Polymorphisms. Annual Review of Génétique, 1971, 5, 33- 64

36- L U Z Z A T T O (L.)

Génétique of Red Cells and susceptibility to Malaria.

Blood, 1979, 54, 961 - 976

37- M A H A M A N E (D.)

Nouvelle contribution à l'étude des hémoglobinoses et du déficit en G 6 P D au Mali.

Thèse pharmacie, BKO, 1983, n°3, 101 P

38- M A I G A (I.I.)

Intérêt de l'étude des hémoglobines à Bamako (Hémoglobinoses, Thalassémies et hémoglobine glycosylée).

Thèse-Med- 1974 n°14 BKO

39- M B E N S A (M.) et K A B A (S.)

Chimioprophylaxie de la drepanocytose majeure par la chloroquine sulfate.

Afr. Med. 1990, 29, 282, 85-91

40- M I C H E L (R.), CARNAVALE F.) BOSSENS (M.P.) MOLEZ (J.F.)
BRANDICOURT (C.), ZOULANI (A.) et MICHEL (Y.)

Le paludisme à plasmodium falciparum et le gène de la drepanocytose en république populaire du Congo

Prévalence du paludisme et du trait drepanocytaire en milieu scolaire dans la région BRAZZAVILLOISE

Med. trop. 1981, 41, 4, 409- 411

41- M O L I N E A U X (L.), GRAMICCIA (G.)

The Garki project : research on the épidemiology and control of malaria in the Sudan Savana of West Africa

World Health organisation, Génève, 1980

..//....

42- NOUHOUAYI (A.)

Les aspects neurologiques du paludisme à plasmodium falciparum
d'après une expérience hospitalière dakaroise

Thèse. Med. DAKAR, 1967 n°5

43- O.H.S

Le diagnostic du paludisme

W/H/O/Mai/ 1988; 10-45

44- Paludisme, hémoglobinoase et déficit en glucose 6. phosphate
deshydrogénase.

Méd. Afr. Noire, 1965, 4, 653 - 659

45- SAUCLIERES (G.)

L'anémie falciforme : de nouvelles perspectives thérapeutiques

Recherches, 1981, 12 878-879

46- STOLZJ (F.), VIGNERON (C.)

Viscosité sanguine et déformabilité des hématies. Application
clinique et pharmacologique.

Laboratoires Hoechst, Paris la Defense, 1976

47- TENE (S.)

Etude densitométrique des électrophorèses de l'hémoglobine
à Bamako

Thèse Med. 1983, n°10, 66 P

48- TRAGER (W), JENSEN (J.B)

Cultivation of Malarial Parasite

Nature, 1978, 273, 5664, 621-622

49- VAISSE (D) et COLL

Le paludisme à plasmodium falciparum et le gène de la
drépanocytose en République populaire du Congo.

Manifestations cliniques du paludisme selon la parasitologie
et le type hémoglobinique

Med. Trop. 1981, 41, 4, 418 - 421

.../.....

50- VOVAN (L.), FOFANA (Y.), BONY- CHAMANT (F.)

TRAORE (M.) et COLL

Depistage des hemoglobinoopathies (HbS et HbC) chez les nomades
sedentaires de 2 villages de la région de Gao- Mali.

C.R SOC BIOL - OUEST-Africain 1977, 163, 2, 36

51- W I N S L O W (R.M.), ANDERSON (W.T.)

