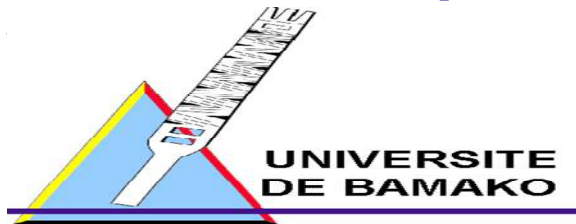


Ministère des Enseignements Secondaire, Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali



UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie

Année académique 2007 -2008

N° :.....

**Splénomégalie et paludisme au
sein de deux groupes ethniques
vivant en sympatrie en zone
sahélienne au MALI (Dogon et Peulh).**

Thèse de Médecine



Thèse présentée et soutenue publiquement le / /2008
devant le jury de la faculté de médecine de pharmacie et
d'odonto-stomatologie du Mali

Par **M^r AMADOU TAPILY**

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

Président : Professeur Ogobara K. Doumbo

Membres : Docteur Daouda K. Minta

Docteur Boubacar Traore

Directeur : Professeur Agrégé Amagana Dolo

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2006-2007

ADMINISTRATION

DOYEN: ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR: DRISSA DIALLO – MAÎTRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR: SEKOU SIDIBE – MAÎTRE DE CONFERENCES

SECRETARE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE: MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL- CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie – Secourisme
Mr Souleymane 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 Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Sinè BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE
D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale Chef de D.E.R.
Mr Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Reanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophthalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE
Mr Nouhoum ONGOÏBA
Mr Sadio YENA
Mr Youssouf COULIBALY

Gynéco-Obstétrique
Anatomie & Chirurgie Générale
Chirurgie thoracique
Anesthésie-Reanimation

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mme Djeneba DOUMBIA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Adama SANGARE
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MAKALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mr Tiémoko D. COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA
Mr Boureima MAIGA
Mr Youssouf SOW
Mr Djibo Mahamane DIANGO
Mr Moustapha TOURE

Gynéco-Obstétrique
ORL
ORL
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Urologie
Orthopédie- Traumatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopédie-Traumatologie
Urologie
Gynécologie/ Obstétrique
Odontologie
Odontologie
ORL
Gynéco-Obstétrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Gynécologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO
Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdourahmane S. MAÏGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Chimie Générale & Minérale
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie-Mycologie
Chimie Organique
Immunologie
Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE
Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amagana DOLO
Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F. M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAÏGA

Histoembryologie
Bactériologie – Virologie
Parasitologie – Mycologie **Chef de D.E.R.**
Biologie
Entomologie médicale
Malacologie – Biologie Animale
Bactériologie – Virologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA
Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA
Mr Moussa Issa DIARRA

Chimie Organique
Hématologie
Parasitologie – Mycologie
Biophysique

Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie/ Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Guimogo DOLO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie/ Parasitologie
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie - Mycologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Djbril SANGARE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Mamadou BA	Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Mr Moussa FANE	Parasitologie /Entomologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAÏGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie- Chef de D.E.R.
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Sahare FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie

3- MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO	Médecine interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie

Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépatogastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies infectieuses
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique Chef de D.E.R
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît Yaranga KOUMARE	Chimie analytique
Mr Ababacar I. MAÏGA	Toxicologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE	Galénique
Mne Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Saibou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Yaya COULIBALY	Législation

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique, Chef de D.E.R
--------------------	--------------------------------------

2. MAÎTRE DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAÏGA	Santé Publique
--------------------	----------------

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Mamadou Sounkalo TRAORE	Santé Publique
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Akory AG IKNANE	Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO
Mr Seydou DIARRA

Biostatistique
Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Mounirou CISS	Hydrologie
Pr Amadou Papa Diop	Biochimie.
Pr. Lamine GAYE	Physiologie

Dedicaces et Remerciements

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mon Père Mamoudou Tapily :

Cher papa, je n'avais pas encore eu l'occasion de t'exprimer toute ma reconnaissance par rapport à ton amour envers moi et mes frères et sœurs. Malgré ta modeste capacité financière tu as su nous prouver grâce à ton soutien inlassable, qu'un père doit accompagner ses enfants jusqu'à l'échéance finale d'un défi. Je garde encore en tête tes conseils et tes encouragements qui ont fait de moi un homme averti. Trouve ici admirable père, toute ma reconnaissance et que Dieu te gardes encore longtemps parmi nous.

A ma mère Fatoumata dite Ogotèmèlou Tapily :

Ma très chère maman, qu'elle formule de remerciement et de reconnaissance pourrais-je employer aujourd'hui pour te rendre hommage ? Ce travail est le couronnement des nombreuses nuits d'insomnies et de prières que tu n'as cessé de pratiquer face à toutes les épreuves que nous tes enfants traversons. Attentive et rigoureuse, l'amour profond de tes enfants n'a jamais pu t'empêcher de maintenir un climat de tendresse d'équité et de respect dans la famille. Merci pour tout encore une fois, et que Dieu me donne la chance de pouvoir m'occuper de toi à hauteur de souhait- Amen !.

A ma grand-mère Feu Yapama Tapily :

Femme réaliste, initiateur et inscripteur de Amadou Tapily à l'école, sache que tu vivras toujours dans nos mémoires. Puisse ton âme gagner le repos éternel. Amen !!.

A mon oncle **Abdramane Tapily et sa famille** :

Pour moi et mes frères tu as été un relai entre l'obscurité et la lumière. Ce travail est aussi le vôtre.

A ma chérie bien aimée **Fatoumata A Balam** :

Ma très chère épouse, tu as su me réconforter pendant les moments difficiles. Je ne te remercierai jamais assez pour le soutien que tu m'as apporté, puisse ce travail nous apporter davantage la joie et l'union. Soit assurée de mon profond amour. Que Dieu nous accorde toujours sa grâce. Amen !!!

A mes aînés, jeunes frères et soeurs : **Fatouma Abdoulaye Tapily et sa famille, Sékou Abdoulaye Tapily et sa famille, Hama dit Bôssè Tapily et sa femme Dado balam, Moussa Tapily et sa femme Aminata guindo, Djouldé Tapily, Souleymane Tapily, Djénéba dite Yapama Tapily, Adama Tapily, Dr Nana dite Tiguèm Kodio, Moussa Kamia, Amadou Kamia, Dr Oumar Dolo et sa femme Fatoumata Dolo, Kadia Karambé au point-G.** : Votre amour et votre compréhension m'ont toujours aidé. Que le désir de fraternité et de solidarité familiale toujours prôné nos parents soit une force afin que nous soyons unis pour toujours. Ce travail est aussi le vôtre.

A mes grand-pères , grand-mères et tante : **feu Amadon Napo, feu Ina-Ambô, Yatenoubèrè Guindo, feu Baraama Guindo, Gurama Balam, Pèbèlou dit Oumar S. Balam, Gurobou Balam et Oumou Tapily à Dourou.** Tous nos attachements aux défunts salue et paix pour le repos de leur âme. Aux autres veuillez trouver ici, l'expression de mon profond respect.

A tous mes neveux : Je n'ai pas manqué de votre amour, vos respects et vos bonnes compréhensions à mon égard. Soyons toujours unis sans relâche. Ce travail est le fruit de vos efforts conjugués, soyez en remercié.

REMERCIEMENTS

A ALLAH

Le Tout Puissant, Le Miséricordieux pour m'avoir donné la santé et la force de réaliser ce travail.

Au Prophète Muhammad

(Paix et Bénédiction de Dieu sur Lui).

Aux familles : Anagalie Ogobara Dolo Sangha, Familles Balam barou-nâ, Famille Amadinè Kodio Sangha , Feu Ba Gadory Dolo et Famille, Famille Mamadou Dolo Sévare, Famille Oumar Timbely Sévare, Famille Amadou Balam Gao et Famille Elhadji Oumar Babadji Bamako.

Il m'est particulièrement difficile de trouver les mots exacts pour vous remercier. Mon passage dans vos familles m'a été plus que bénéfique. Vos simplicités, vos humanismes et vos sensibilités aux problèmes des autres font de vous des familles exemplaires admirées et sollicitées par tous. Recevez ici toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

A mes Petits Tonton Balam : Mr Ibrahima , Mr Issoumaila , Mr Hamadoune, Mr Idrissa, Dr Saidou, Interne Allouseiny, Mr Ousmane, Mr Mamadou, Mr Malick et tous les restes : Je ne vous remercierai jamais assez, soyons toujours unis pour le bien être de nous tous.

Aux grand-frères cousins : Dr Guimogo Dolo et sa famille, Professeur Agrégé Amagana Dolo et sa famille, Mr Souleymane Karambé et sa famille. Il m'est particulièrement difficile de trouver les mots exacts pour vous remercier. Je vous remercie tous de m'avoir donné le courage de parcourir ce long chemin. Vos soutiens ont été sans faille. Je ne saurais jamais vous oublier. Ce travail est le fruit de vos soutiens.

Au cousin Dr Boubacar Maiga et sa famille : Nous avons sollicité de votre simplicité, sincérité et de l'amour du travail bien fait. Nous avons bénéficié de votre formation continue dans la réalisation de ce travail. Soyez en remercié. Nous vous souhaitons bonne suite dans votre carrière universitaire.

Aux Dr Mamadou DIAKITE, à Maître Mamoudou Bah : Nous avons apprécié vos disponibilités, vos simplicités, vos rigueurs et vos soucis du travail bien fait. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

A mes amis de France : Paul et Christiane Mollinari Roux, Collete et Jean Pierre Bovillon, Claudine cordier

Tous vous avez été pour nous comme un père ou une mère. Soyez assuré que vous êtes toujours gravé dans nos mémoires. Ce travail est le fruit de vos soutiens, soyez en remercié.

A Mr Alpha Seydou Yaro et famille, Mr Adama Dao et famille , Docteur Abdoulaye M Touré :

Nous avons bénéficié de votre formation au sein de l'unité « *Vector Parasite Interaction* » où nous avons été initié à la technique L'ELISA. Je vous remercie tous de m'avoir donné le courage de parcourir ce long chemin. Recevez ici toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

A mes cousins et informaticiens : Mr Ousmane Touré et famille, Mr Amadou Abathina, Mr Sidy Soumaré, Mr Amadou S Diallo, Mr Mady Diarra, Mme Soumaré Salimata Traoré, Mr Hamadou Coulibaly : Nous avons bénéficié de votre formation sans relâche. Ce travail est le fruit de vos efforts conjugués, soyez en remercié.

Aux Personnels du MRTC/ DEAP/ FMPOS

Plus particulièrement à mes maîtres et aînés :

Professeur Amadou Diallo, Professeur Yeya Tiémoko Touré, Professeur Ogobara Doumbo, Docteur Richard Sakai , Professeur Abdoulaye Dabo Professeur Cheick F. Traoré, Docteur Abdoulaye Djimdé, Docteur Seydou Doumbia , Monsieur Nafomon Sogoba, Mr Ibrahima Baber, Mme Oumou Niaré, Dr Daouda K. Minta, Docteur Moctar Diallo, Docteur Simon Koita, Docteur Alassane Dicko, Docteur kassoum Kayentao, Dr Boubacar Traoré, Dr Mouctar Diallo, Dr Amed Ouattara, Dr Mahamadou Sissoko, Dr Belco Poudiougou, Dr Aldiouma Guindo, Dr Mamadou dit Génie Coulibaly, Dr Issakia Sagara, Dr Moussa Sogoba, Dr Doumbo Safiatou Niaré, Dr Mamadou Tégouété, Dr Sy Mariam Traore, Dr Charle Arama, Dr Modibo Daou, Dr Ongoïba Aïssata Ongoïba, Dr Didier Doumtabe, Dr Aboubacar A. Oumar, Dr Abdoulaye Katilé, Dr Abdoulaye K. Koné, Dr Drissa Coulibaly, Dr Ando Guindo, Dr Karim Traoré, Dr Sory Diawara, Dr Touré Dinkorma Ouologuem, Dr Bakary Sidibé, Dr Dabo Salimata Konate, Dr Bakary Fofana, Dr Hama Maiga, Mr Demba Dembélé, Dr Alpha Adamou:

Merci pour vos enseignements et vos soutiens. Je vous remercie tous de m'avoir donné le courage de parcourir ce long chemin. Nous avons bénéficié de votre formation sans relâche. Ce travail est le fruit de vos efforts conjugués, soyez en remercié.

Aux Secrétaires, gestionnaires, chauffeurs et manœuvres du

MRTC/DEAP/FMPOS : Merci pour le service rendu.

A mes frères et sœurs du DEAP/MRTC/FMPOS :

Dr Etienne Guirou, Interne Golou Togo, Dr Reunion Saye, Dr Oumar Yattara, Dr Ousmane Guindo , Dr Nouhoum Guindo , Dr Houda Mohamed Abdoul-latif, Mlle Mouna Mohamed Abdoul-latif, Dr Amadou Niangaly, Dr Souleymane Dama, Mr Zoumana Isaac Traoré, Mlle Aminata Koné, Dr Modibo Coulibaly, Dr Saïbou Doumbia, Interne Amadou Guindo : Nous avons apprécié vos disponibilités, vos simplicités, vos respects sans relâche font de vous des frères et sœurs admiré(e)s de tous. Ce travail est le fruit de vos efforts conjugués, soyez en remercié.

A mes collègues internes du DEAP : Drissa Guindo, Drissa Konaté, Moussa Diakité, Abdoulaye Tapily, Jacob Dara, Paul Kamaté, Younous Koné, Abdramane Bathily, Boubacar Niaré, Hamidou Niangaly, Moussa Niangaly, Binta Barry, Dr Yeya Dicko, Moussa Djimdé, Abdramane Traoré, Abdoul Karim Sangaré : Soyez en remercié, pour la chaleur amicale et bon courage pour la réalisation de vos différentes thèses.

A mes collaborateurs : Dr Agnès Guindo, Dr Youssouf Tolo et Interne Victor Dara, Dr Ousmane Kanté : Je vous remercie, bon courage et bonne continuité.

A tous les enseignants qui m'ont encadré depuis la fondamentale jusqu'aux universités. Sans vous je n'allais pas aujourd'hui atteindre ce niveau d'étude. Merci à vous tous.

Aux populations de Mantéourou (Dogon, Peulh), Naye (Dogon, Peulh), Dinsogou, Anakédié et Binédama : Merci pour leur pleine participation et leur générosité (particulièrement les chefs des différents villages et les guides).

Aux Aide-Soignants de la case de santé de Mantéourou, Yanogo, Amaiguérè, Hawa, Feu Yatinguema (cuisinière), Amakinè et Dé Apo Doumbo. Votre contribution à la réalisation de ce travail a été inestimable. Trouvez ici l'expression de nos profonds respects.

Au service du PTFT (**Pavillon Tidianny Faganda Traoré**) à mes « **Tanti** » (**Infirmières**) et au service de **Gynécologie Obstétrique** de l'hôpital du Point-G (**aux sages femmes, « Tanti »**) : Soyez en remercié, pour toute l'hospitalité portée à mon égard durant nos formations. Ce travail est le votre.

A toutes les personnes dont les noms ne seraient pas mentionnés ici, merci pour tout.

Hommages aux membres du jury :

A notre maître et Président du jury

Professeur Ogobara K. DOUMBO

MD, Msc, DMT, PHD

- ❖ Professeur titulaire de Parasitologie et de Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
- ❖ Médecin chef du Département D'Épidémiologie des Affections Parasitaires,
- ❖ Directeur du Pôle D'Excellence de Recherche sur le Paludisme, Malaria Research and Training Center (MRTC).
- ❖ Membre de l'Académie Nationale de Médecine de France.

Cher Maître, c'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant au sien de votre département.

Vos qualités exceptionnelles de formateur, jointes à votre modestie font de vous un chercheur de référence. C'est un honneur pour nous d'être cité parmi vos élèves. Veuillez accepter, Cher Maître le témoignage de notre sincère remerciement et de notre indéfectible disponibilité.

A notre maître et juge

Docteur Daouda K. Minta

- ❖ Master of science,
- ❖ Maître Assistant en Infectiologie,
- ❖ Médecin Chef de Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de l'hôpital du point-G.

Cher Maître, c'est un grand plaisir que vous nous faites en acceptant de siéger à ce jury.

Votre compétence, votre rigueur scientifique et la clarté de vos cours d'infectiologie nous ont toujours émerveillés.

Recevez ici, cher maître notre reconnaissance et notre plus grand respect.

A notre Maître et juge

Dr Boubacar TRAORE

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

❖ Responsable de l'Unité Paludisme et Grossesse & Immuno-pathologie du MRTC.

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à ce jury malgré vos multiples occupations.

Homme de science et chercheur dévoué, votre discrétion et votre abord facile font de vous un maître exemplaire. Permettez nous de vous exprimer notre profonde gratitude et notre plus grand respect.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Amagana DOLO

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

Responsable de l'Unité d'Immunologie du MRTC.

Chef de D.E.R des Sciences Fondamentales à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Permettez-nous de vous remercier cher Maître de la confiance que vous nous avez faite en nous proposant ce travail. Notre vocabulaire n'est pas assez riche pour témoigner tous vos efforts consentis. Nous avons beaucoup admiré vos immenses qualités humaines, sociales et scientifiques tout au long de ce travail. Votre simplicité, votre disponibilité constante, votre rigueur, votre dynamisme font de vous un maître apprécié de tous.

Trouvez ici, cher maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible attachement.

ABREVIATION

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Anticorps

ADCI : Antibody Dependent Cellular Inhibiter

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

Al : Allié

AQ : Amodiaquine

AMA-1: Apical Membran Antigen1

Anti-AMA1-3D7: Anticorps souche Lot: 0942 WRAIR

Anti-AMA1-Fvo: Anticorps souche Lot: 0932 WRAIR

B cell: Cellule B

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CIDR : *Cysteine Rich Interdomain Region*

CSA : Chondroïtine sulfate A

DBL : *Duffy Binding-Like*

DEAP : Département épidémiologique des affections parasitaires

DC : Cellule dendritique

ELISA : Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

FDC : Cellule folliculaire dendritique

F.E : Faciès d'Epidémiologie

FMPOS : Faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie

GE : Goutte épaisse

GM-CSF : Facteur de stimulation des cellules granulocytes macrophages

G6PD: Glucose – 6-Phosphate Déshydrogénase

GLURP : Glutamine Rich Protein

H : Histidine

HLA classe II : Humain Lymphokine Antigénique classe II

HRP : Histidine riche en protéine

I.C : Intervalle de confiance

ICAM-1 : Intercellular adhesion molecule

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL- 4 : Interleukine-4

IL- 6 : Interleukine-6

IP: Indice Plasmodique

IS: Indice Splénique

INF- γ : interféron- γ

J₀ : Jour zero

Kg : kilogramme

Mg : Milligramme

MMM : Marginale métabolique des macrophages

MRTC : Malaria Research and Training Center

MSP 1 : Merozoite Surface Protein 1

MSP 2 : Merozoite Surface Protein 2

MSP1-3D7 : Anticorps souche Lot : 0984 WRAIR

MSP1-Fvo : Anticorps souche Lot : 0997 WRAIR

MZM : Zone marginale de macrophages

N : Nombre

NK : Naturel Killer

NKT CD1 : Naturel Killer T récepteur CD1

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR : Ordre Ratio

P : Probabilité

PALS : Tissu Lymphoïde Peri-arteriol Stromal

PCR : Polymerase Chain Reaction

P. falciparum : *Plasmodium falciparum*

PfEMP-1 : *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane protein-1

pH : Potentiel d'hydrogène

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

pRBC : Cellules des globules rouges parasités

RBC : Cellules des globules rouges

RBM: Roll Back Malaria

Red pub macrophage : Pulpe rouge macrophage

RESA : Ring erythrocyte surface antigen

SD : Standard Deviation

SST : Syndrome de la splénomégalie tropicale.

SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

T cell : Cellule T

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

UI : Unité Internationale

VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule-1

% : Pourcentage

SOMMAIRE		Pa ges
I	Introduction.....	1
	...	
II	Objectifs.....	4
	
III	Généralités.....	5
1	Cycle biologique du paludisme :	5
2	La physiopathologie du paludisme :	10
3	Splénomégalie :.....	13
4	Susceptibilités et résistance naturelle au paludisme :.....	16
5	Conception du clone polymorphisme du <i>P.</i> <i>falciparum</i> :.....	17
6	Conception du Polymorphisme du fragment <i>Fc γ</i> <i>récepteur</i>	18
IV	Méthodologie.....	19
	
1	Lieu d'étude	19
2	Périodes d'études.....	23
3	Types d'études.....	23
4	Echantillonnage :.....	23
	...	

5	Personnel et organisation du travail.....	24
6	Technique d'étude :.....	25
7	Technique de l'étude immunologique :.....	29
8	Les variables mesurées.....	30
9	Gestion et Analyses des données.....	31
10	Considérations Ethiques	31
V	Résultats	32
1	Indices Spléniques entre Peulh et Dogon de 1998 à 2005.....	32
2	Association entre la splénomégalie et l'infection par <i>Plasmodium</i> observée chez les Peulh et Dogon de 1998 à 2005.....	41
3	Splénomégalie et réponse immunitaire humorale antipalustre (Dogon, Peulh).....	44
4	Polymorphisme à <i>Plasmodium falciparum</i> et indices paludométriques....	46
5	Polymorphisme du fragment Fcγ récepteur et indices paludométriques..	46
VI	Discussion	48

...		
1	Sur le plan méthodologique	48
	
2	Indices spléniques	48
3	Association entre la splénomégalie et l'infection Plasmodiale	49
4	Aspect immunologique	49
VII	CONCLUSION	53
	
VIII	Recommandations	54
	
IX	Résumé	55
	
X	Références	57
	...	
XI	Annexes	66
	.	

1

Introduction

1- Introduction :

Le paludisme est une parasitose provoquée par un hématozoaire du genre *Plasmodium* et transmise par la piqûre infectante d'un moustique l'anophèle femelle.

Du latin, « *palus* » = « marais », le paludisme signifie « maladie des marécages ». Il est aussi désigné par le terme de « malaria » = « mauvais air ». Selon la classification internationale des maladies, le paludisme est la première cause de maladies humaines chez les protozoaires [40].

Endémie parasitaire, de nos jours il constitue un des problèmes majeurs de santé publique touchant surtout les pays intertropicaux. Quelques 3,2 milliards de personnes vivaient dans des régions à risque en fin 2004 [45]. On estime entre 300 à 660 millions le nombre de cas cliniques annuels enregistrés dont 90% dans les pays d'Afrique tropicale [54]. Sur les 2 millions de décès annuels, 90% sont en Afrique [43].

En Afrique, le paludisme est responsable de 25 à 40% de l'ensemble des consultations externes et de 20 à 50% de toutes les hospitalisations [42]. Les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes constituent les cibles les plus vulnérables. Ainsi, 15 % des anémies maternelles et 35% des naissances prématurées lui sont attribuables [44]. Chez les enfants, l'absentéisme scolaire causé par cette maladie est estimé à 2 % [44]. Son impact sur le développement socio-économique est enregistré à plusieurs niveaux, entre autre, une perte de croissance annuelle de 1,3% soit 12 milliards de dollars dans les pays d'endémie d'Afrique [25].

Au Mali le paludisme est endémique avec des variations saisonnières définissant 5 faciès épidémiologiques [17]. Dans ce pays, le paludisme est la première cause de morbidité (32,4%) et de mortalité (45,7%) chez les enfants de moins de 5 ans [48]. C'est une affection qui occupe la première place dans les étiologies des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson

(49,1%) en milieu pédiatrique à Bamako [23]. Elle est aussi la raison fondamentale d'absentéisme en milieu scolaire. Parmi les quatre espèces de parasites inféodées à l'homme, *Plasmodium falciparum* est de loin l'espèce la plus redoutable et la plus mortelle car elle est surtout à l'origine du neuropaludisme.

Les facteurs impliqués dans la susceptibilité au paludisme au sein des groupes ethniques font de nos jours l'objet d'un regain d'intérêt scientifique. Une étude effectuée en Gambie entre Peulh, Malinké et Wolof a démontré que la splénomégalie était plus fréquente chez les Peulh par rapport aux deux autres ethnies, et que cette splénomégalie était associée à une élévation de la concentration des Anticorps Antiplasmodiaux et à une hyperactivité du complexe (Ag-Ac) [21].