The hemoglobinoopathies in : Metabolic Basis of inherited
Desease, 51th édition

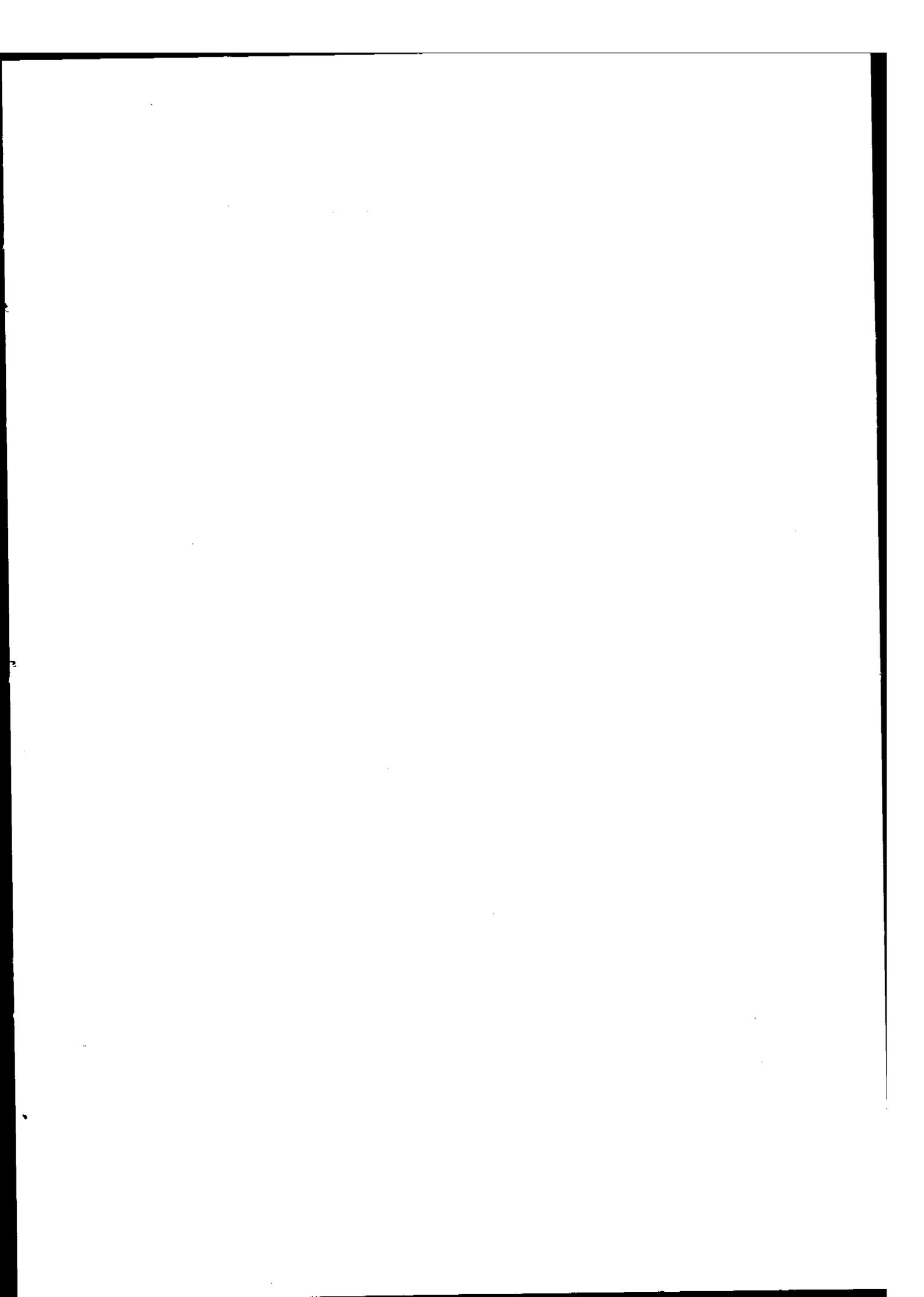
STANBURY (J.B.) WYNGARDEN (J.R), FREDERICKSON (D.S)
GOLDSTEIN (J.L.) (Eds), Mc GRAW - HILLIROOKLO, New York
1983, 1666 - 1710

52- ZOHOUN (T.), MARIE (A.)

Incidence du paludisme au cours des hyperthermies isolées
et calcul de la sensibilité du symptôme fièvre dans la demarche
diagnostique ^{du} paludisme au Benin.

Med. Afr. Noire 1986, 35, 6, 453 - 457

=====



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

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

F I C H E S I G N A L I T I Q U E
=====

Nom : TOURE

Prenom : Aminata Oumar

Titre de la thèse : Paludisme et Drépanocytose. Résultats d'une
enquête longitudinale de Janvier 1989 à
Décembre 1989 dans les services de Pédiatrie
de l'Hôpital Gabriel TOURE.

Année : 1988 - 1989

Ville de Soutenance : BAMAKO

Pays d'Origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de l'E.N.M.P

Secteur d'intérêt : Médecine

R E S U M E

Cette étude réalisée dans les services de Pédiatrie de l'H.G.T
(Janvier 1989 à Décembre 1989) donne un aperçu sur la protection
que conférerait l'HbS contre le paludisme.

- La prévalence du paludisme chez les drépanocytaires est de 4%
contre 69,23% chez les non drépanocytaires
- Tous les porteurs d'HbS ont une parasitemie inférieure à 1000
parasites/mm³.
- Il semble que l'HbS protège contre les formes graves du paludisme.

Mots clés : Paludisme, HbS (drépanocytose), protection.