Au Nigeria une étude similaire avait démontré le syndrome de la splénomégalie tropicale (SST) chez les femmes Peulh. La caractéristique principale de ce syndrome était la splénomégalie associée à une acquisition d'immunité antipalustre, au taux élevé d'IgM et de complément dans le sérum [7].

Dans le même ordre d'idée, au Mali (Dolo et al, 2000, 2005) il a été rapporté qu'à Koro, les Peulh moins affectés par le paludisme avaient un indice splénique plus élevé que les Dogon. Pourtant ces deux groupes ethniques vivent en sympatrie dans la même zone écologique [16, 15].

Récemment (Hansen et al, 2003), ont démontré à partir du modèle murin que la splénomégalie était contrôlée par les "Natural killers T" [NKT CD1-restraint] CD1-restraint et que celles-ci augmenteraient la réponse humorale spécifique au paludisme [24].

La diversité génétique des infections à *P. falciparum* chez les Dogon et Peulh vivant en sympatrie est un facteur essentiel pour expliquer la différence de susceptibilité observé entre ces deux groupes ethniques [6]. Les travaux de Berczky (2006), indiquent une association entre la diversité génétique des infections à *P. falciparum* et la splénomégalie [51].

Les récepteurs Fc gamma sur les monocytes et les autres leucocytes sont des structures importantes dans la défense immunitaire contre les pathogènes. La liaison des anticorps au Fc récepteur entraînerait des fonctions biologiques diverses **[51]**. Le polymorphisme des récepteurs Fc gamma diffère selon les deux groupes ethniques et joueraient un rôle dans la splénomégalie **[51]**.

Suite aux études des auteurs pré cités, nous avons vu la nécessité d'entreprendre une étude ayant pour but de déterminer l'implication de la splénomégalie dans la différence de susceptibilité liée au paludisme au sein de deux groupes ethniques, Peulh et Dogon vivant en sympatrie dans une zone endémique palustre au Mali.

2

Objectifs

2- Objectifs :

2-1 -Objectif général :

Etudier les facteurs associés à la splénomégalie dans la différence de susceptibilité liée au paludisme entre deux groupes ethniques sympatriques en zone sahélienne au Mali.

2- 2 – Objectifs spécifiques :

- Déterminer les relations entre l'infection à *Plasmodium falciparum* et la splénomégalie.
- Déterminer l'association entre la splénomégalie et la réponse immunitaire humorale contre *Plasmodium falciparum*.
- Déterminer l'association entre la splénomégalie et le nombre de clones du *Plasmodium falciparum*.
- Déterminer d'éventuelles associations entre le nombre de clones du fragment fcy récepteur et la splénomégalie.

3

Généralités

3- Généralités :

3- 1. Cycle biologique du paludisme :

Le développement des parasites fait intervenir deux hôtes successifs [50, 32] :

- **L'homme**, hôte intermédiaire chez qui s'effectue la multiplication asexuée ou schizogonie.
- **L'anophèle**, hôte définitif chez qui se déroule la multiplication sexuée ou sporogonie.

Les différentes étapes du cycle parasitaire sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : Différentes étapes du cycle parasitaire chez le moustique et chez l'homme

Hôte	Moustique	Homme	
Stade	Sporogonie (sexué)	Schizogonie (asexué)	Gamétocytogénèse (amorce cycle sexué)
Organe/Tissu	Estomac Glandes salivaires	Foie Hématies	Hématies

3- 1- 1. Schizogonie :

Lors de son repas sanguin, l'anophèle vecteur injecte, avec sa salive des centaines voire des milliers de sporozoïtes. Après une brève phase sanguine, les sporozoïtes regagnent les hépatocytes ; et commencent leur cycle.

➤ **Phase Hépatique** : les sporozoïtes ayant pénétré dans les hépatocytes se transforment en trophozoïtes, éléments arrondis, uninucléés. Deux modalités évolutives sont alors possibles selon les espèces :

- **Schizogonie hépatique** : elle est appelée aussi schizogonie tissulaire ou exo érythrocytaire, le trophozoïte grossit et se transforme en schizonte hépatique ou corps bleu de 40 à 100 µm contenant des

milliers de noyaux. A maturité, le corps bleu s'éclate libérant ainsi des mérozoïtes dans le sang, lesquels des mérozoïtes pénètrent dans les hématies, pour inaugurer la phase érythrocytaire du cycle. La schizogonie hépatique dure 1 à 3 semaines.

- **Latence intra hépatique** : certains trophozoïtes restent à l'état latent dans les hépatocytes (hypnozoïtes) et sont à l'origine des accès de reviviscence schizogonique : *P. vivax* et *P. ovale*.
- **Phase Sanguine** : la phase sanguine comprend le cycle asexué érythrocytaire et l'amorce du cycle sexué ou sporogonie.
 - **Cycle Asexué Erythrocytaire** : encore appelé schizogonie érythrocytaire, ce cycle débute par la pénétration des mérozoïtes à l'intérieur des hématies. Dans l'hématie, le mérozoïte subit des transformations successives correspondant à différents stades de développement :
 - **Le trophozoïte** : Correspond au stade allant de la pénétration du mérozoïte dans le globule rouge jusqu'à la division du noyau. Le trophozoïte jeune est de forme annulaire et possède un cytoplasme mince ceinturant la vacuole nutritive qui refoule le noyau en périphérie. Le parasite mesure jusqu'à 1/3 du diamètre de l'hématie. Au fur et à mesure de son développement, il y a une augmentation de volume du cytoplasme sans division nucléaire. Le métabolisme du trophozoïte entraîne l'accumulation de granulations dans le cytoplasme de l'hématie et l'accumulation du pigment malarique (hémozoïne) dans la vacuole nutritive du parasite. Par développement et division nucléaire le trophozoïte se transforme en schizonte.
 - **Le schizonte** : ce stade est caractérisé par une division nucléaire non accompagnée de division cytoplasmique. Le cytoplasme est d'aspect irrégulier et la vacuole nutritive est difficilement observable. Au terme de cette division nucléaire, le schizonte mûr aboutit au corps en rosace.

- **La rosace** : représente le stade ultime du schizonte mature. C'est une cellule parasitaire multinucléée. La vacuole nutritive a disparu. Le pigment malarique (hémozoïne) est concentré au centre, les noyaux sont répartis en périphérie. Leur nombre et leur disposition sont variables selon l'espèce plasmodiale. Le merozoïte éclate libérant des mérozoïtes qui envahissent de nouvelles hématies, et débutent un nouveau cycle érythrocytaire. La lyse des hématies libérant les mérozoïtes est synchronisée des accès fébriles.

La durée de la schizogonie érythrocytaire varie de 48 à 72 heures selon l'espèce.

Amorce du Cycle Sporogonique :

Après plusieurs cycles schizogoniques, certains parasites se différencient en éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles et femelles qui poursuivront leur cycle chez l'anophèle.

Le gamétocyte est de forme arrondie ou ovalaire. Le noyau est souvent mal individualisé, l'hémozoïne est abondante. La coloration du cytoplasme varie selon le sexe du gamétocyte, bleu franc pour les femelles et lilas pour les mâles. L'absence de vacuole nutritive permet de différencier gamétocyte et trophozoïte âgé. La forme en "banane" du gamétocyte est caractéristique de l'espèce *Plasmodium falciparum*.

3- 1- 2 Sporogonie :

Le cycle sexué ou sporogonie se déroule chez les femelles des espèces vectrices d'anophèles. Lorsque qu'elles piquent un sujet infecté, elles absorbent les différentes formes du parasite. Seuls les gamétocytes échappent à la digestion et poursuivent leur cycle. Le gamétocyte femelle se transforme en macro gamète (n chromosome) alors que le gamétocyte mâle subit une exflagellation pour donner 8 microgamètes flagellés (n chromosome) de 20 µm, très mobiles. Les microgamètes (mâles) vont à la rencontre du macro gamète (femelle). Le fait que le parasite soit sous forme haploïde permet l'expression rapide, voire immédiate, d'un nouveau phénotype (généralisé par des mécanismes de " crossing over " méiotiques et

l'émergence rapide d'une nouvelle population mieux adaptée à son environnement) [47].

La fécondation aboutit à la formation d'un œuf mobile ($2n$ chromosomes) désigné ookinète, qui traverse la paroi de l'estomac du moustique et se transforme en oocyste. L'oocyste mûr éclate en libérant des sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires de l'anophèle. La durée du cycle sporogonique varie de 10 à 40 jours en fonction de la température et de l'espèce plasmodiale.

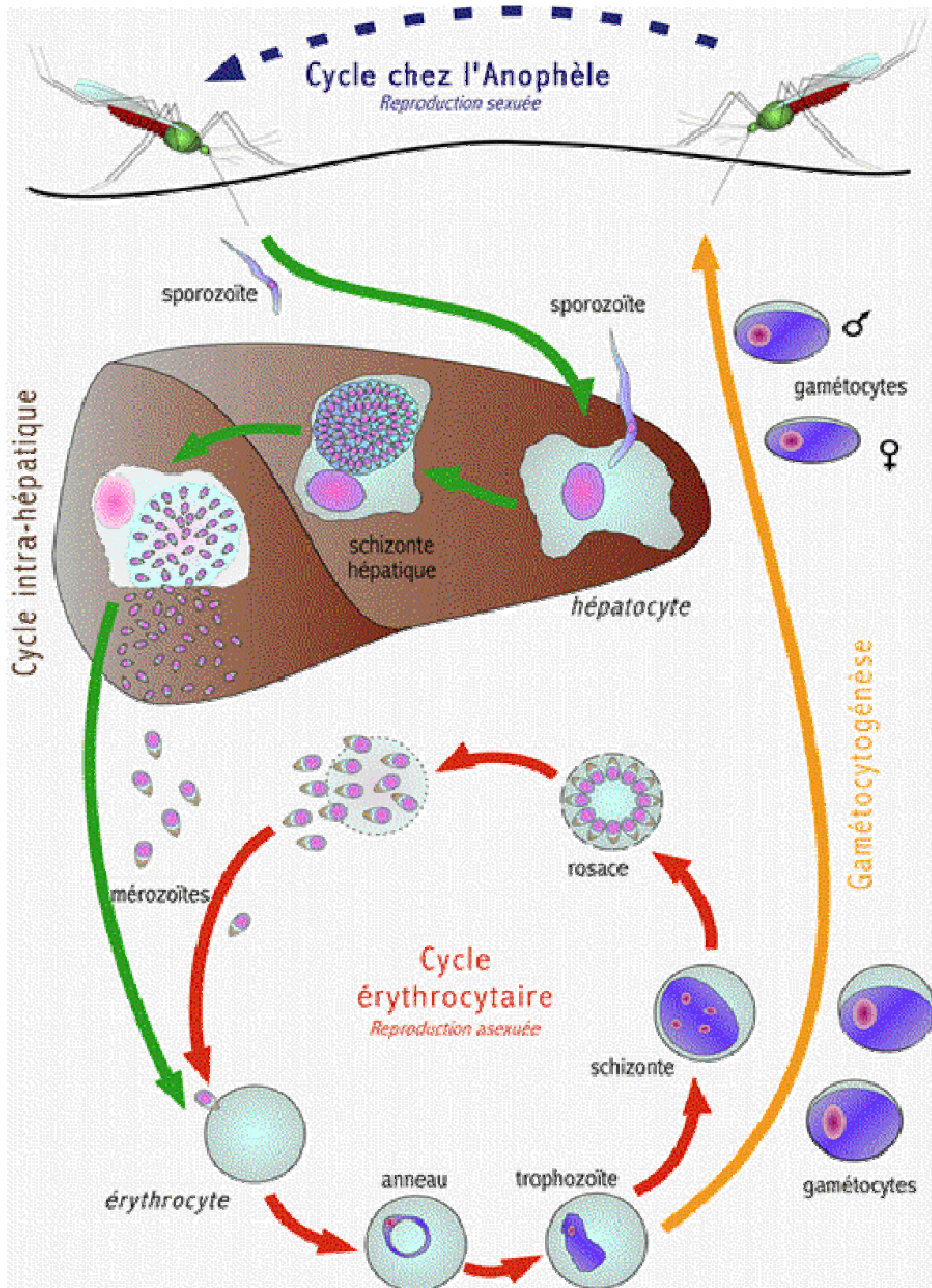


Figure 1 : Cycle de développement de *P. falciparum* chez l'Homme [47].

3- 2 La physiopathologie du paludisme :

La physiopathologie du paludisme demeure imparfaitement connue. Les manifestations de la maladie dépendent de plusieurs facteurs : liés les uns à l'hôte, (génétique, niveau d'immunité) les autres au parasite (espèce plasmodiale, résistance aux antipaludiques, variation antigénique et cyto-adhérence) [33, 41].

► Paludisme simple :

La fièvre, lors de l'accès simple survient au moment de la lyse des hématies qui libère les mérozoïtes, l'hémozoïne (pigment malarique), et d'autres antigènes parasitaires. Pendant longtemps on a cru que le pigment malarique se comportait comme un pyrogène stimulant les centres hypothalamiques thermorégulateurs. Actuellement, il apparaît que la fièvre n'est pas propre au parasite lui-même, mais à des cytokines libérées par les macrophages et les cellules endothéliales de l'hôte [3]. Toute une série de cytokines peuvent avoir un effet pyrogène, telles que l'IL-1, l'IL-6 et la lymphotoxine β ; mais c'est le TNF α dont le lien avec la fièvre a été le mieux établi. Ces cytokines se comportent comme des pyrogènes endogènes stimulant les centres thermorégulateurs hypothalamiques. La fièvre n'apparaît que lorsque la parasitémie atteint un seuil critique, variable d'un sujet à l'autre ; ce seuil est appelé seuil pyrogène. L'allure de la fièvre est variable. Au cours des accès de primo invasion, le cycle érythrocytaire est généralement non synchronisé ; la fièvre prend alors une allure continue ou irrégulière selon la parasitémie. Lorsque les cycles se synchronisent progressivement, la fièvre revêt alors son caractère à type de fièvre intermittent tierce ou quarte [3].

► PALUDISME GRAVE ET COMPLIQUÉ :

. NEUROPALUDISME :

Il s'observe chez le sujet non immunisé (jeunes enfants, expatriés provenant de zones non endémiques, adultes des régions hypo endémiques). *P. falciparum* est la seule espèce en cause. La schizogonie érythrocytaire de *P.*

falciparum se déroule depuis le stade de schizonte dans les capillaires viscéraux profonds, ceux du cerveau en particulier. L'accès pernicieux est dominé par l'atteinte neurologique, d'où l'appellation quasi-synonyme de neuropaludisme. Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer la pathogénie du neuropaludisme. Les théories actuelles attribuent un rôle central à la cyto-adhérence des hématies parasitées et leur séquestration dans les micro-capillaires endothéliaux ainsi qu'aux cytokines pro-inflammatoires [33, 3, 11] :

□ **La Cyto-adhérence :**

La cyto-adhérence des hématies parasitées repose sur deux facteurs :

- Le ligand : Au niveau du globule rouge la cytoadhérence se fait par l'intermédiaire de protubérances membranaires ou « knobs » au sein desquelles des adhésines plasmodiales spécifiques ont pu être caractérisées. Parmi celles-ci, la PfEMP1 (*P. falciparum erythrocyte membrane protein-1*) est la mieux connue. Cette protéine très variable dans sa structure, sa fonction et son expression est composée de la succession de différents domaines de type CIDR (*cysteine rich interdomain region*) ou de type DBL (*Duffy binding-like*) [14].
- Les récepteurs : Au niveau endothélial un certain nombre de récepteurs, parmi lesquels CD36 (*cluster of differentiation 36*), ICAM-1 (*inter cellular adhesion molecule 1*), E sélectine , thrombospondine, VCAM-1 (*vascular cell adhesing molecular-1*), PECAM-1 (*platelet-endothelial cell adhesion molecule-1*), CSA (*chondroïtin-4-sulfate*), C1, C2 ont été identifiés. Les combinaisons des domaines de PfEMP1 avec les récepteurs endothéliaux peuvent être diverses, chaque domaine se liant avec un récepteur différent mais spécifique d'un domaine [58].

□ **La Séquestration :**

La séquestration est une conséquence de la cyto-adhérence ; elle est caractéristique de l'infection par *P. falciparum* : les hématies parasitées par

les plasmodies en maturation (trophozoïtes âgés, schizontes, rosaces) sont séquestrées dans les veinules et les capillaires de certains viscères (cerveau, poumons, cœur, placenta).

Le métabolisme intense des plasmodies dans les viscères où siège la séquestration se fait aux dépens des cellules parenchymateuses qui sont ainsi privées d'oxygène (anoxie) et de glucose (hypoglycémie). Les substances produites par le métabolisme parasitaire (lactate, radicaux oxydants) exercent un effet toxique sur les cellules de l'hôte.

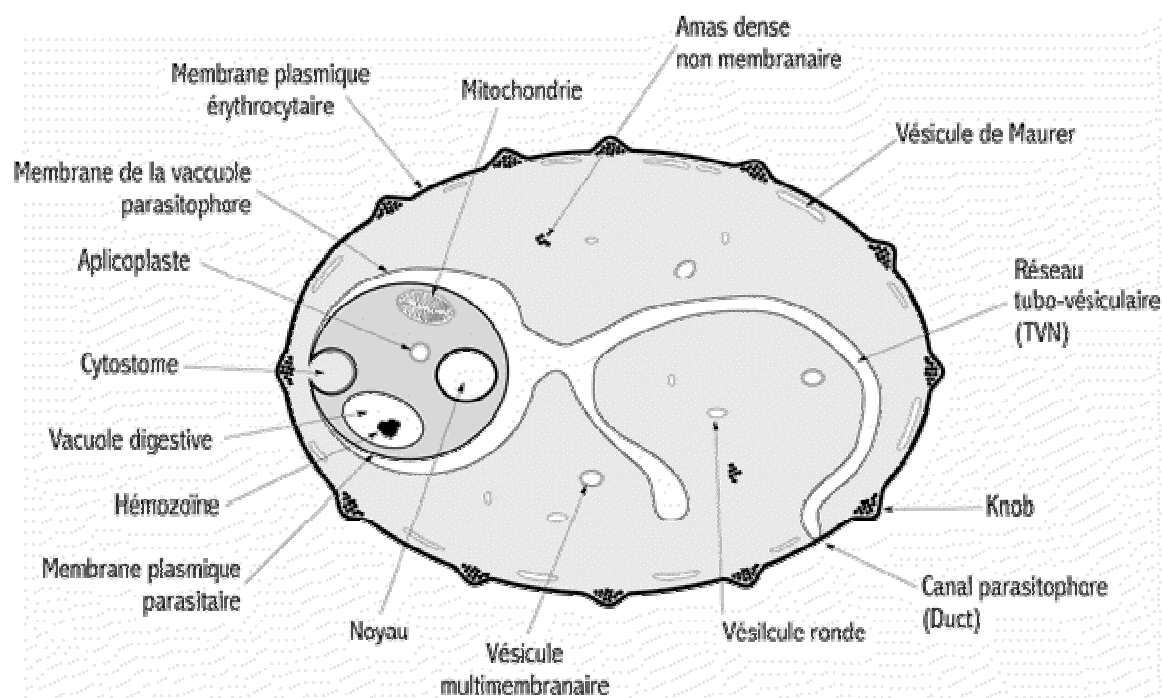


Figure 2: Représentation schématique de l'érythrocyte parasité [47].

□ **Les Cytokines :**

Les cytokines sont non seulement responsables de la fièvre mais aussi pourraient, lorsqu'elles sont produites en grande quantité, aggraver l'état du malade. Le $TNF\ \alpha$ (ou cachectine), secrété par les macrophages, peut provoquer plusieurs signes de complications du paludisme grave tels que le coma, l'hypoglycémie, l'acidose lactique, l'anémie et le syndrome de détresse respiratoire aiguë. En fait, la sécrétion de $TNF\ \alpha$ s'intègre dans une cascade d'autres cytokines qui interviennent dans la pathogénie du paludisme grave : interleukines 1, 2, 3, 10 ; interféron γ ; GM-CSF. [45].

3- 3. Splénomégalie :

3- 3- 1 Définition de la splénomégalie : une splénomégalie est une augmentation du volume de la rate reconnaissable par palpation du flanc gauche de l'abdomen. Chez le sujet normal, toute rate palpable est pathologique [26].

3- 3- 2 Anatomie de la rate : c'est un organe abdominal paravertébral gauche situé sous la coupole diaphragmatique gauche. La rate est un organe lymphoïde très vascularisé. Elle présente une grande richesse en macrophages fixes. Son drainage vasculaire s'effectue vers le système porte.

3- 3- 3 Fonction de la rate : elle joue un rôle immunitaire, de phagocytose, de particules étrangères, de globules rouges anormaux et de débris cellulaires. Elle assure la synthèse des anticorps, notamment de type IgM ; dans l'immunité cellulaire de type "Natural killers" (NK) [26].

Elle joue également un rôle de stockage des plaquettes (1/3 du pool plaquettaire), du Fer, du Facteur VIII [26].

La splénomégalie peut être d'origine parasitaire, bactérienne et virale, étiologies vasculaires et dysimmunitaires.

Dans le domaine parasitaire en milieux tropical, la splénomégalie est surtout marquée dans l'infection plasmodiale, suivi de *la leishmaniose viscérale, la trypanosomiase humaine africaine, la bilharziose et la toxoplasmose* [26].

3- 3- 4 La physiopathologie de la rate : en cas d'infection palustre elle se caractérise par les mécanismes suivants :

L'augmentation du volume de la rate notée dans l'infection palustre est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes petits et grands, cellules réticulaires, macrophages).

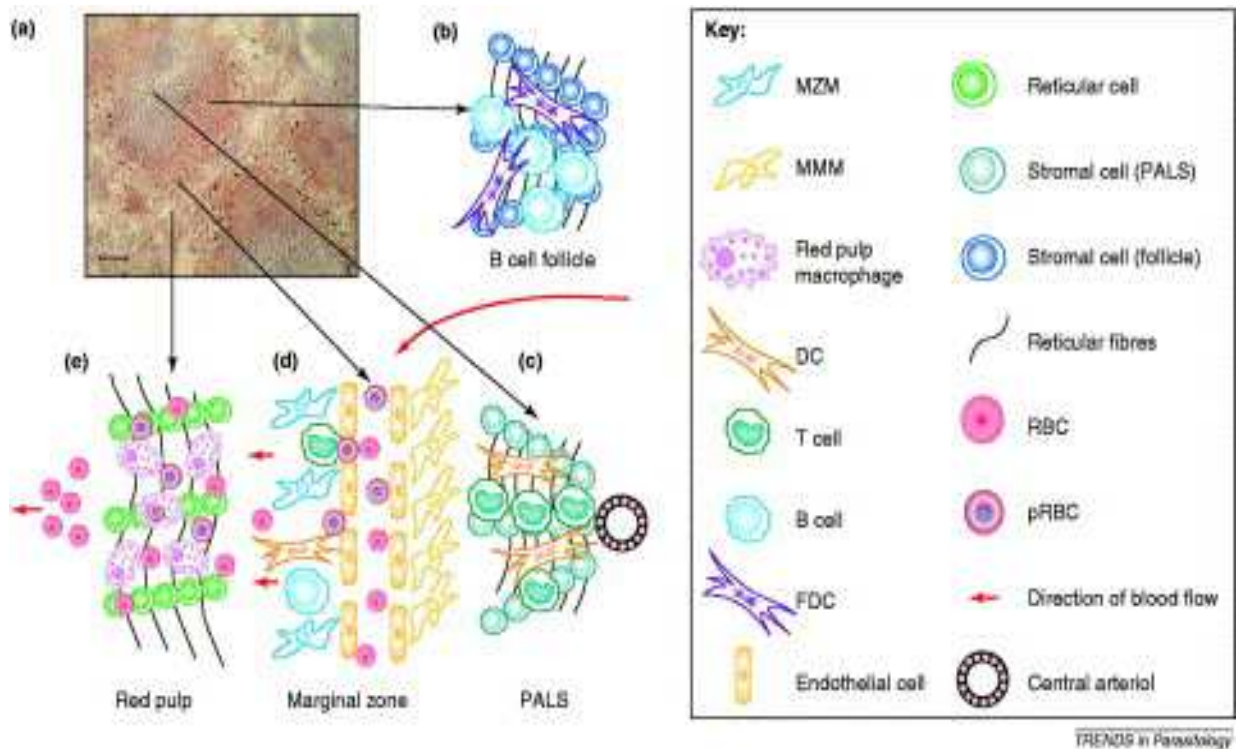


Figure 3 : Structure de la rate, expliquant son rôle dans l'infection palustre [10].

MZM=Zone marginale de macrophages, MMM=Marginale métabolique des macrophages, Red pulp macrophage = Pulpe rouge macrophage, DC= Cellule dendritique, T cell=Cellule T, B cell=Cellule B, FDC=Cellule folliculaire dendritique, Endothelial cell=Cellule endothéliale, Reticular cell=Cellule réticulaire, Stromal cell (PALS)=Tissu Lymphoïde Peri-arteriol (tissu conjonctif vascularisé contenant des ramifications nerveuses, charpente de l'organe). Stromal cell (follicle)= Cellule folliculaire du tissu conjonctif.

Reticular fibres= Fibres réticulaires, RBC=Cellules des globules rouges, pRBC= Cellules des globules rouges parasités, Direction of blood flow= Direction du flux sanguin, Central arterioli=Artériole centrale.

**Prédisposition Génétique au Paludisme
Principaux mécanismes immunitaires anti-Plasmodium**

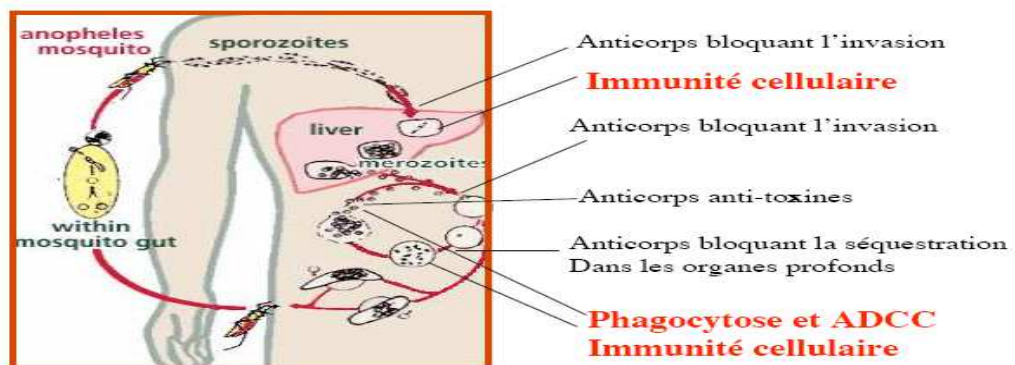


Figure 4 : Prédisposition Génétique au Paludisme [49].

L'érythrophagocytose est accélérée par deux phénomènes: activation des macrophages et fixation d'immunoglobulines sur la paroi des érythrocytes, infectés ou non. L'activité de phagocytose concerne aussi le pigment parasitaire et les débris cellulaires.

On observe une rate congestive, de consistance molle. Sa rupture est aisée à cause de la fragilité augmentée de la capsule. Sa couleur rouge foncée, parfois brune est due à l'accumulation du pigment repris par les phagocytes [27].

La splénomégalie constitue un signe qui accompagne le développement de la parasitémie. Il sert de base à un indice malariométrique :

l'indice splénique : c'est la fréquence des rates hypertrophiées dans une population. Il constitue une mesure de l'endémie palustre dans une zone donnée en fonction de l'âge (2 à 9 ans) [5]. Ainsi la classification de Kampala (1950) est basée sur l'indice splénique et celle de Yaoundé (1962) est basée sur l'indice plasmodique.

Tableau II : Relation entre l'indice Splénique et Indice Parasitaire en fonction du faciès épidémiologique.

I.P	F.E			
	Holo-endémique	Hyper-endémique	Méso-endémique	Hypo-endémique
Indice Splénique (Kampala 1950)	Toujours >75 % réduction des splénomégalias à partir de 10 ans	Toujours >50 % chez les enfants de 2 à 9 ans	11 % à >50 % chez les enfants de 2 à 9 ans	Moins de 10 % chez enfants de 2 à 9 ans
Indice Parasitaire (Yaoundé 1962)	Toujours >75 % chez les enfants de 6 mois à 11 ans. Diminution de la densité	Toujours >50 % chez les enfants de 2 à 9 ans	11 % à >50 % chez les enfants de 2 à 9 ans	Moins de 10 % chez enfants de 2 à 9 ans mais pouvant augmenter à

parasitaire de 2
ans à 9 ans, plus
lentement à
partir de 10 ans

certaines saisons
et lors des
épidémies.

FE= Faciès Épidémiologiques

IP= Indices Paludométriques

Cette classification introduit le phénomène de prémunition et permet ainsi de différencier les notions d'endémicité et d'épidémicité, conséquences d'une régulation liée à l'immunité [38]. Le syndrome de "splénomégalie hyperréactive palustre", est connu anciennement sous le nom de "splénomégalie tropicale". Cette "splénomégalie tropicale" est une maladie des immunocomplexes provoquée par une réaction démesurée de la rate. Elle est due à la stimulation prolongée des éléments réticulo-endothéliaux par des immuns complexes circulants. Il en résulte une splénomégalie chronique, un hypersplénisme avec chute des trois lignées sanguines (Erythropoïèse, Granulopoïèse et Megacaryocytopoïèse ou Thrombopoïèse) et production d'anticorps IgG et IgM en quantité élevée.

Dans le "paludisme viscéral évolutif", appelé aussi "paludisme subaigu de longue durée", la splénomégalie est souvent massive et accompagnée de signes cliniques liés à l'anémie (asthénie, pâleur des conjonctives) [27].

3- 3- 5 Rôle de la rate dans la protection contre le paludisme :

Le rôle crucial de la rate dans la protection contre l'infection palustre est l'élimination des globules rouges parasités.

Des études histologiques sur le modèle animal et sur l'homme ont démontré qu'elle est un important site d'interactions entre le parasite et le système de défense de l'hôte au cours des infections plasmodiales [33].

Les expériences sur les animaux de laboratoire ont démontré que la rate est un important site de phagocytose et de production d'anticorps au cours de l'infection plasmodiale [35].

3- 4. Susceptibilités et résistance naturelle au paludisme :

Différents types de résistance naturelle au paludisme ont été observés chez l'homme [2]. Cette résistance naturelle est liée à des facteurs érythrocytaires :

- Les sujets de la race noire sont habituellement, résistants à *P.vivax* ; d'après (Miller et al, 1978) [34]. Cette résistance leur est conférée par le caractère Duffy négatif. En effet, l'absence de l'antigène Duffy à la surface des érythrocytes est due à une mutation ponctuelle en position -46 du promoteur du gène Duffy [56].
- Ovalocytose : Les hématies atteintes d'ovalocytose ne laissent pas pénétrer *P. falciparum* [29].
- Hémoglobinopathies : Nous pouvons citer (hémoglobinoses S, hémoglobinoses C, thalassémie). Elles confèrent des prédispositions génétiques de protection contre le paludisme.
- Enzymopathie (déficit en G6PD) : Le déficit en G6PD agirait en diminuant le catabolisme du glucose et en abaissant le taux du glutathion érythrocytaire, il s'ensuit une augmentation de la teneur en oxygène du milieu ambiant et un défaut de nutrition du parasite [19,20].

L'infection plasmodiale entraîne une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigée contre les différents stades du cycle parasitaire [9]. Malgré l'importance et la diversité de cette réponse, les *Plasmodiums* disposent d'un large éventail de moyens d'échappement aux produits de la réponse immunitaire. L'immunité antipalustre est de ce fait une immunité incomplète dite de prémunition [56]. Il s'agit d'un état apparaissant chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre, soumis à des infections fréquentes, caractérisé par une faible parasitémie cliniquement latente ou associée à des manifestations cliniques minimales. . L'acquisition de la prémunition est lente (2 à 5 ans) mais elle est rapidement perdue (1 à 2 ans) lorsque l'on sort de la zone d'endémie [9].

3- 5. Conception du clone polymorphisme du *P. falciparum* :

Le polymorphisme parasitaire est un paramètre important dans la relation hôte/parasite. Il contribue indéniablement à la survenue des accès palustres et probablement à leur gravité. La charge parasitaire aussi bien que la diversité génétique des infections à *P. falciparum*, c'est à dire le nombre de clone polymorphique, peut refléter le statut immunitaire d'un individu. *P. falciparum* est un parasite très polymorphe. Les individus vivants dans des zones endémiques palustres sont sans interruption exposés à des différents variants antigéniques du parasite, avec une diversité génétique plus élevée [4]. Dans des zones fortement endémiques le nombre de clone polymorphique diminue avec l'âge, tandis que dans les zones de faible transmission l'immunité baisse avec le nombre de clone et n'est pas affecté par l'âge [30, 39]. Plusieurs études ont également rapporté que les individus porteurs sains de *P. falciparum* multiclonaux ont moins d'épisodes cliniques du paludisme [1, 6, 18, 53].

3- 6. Conception du Polymorphisme du fragment *Fc γ récepteur* (*FcγRIIA*) :

La réponse immune innée permettant l'élimination des parasites (*P. falciparum* etc), bactéries encapsulées (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*) passe par une sous-classe spécifique d'immunoglobulines, les IgG2a. L'opsonisation du parasite et/ou de la capsule bactérienne par cette immunoglobuline permet sa reconnaissance par le récepteur CD32 ou *FcγRIIA*, présent à la surface des polynucléaires et des macrophages. La liaison *FcγRIIA*-IgG2a- parasite et/ou bactérie active le phagocyte qui détruit le pathogène au sein d'un phagolysosome. Un polymorphisme de la partie codante de *FcγRIIa* est responsable de l'existence de deux récepteurs qui diffèrent par un seul acide aminé dans leur domaine extra-cellulaire. Deux isoformes *FcγRIIa*-R131 et *FcγRIIa*-H131, sont ainsi décrits en fonction de la présence d'une arginine (R) ou d'une histidine (H) en position 131 du récepteur [28].

Prédisposition Génétique au Paludisme

**Phagocytose et ADCI (Antibody-Dependent Cellular Inhibiter),
Mécanismes effecteurs Anti-stades sanguins.**

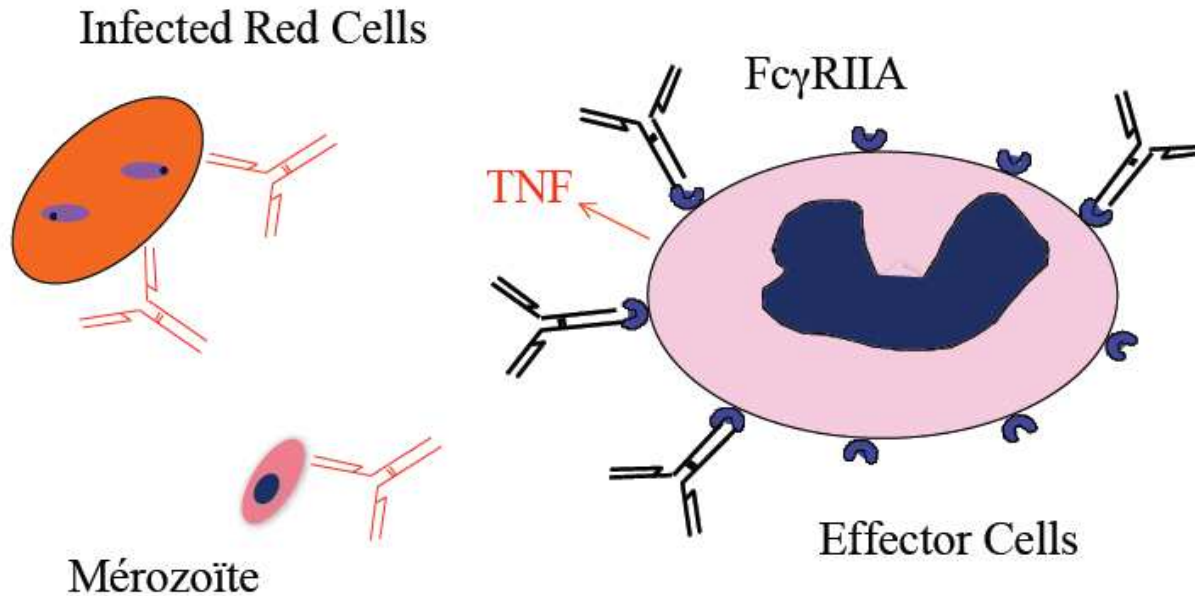


Figure 5 : Prédisposition Génétique au Paludisme [49].

Commentaire du schéma : La réponse immune innée permettant l'élimination le *P. falciparum* passe par une sous-classe spécifique d'immunoglobulines, les IgG2a. L'opsonisation du parasite par cette immunoglobuline, permet sa reconnaissance par le récepteur CD32 ou Fc γ RIIA, présent à la surface des polynucléaires et des macrophages. La liaison Fc γ RIIA-IgG2a- parasitaire active le phagocyte qui détruit le pathogène au sein d'un phagolysosome.

4

Méthodologie

4. Matériel et méthodes :

4. 1 Lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans les villages de Mantéourou (Peulh et Dogon) ; de Naye (Dogon, Peulh) ; Dinsogou ; Binédama et Anakédié dont le chef lieu d'arrondissement est Madougou, du cercle de Koro de la région de Mopti. Notre site est situé à 850 Km de Bamako.

L'arrondissement de Madougou est situé à 14°4 latitudes Nord et 3°5 longitudes Ouest. Mantéourou est situé à 14°3 latitudes Nord et 2°6 longitudes Ouest.

Naye est situé à 14° 3 latitudes Nord et 3°3 longitudes Ouest.

Binédama et Anakédié sont tous deux situés à 14°3 aussi latitude Nord et également 3°3 longitudes Ouest.

La distance entre ces différentes localités ne dépasse pas 7Km.

- Naye Dogon et Peulh sont distants de 300 mètres.
- Dinsogou qui dépend de Naye Dogon est situé à 1 Km à l'ouest de ce dernier ;
- Anakédié est un village Dogon situé à 2 Km environ de Dinsogou.
- Binédama est un village Peulh situé à 1 Km environ de Anakédié.
- Mantéourou est situé à 5 Km de Naye et environ 7 Km de Binédama et de Anakédié.
- Mantéourou Dogon et Peulh sont environ 500 mètres.

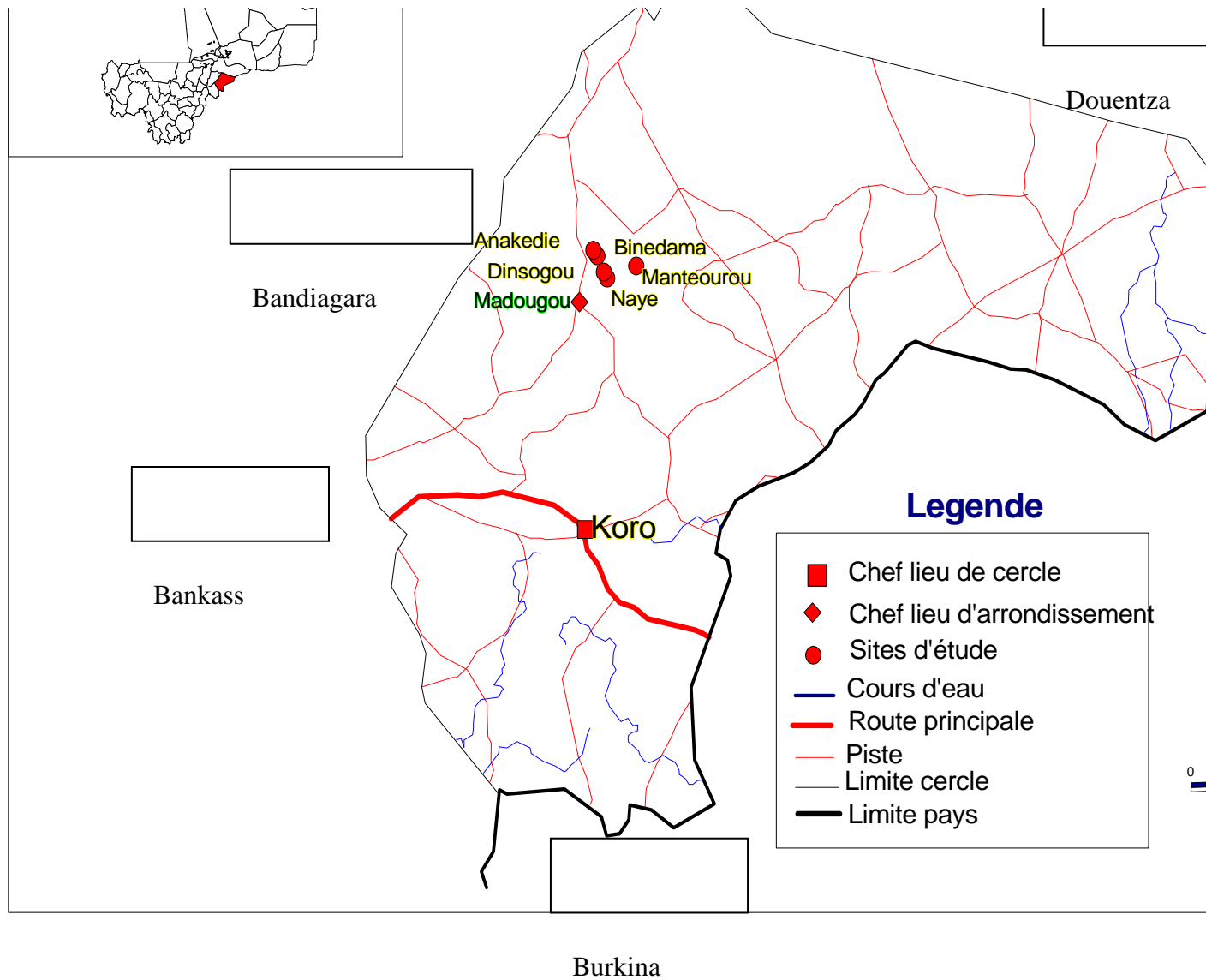


Fig. 6 : Lieu d'étude carte du cercle de Koro Source: unité GIS/GPS MRTC

4. 1. 1 Historique :

- Le village de **Mantéourou** a été fondé il y a 56 ans environ par un Dogon (Dumbo) venu des falaises, du village de Yougo et qui trouva ce site propice à l'agriculture.

Peu après, les **Peulh de Binédama** sont venus se joindre aux Dogon pour des raisons favorables à l'élevage.

- Le village de **Naye Peulh** a été fondé il y a environ deux siècles par des éleveurs Peulh (Barry) venus du village de Darafitiga, arrondissement de N'Gouma, cercle de Douentza, région de Mopti, à la recherche de pâturages.

Le site **Naye Dogon** a été fondé quelques années après Naye Peulh par des Dougnon venus aussi de la falaise, du village d'Iréli.

- Le village de **Dinsogou** est en fait une partie de Naye Dogon composé de Dogon de falaise de Koundou.

- **Binédama** est le plus ancien de tous ces villages ; il a été créé il y a environ trois siècles par des éleveurs Peulh venus eux aussi de l'arrondissement de N'Gouma, à la recherche de pâturages et fuyant les zones de razzias.

Les Peulh de Binédama, de Naye et de Mantéourou ont la même origine (Darafitiga, arrondissement de N'Gouma, cercle de Douentza).

- **Anakédié** a été créé il y a 76 ans environ par des Dogon (Dumbo) venus eux aussi des falaises, du village de Yougo. Ils étaient d'abord à Binédama ; comme ils n'avaient pas de terre à cultiver, les Peulh leurs ont cédé une partie de leurs terres afin qu'ils puissent y habiter et cultiver. D'où le nom de Anakédié qui veut dire en Dogon village d'accueil.

4- 1- 2 Relief :

Il est peu marqué. Il est constitué d'une vaste plaine sablonneuse avec quelques dunes par endroits.

4- 1- 3. Climat et végétation :

Le climat est de type sahélien. On distingue :

- Une saison sèche, qui s'étend d'octobre à juin où la transmission du paludisme est relativement faible.
- Une saison de pluie : de juillet à octobre où la transmission du paludisme est assez élevée.

La végétation est constituée d'un maigre tapis herbacé et de petits arbres rabougris. On y rencontre quelques arbres fruitiers notamment le jujubier (*Zizyphus mucronata*), le baobab (*Andasonia digitata*), le dattier (*Phoenix dactylifera*), le mimosa (*Acacia albida*).

4. 1. 4 Hydrographie :

Ces villages ne disposent pas de cours d'eau. Mais pendant la saison de pluies, nous observons quelques formations de mares qui sont alimentées par les eaux de ruissellement (constituant des gîtes larvaires). Ce phénomène est observé au niveau de chaque village.

4- 1- 5 Population :

Ces villages totalisent de plus 3.000 habitants (le recensement national de 1998) constitués essentiellement de Dogon, de Peulh et de Rimaïbé. Ces groupes ethniques vivent en sympatrie.

Coutumes locales :

- L'animisme est la religion prédominante dans les villages Dogon.
- L'islam est surtout pratiqué par les Peulh et les Rimaïbé.
- Le christianisme est peu représenté.

Habitats :

Nous avons observé trois types d'habitats. Ils sont caractérisés par :

- + Les maisons rectangulaires en banco : elles sont les plus nombreuses ;
- + Les greniers sont en banco de forme ronde ou cubique coiffé d'une toiture en chaume ;
- + Les cases rondes sont entièrement en paille.

4- 1- 6 Activités économiques :

La principale activité des Dogon est l'agriculture ; celle des Peulh est l'élevage ; les Rimaïbé pratiquent l'élevage et l'artisanat.

4- 1- 7 Infrastructures socio-sanitaires :

Pratiquement il n'y existe pas d'infrastructures socio-sanitaires. Seulement Mantéourou Dogon, dispose d'une case de santé tenue par deux aides-soignants et appuyée par le projet du DEAP/MRTC de recherche.

Pourquoi le choix de ce site ?

C'est une zone où Peulh, Dogon et Rimaïbé vivent en parfaite sympatrie. Le mariage inter-ethnique est inexistant.

4- 2 Période d'étude :

Les études ont été effectuées de juillet 1998 à septembre 2005.

4- 3 Type d'étude :

C'est une étude prospective avec suivi longitudinal de 3 mois (en saison de pluies) couplé à des passages transversaux (en saison sèche) (6).

4- 4 Echantillonnage :

Un recensement exhaustif de l'ensemble de la population des villages identifiés pour ces travaux a été effectué. Deux numéros ont été attribués à chaque individu : un numéro d'ordre et un numéro d'identification à 6 chiffres. Ce recensement a été rendu facile grâce à l'existence de carnets de famille.

L'échantillonnage était exhaustif au cours des enquêtes transversales ; l'étude longitudinale d'une durée de 3 mois a concerné toute la population résidente dans la localité d'étude ; tous les cas d'affections, les cas d'accès palustres simples et graves chez les enfants de 0 à 15 ans vivant dans la localité ont été enregistrés.

4- 5. Personnel et organisation du travail au cours des enquêtes transversales et longitudinales :

- le personnel d'étude était constitué par :
 - Un parasitologue, agrégé de parasitologie- Mycologie
 - Un médecin chercheur
 - Un interne en médecine
 - Un interne en pharmacie
 - Deux aides-soignants (et *guides locaux*)
 - Une matrone
 - Deux chauffeurs
 - Une cuisinière

- **Organisation du travail :**

- ✓ **Au cours des passages transversaux de 1998 à 2005**

le personnel était reparti comme suit :

- Au niveau du poste d'identification : tous les sujets ont été identifiés à ce niveau par les aides-soignants.
- Au poste clinique : le médecin chercheur et l'interne en médecine ont fait l'examen clinique complet des patients.
- Au niveau du poste de biologie : des examens biologiques étaient fait : la goutte épaisse, le taux d'hémoglobine (au cours des derniers passages).

- ✓ **Au cours des suivis longitudinaux de 1999 à 2005 :** la collecte des données a été effectuée par un médecin chercheur, deux internes : l'un en médecine et l'autre en pharmacie, aidés par deux aides-soignants et une matrone tous basés à Mantéourou. Le personnel était reparti en différents postes :

- Sur le poste d'identification : il était tenu par les aides-soignants et une matrone qui facilitaient la communication entre la population et l'équipe.

Ils identifiaient les malades, établissaient des fiches de liaison sur lesquelles étaient mentionnées le numéro d'étude, le nom et prénom du malade, le prénom du chef de famille, le prénom et nom de la mère.

- Poste clinique : Les cliniciens s'occupaient de l'examen clinique complet : l'accueil, l'interrogatoire, la prise de température et de poids. Ils effectuaient la palpation de la rate, cherchaient les autres pathologies.

- Au niveau du poste de biologie : l'interne en pharmacie confectionnait la goutte épaisse, les confettis sur papier buvard, le dosage du taux d'hémoglobine et la lecture de la goutte épaisse.

4- 6 Technique d'étude :

4- 6- 1 Etudes parasitologiques :

Le matériel :

- Coton hydrophile ;
- alcool 90° ;
- gants en polyvinyle ;
- lame porte objet ;
- vaccinostyle ;
- boîte de collection OMS ;
- solution colorant de giemsa à 3% ;
- comprimé tampon (buffer pH=7,2) ;
- eau distillée ;
- papier hygiénique ;
- râtelier ;
- bac de coloration ;
- marqueur indélébile ;
- microscope optique ;
- groupe électrogène ;
- huile d'immersion ;
- poubelle ;
- registre ou cahier ;
- scotch ;
- table, tabourets ;
- bic, crayon de papier (stylo).

La GE était effectuée pour le dépistage des cas de paludisme pendant les passages transversaux et le suivi longitudinal. Elle a permis de quantifier la charge parasitaire et de déterminer l'espèce plasmodiale.

Mode opératoire :

Un doigt d'une main (de préférence troisième ou quatrième doigt de la main gauche) était désinfecté avec un tampon d'éthanol 70°Celsius. A l'aide d'une lancette stérile, une ponction capillaire était faite. La première goutte de sang était essuyée par du coton sec ; la deuxième déposée au centre d'une lame porte-objet propre et portant le numéro d'ordre du sujet. A l'aide de l'angle d'une autre lame, nous procédions à la défibrination mécanique par un mouvement circulaire de façon à étaler le sang sur un cercle d'environ 1 cm de diamètre.

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

La coloration et l'acheminement des lames :

La technique de coloration au giemsa 3% à un seul temps (45 minutes) 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 pédicule de colorant était chassée avec l'eau tamponnée (pH=7,2). Les lames étaient ensuite rincées avec l'eau de robinet en imprimant au bac de légers mouvements de translation. Elles étaient enfin exposées sur le râtelier pour le séchage.

Les lames des passages transversaux étaient classées par ordre croissant dans des paquets de 50, scellées avec du scotch et étiquetées avant la lecture microscopique qui a eu lieu au D.E.A.P. Celles du suivi longitudinal ont été lues sur place et les résultats portés sur les fiches cliniques de suivi et le cahier de parasitologie.

4- 6- 2 Evaluation clinique et traitement :

Matériel clinique :

- Une balance (pèse-personne),
- Un appareil à tension (brassard + stéthoscope),
- Un thermomètre électronique,
- Un stock de médicaments essentiels,
- Un matériel de petite chirurgie,
- Un registre de consultation,
- Un registre de recensement de toute la population,
- Des fiches cliniques individuels,
- Un bureau de consultation : table, tabourets,
- Des écritoires : crayons, "bics",
- Des gants.

Prise de la température axillaire :

Elle était faite à l'aide d'un thermomètre électronique qu'on plaçait dans le creux axillaire ; elle était exprimée en degré celsius. Une température $\geq 37^{\circ}5$ était considérée comme fièvre. Elle est dite aigue lorsqu'elle évolue moins de 7 jours.

Prise de poids :

Elle était faite à l'aide d'une balance calibrée et contrôlée ; le poids était exprimé en kilogramme (kg).

❖ Palpation de la rate :

Elle s'effectuait chez un sujet debout et permettait de classer les splénomégalias en 5 stades selon la classification de Hackett [21] :

Rate 0 : rate normale non palpable même en inspiration profonde ;

Rate I : rate palpable sur la ligne mammelonnaire gauche en inspiration profonde.

Rate II : rate palpable sur la ligne mammelonnaire gauche mais ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.

Rate III : rate dépassant cette ligne sans atteindre l'ombilic.

Rate IV : rate dépassant l'ombilic sans franchir l'horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne.

Rate V : rate dépassant cette ligne.

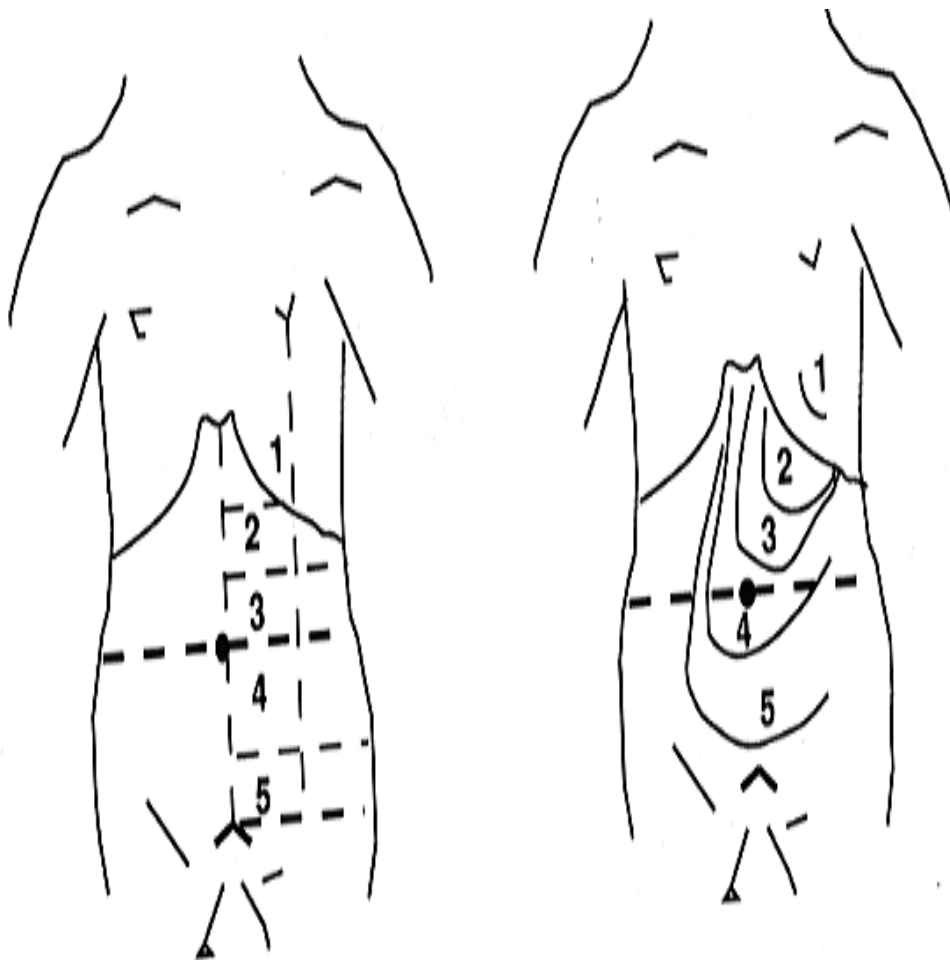


Figure 7 : Classification de la splénomégalie selon Hackett [22].

❖ **Traitement des accès palustres simples et graves :**

Les accès fébriles étaient systématiquement traités à la chloroquine jusqu'en 2003. Le changement thérapeutique selon la politique nationale (du PNLP) est l'association sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine (SP+AQ). Elle était administrée de la façon suivante : sulfadoxine-pyriméthamine (SP) 25 mg/kg de poids corporel de sulfadoxine et de 1,25 mg/kg de pyriméthamine dans une dose orale unique et de l'amodiaquine (Aq) 30 mg/kg de poids corporel dans trois doses quotidiennes divisées. Les sels de quinine ont été utilisés dans les seuls cas d'accès graves et compliqués à la posologie de 25 mg/kg repartis en trois doses à 8 heures d'intervalle pendant trois à cinq jours.

4. 7 Technique de l'étude immunologique :

La technique ELISA a été utilisée pour le dosage des anticorps.

4. 7. 1 La technique ELISA (*Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay*).

❖ **Principe**

C'est une technique immunoenzymatique qui permet le dosage des anticorps. La technique consiste à doser l'anticorps contenu dans le sérum du patient.

L'anticorps (sérum) à doser est ajouté dans le puits contenant l'antigène fixé (plaque sensibilisée). On rajoute le deuxième anticorps (conjugué) couplé à un marqueur enzymatique.

Le niveau des anticorps anti-AMA1 dans le sérum des volontaires est mesuré par la technique ELISA. Le dosage a été effectué pour les deux souches 3D7 et FVO [13].

4. 7. 2 Méthode de Biologie moléculaire :

La technique de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Amplification *in vitro* de l'ADN :

Il consiste à utiliser de courtes séquences d'ADN (oligonucléotides) comme amorces et une enzyme (*Taq polymerase*) pour répliquer en copies multiples une portion d'ADN dont les séquences aux extrémités 3'et 5'sont connues. Les deux nucléotides doivent avoir une séquence complémentaire des extrémités de chacun des deux brins d'ADN. La synthèse à partir des deux amorces a lieu simultanément et aboutit à la duplication de la séquence matrice initiale.

❖ Principe de l'étude des Polymorphismes génétiques :

Le principe suivant décrit l'amplification par PCR de l'ADN de *P. falciparum*. Il est basé sur l'amplification des locus antigéniques hautement polymorphiques (MSP1, MSP2 et GLURP (*Glutamine Rich Protein*)) en utilisant des amorces. La comparaison des tailles des produits de J_0 à partir des prélèvements d'un patient permet de faire la différence de recrudescence entre les deux groupes ethniques.

Le nombre de clones parasites chez un même hôte a été défini par le MSP2 de *P. falciparum* (par la PCR).

4. 8 Les variables mesurées

4. 8. 1 Variables socio-démographiques

Age, ethnique, sexe, résidence, statut matrimonial.

4. 8. 2 Variables cliniques

- La température axillaire
- La taille de la rate
- Le poids et le phénotype clinique du paludisme.

4. 8. 3 Variables parasitologiques

- Indice splénique
- Indice plasmodique

4. 8. 4 Variables immunologiques

- Taux d'anticorps anti-malariques totaux Fc gamma du MSP-2.
- Taux des anticorps anti-AMA-1 et anti-MSP-1.
- Les Taux de génotypes RR, RH, HH, Allele-R et Allele-H.

4- 9. Gestion et Analyses des données :

Les données étaient enregistrées sur des fiches d'enquête pré-établies.

Nous avons constitué une base des données (des passages transversaux et longitudinaux) récoltées de 1999 à 2005 au niveau de la salle bio-informatique du D.E.A.P. Les données récoltées ont été analysées sur les logiciels **SPSS** (11.0 *for Windows*) et **EpiInfo6** (version 6,04dfr avril 2001).

Le **test** de **khi²** et de probabilité exacte de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des variables qualitatives. L'odds ratio et le risque relatif ont permis de rechercher les facteurs de risque ou d'association.

Le T- test a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Le risque alpha (α) a été fixé à 5 %.

4- 10. Considérations Ethiques :

Le protocole de recherche a été examiné et validé par le comité d'éthique institutionnel de la F.M.P.O.S du Mali avant son exécution sur le terrain.

Tous les cas d'affections (paludisme et autres) étaient systématiquement pris en charge.

Les cas chirurgicaux étaient référés sur le centre socio-sanitaire du cercle de Koro ou sur le centre de santé d'arrondissement de sangha qui dispose aussi d'un plateau technique (Maiga, 2000) [31]. Les prélèvements étaient effectués avec le consentement éclairé des sujets concernés ou l'assentiment éclairé des parents lorsque le sujet n'est pas majeur.

5

Résultats

5. RESULTATS

5. 1 Indices Spléniques chez les Peulh et Dogon de 1998 à 2005.

☛ Etudes transversales

Tableau I : Répartition des indices spléniques selon les groupes ethniques durant les études transversales de 1998 à 2005.

Périodes	Dogon			Peulh			P
	Effectifs	Rate +	%	Effectifs	Rate +	%	
Juillet 1998	719	15	2,1	156	17	10,9	0,0001
Novembre 1998	815	212	26,0	68	29	42,6	0,003
Novembre 1999	701	227	32,4	158	70	44,3	0,487
Octobre 2000	1239	273	22,0	379	163	43,0	0,0001
Novembre 2001	1328	226	17,0	382	145	38,0	0,0001
Septembre 2005	584	117	20,0	145	60	41,4	0,0001

Durant les études transversales de 1998, 2000 2001 et 2005, les indices spléniques étaient statistiquement plus élevés chez les Peulh par rapport aux Dogon ($p < 0,05$). Nous n'avons pas observé de différence significative ($p > 0,05$) en 1999.

Tableau II : Répartition des indices spléniques selon les groupes ethniques et les tranches d'âge au cours de l'étude transversale de juillet 1998.

Classes Ages (ans)	Dogon			Peulh			p
	Effectifs	Rate +	%	Effectifs	Rate +	%	
2 - 5	212	8	3,8	48	8	16,7	0,003
6 - 9	115	6	5,2	28	5	17,9	0,040
10 - 15	74	0	0,0	14	3	21,4	0,003
≥16	318	1	0,3	66	13	2,0	0,315
Total	719	15	2,1	156	29	18,6	0,001

Dans les tranches d'âge ≤15 ans, la splénomégalie était statistiquement plus fréquente chez les Peulh que chez les Dogon ($p < 0,05$).

Tableau III : Répartition des indices spléniques selon les groupes ethniques et les tranches d'âges durant l'étude transversale de novembre 1998.

Classes Ages (ans)	Dogon			Peulh			p
	Effectifs	Rate +	%	Effectifs	Rate +	%	
2 - 5	259	109	42,1	17	10	58,8	0,167
6 - 9	123	54	43,9	12	10	83,3	0,009
10 - 15	80	17	21,3	5	5	100	0,001
≥16	332	27	8,1	33	3	9,1	0,730
Total	794	207	26,1	67	28	41,8	0,005

Dans les tranches d'âge de 6 à 9 ans et 10 -15 ans, la splénomégalie était plus fréquente chez les Peulh que chez les Dogon ($p < 0,05$).

Tableau IV : Répartition des indices splénique selon les groupes ethniques et selon les tranches d'âges durant le passage transversale de novembre 1999.

Classes Ages (ans)	Dogon			Peulh			p
	Effectifs	Rate+	%	Effectifs	Rate+	%	
2 - 5	214	113	52,8	45	19	42,2	0,178
6 - 9	134	76	56,7	24	10	41,7	0,152
10 -15	86	40	46,5	21	12	57,1	0,382
≥16	267	53	19,9	68	28	41,2	0,0001
Total	701	282	40,2	158	69	43,7	0,426

Dans la tranche d'âge de plus de 15 ans, la splénomégalie était statistiquement plus fréquente chez les Peulh que chez les Dogon ($p < 0,05$).

Tableau V : Répartition des indices spléniques selon les groupes ethniques et en fonction de l'âge durant le passage de novembre 2001.

Classes Ages (ans)	Dogon			Peulh			p
	Effectifs	Rate+	%	Effectifs	Rate+	%	
2 - 5	342	137	40,1	90	60	66,7	0,0001
6 - 9	187	82	43,9	45	40	88,9	0,0001
10 -15	169	25	14,8	61	34	55,7	0,0001
≥16	516	26	5,0	174	24	13,8	0,0001
Total	1214	270	22,2	370	158	42,7	0,001

L'indice splénique est apparu plus important chez les Peulh et cela dans toutes les classes d'âge ($p < 0,05$).

➤ **Etudes longitudinales**

Tableau VI : Répartition de l'indice splénique à J₀ par groupes ethniques et en fonction de l'année durant 1999, 2000, 2001.

Périodes	Dogon			Peulh			p
	Effectifs	Rate +	%	Effectifs	Rate +	%	
Novembre 1999	558	246	44,1	100	70	70,0	0,0001
Octobre 2000	447	165	36,9	75	47	62,7	0,0001
Novembre 2001	360	126	35,0	56	33	58,9	0,001

Durant les études longitudinales de 1999, 2000 et 2001, à l'inclusion les indices spléniques étaient statistiquement plus élevés chez les Peulh par rapport aux Dogon ($p < 0,05$).

Tableau VII : Répartition des indices spléniques selon les groupes ethniques et en fonction de l'âge durant l'année 1999.

Classes Ages (ans)	Dogon			Peulh			p
	Effectifs	Rate +	%	Effectifs	Rate +	%	
2 - 5	341	171	50,1	56	39	69,7	0,005
6 - 9	101	51	50,5	21	19	90,5	0,001
10 - 15	50	19	38,0	10	8	80,0	0,03
≥16	66	6	9,1	13	4	30,8	0,54
Total	558	247	44,3	100	70	70,0	0,001

Dans les classes d'âge de moins de 16 ans, nous avons observé une différence statistiquement significative des indices spléniques chez les Peulh que chez les Dogon ($p < 0,05$).

Tableau VIII : Répartition des indices spléniques selon les groupes ethniques et en fonction de l'âge durant l'année 2000.

Classes Ages (ans)	Dogon			Peulh			p
	Effectifs	Rate +	%	Effectifs	Rate +	%	
2 - 5	252	103	40,9	36	22	61,1	0,025
6 - 9	111	47	42,3	19	16	84,2	0,001
10 - 15	42	11	26,2	9	8	88,9	0,002
≥16	42	3	7,1	11	1	9,1	0,025
Total	447	164	36,7	75	47	62,7	0,001

Dans toutes les tranches d'âge, nous avons observé une différence statistiquement significative des indices spléniques chez les Peulh que chez les Dogon ($p < 0,05$).

Tableau IX : Répartition des indices spléniques selon les groupes ethniques et en fonction de l'âge durant l'année 2001.

Classes Ages (ans)	Dogon			Peulh			p
	Effectifs	Rate +	%	Effectifs	Rate +	%	
2 - 5	205	86	42,0	27	16	59,3	0,08
6 - 9	84	34	40,5	16	13	81,3	0,003
10-15	38	5	13,2	5	4	80,0	0,005
≥16	33	1	3,0	8	0	0,0	-
Total	360	126	35,0	56	33	58,9	0,001

Dans les tranches d'âge de 6 – 9 ans et 10 – 15 ans, les indices spléniques étaient statistiquement plus élevés chez les Peulh que chez les Dogon ($p < 0,005$).

5- 2. Association entre la splénomégalie et l'infection par *Plasmodium* observée chez les Peulh et Dogon de 1998 à 2005.

Tableau X : Association entre splénomégalie et l'infection par *Plasmodium* selon les groupes ethniques au passage de Juillet 1998.

Ethnies (n)	Splénomégalie	GE		OR 95 % [I.C]	p		
		(n)+	%			(n)-	%
Dogon (710)	Rate +	(6)	42,9	(8)	57,1	6,21 [1,85-20,39]	0,002
	Rate -	(75)	10,8	(621)	89,2		
Peulh (153)	Rate +	(5)	29,4	(12)	70,6	9,03 [2,01-40,90]	0,002
	Rate -	(6)	4,4	(130)	95,6		

n=nombre GE=Goutte épaisse IC= Intervalle de confiance

La splénomégalie était associée à l'infection plasmodiale aussi bien chez les Dogon (p=0,002) que chez les Peulh (p=0,002).

Tableau XI : Association entre splénomégalie et l'infection par *Plasmodium* selon les groupes ethniques au passage de novembre 1998.

Ethnies (n)	Splénomégalie	GE		OR 95 % [I.C]	p		
		(n)+	%			(n)-	%
Dogon (799)	Rate +	(142)	67,6	(68)	32,4	5,02 [3,53-7,15]	10 ⁻⁸
	Rate -	(173)	29,4	(416)	70,6		
Peulh (65)	Rate +	(9)	33,3	(18)	66,7	5,83 [1,22-31,49]	0,02
	Rate -	(3)	7,9	(35)	92,1		

n=nombre GE=Goutte épaisse IC= Intervalle de confiance

Chez toutes les deux ethnies (Dogon et Peulh), la splénomégalie était associée à l'infection plasmodiale ; respectivement (p=10⁻⁸ ; p=0,02).

Tableau XII : Association entre splénomégalie et l'infection plasmodiale selon les groupes ethniques au passage de novembre 1999.

Ethnies (n)	Splénomégalie	GE		OR 95 % [I.C]	p		
		(n)+	%			(n)-	%
Dogon (598)	Rate +	(102)	42,0	(141)	58,0	2,30 [1,59-3,32]	3.10 ⁻⁶
	Rate -	(85)	23,9	(270)	76,1		
Peulh (113)	Rate +	(9)	19,1	(38)	80,9	2,00 [0,61-6,59]	0,1
	Rate -	(7)	10,6	(59)	89,4		

n=nombre GE=Goutte épaisse IC= Intervalle de confiance

Pour le passage de novembre 1999, nous avons constaté que l'association de la splénomégalie et l'infection plasmodiale était significative chez les Dogon ($p=3.10^{-6}$) contrairement au groupe Peulh ($p=0,1$).

Tableau XIII : Association entre splénomégalie et l'infection par *Plasmodium* selon les groupes ethniques au passage d'octobre 2000.

Ethnies (n)	Splénomégalie	GE		OR 95 % [I.C]	p		
		(n)+	%			(n)-	%
Dogon (1162)	Rate +	(115)	43,9	(147)	56,1	3,91 [2,86-5,34]	10 ⁻⁸
	Rate -	(150)	16,7	(750)	83,3		
Peulh (351)	Rate +	(45)	29,4	(108)	70,6	4,44 [2,33-8,53]	4.10 ⁻⁷
	Rate -	(17)	8,6	(181)	91,4		

n=nombre GE=Goutte épaisse IC= Intervalle de confiance

L'association (splénomégalie et l'infection plasmodiale) était significative aussi bien chez les Dogon ($p=10^{-8}$) que chez les Peulh ($p=4.10^{-7}$).

Tableau XIV : Association entre splénomégalie et l'infection au *Plasmodium* selon les groupes ethniques au passage de novembre 2001.

Ethnies (n)	Splénomégalie	GE				OR 95 % [I.C]	p
		(n)+	%	(n)-	%		
Dogon (1245)	Rate +	(109)	50,7	(106)	49,3	5,31 [3,83-7,37]	10^{-8}
	Rate -	(167)	16,2	(863)	83,8		
Peulh (354)	Rate +	(37)	27,4	(98)	72,6	3,76 [1,99-7,12]	5.10^{-6}
	Rate -	(20)	9,1	(199)	90,9		

n=nombre GE=Goutte épaisse IC= Intervalle de confiance

L'association de la splénomégalie et l'infection plasmodiale était statistiquement significative aussi bien chez les Dogon ($p=10^{-8}$) que chez les Peulh ($p=5.10^{-6}$).

Tableau XV : Association entre splénomégalie et l'infection au *Plasmodium* selon les groupes ethniques au passage de septembre 2005.

Ethnies (n)	Splénomégalie	GE				OR 95 % [I.C]	p
		(n)+	%	(n)-	%		
Dogon (557)	Rate +	(51)	45,1	(62)	54,9	2,66 [1,69-4,18]	5.10^{-6}
	Rate -	(105)	23,6	(339)	76,4		
Peulh (134)	Rate +	(24)	43,6	(31)	56,4	4,79 [1,94-11,99]	0,0001
	Rate -	(11)	13,9	(68)	86,1		

n=nombre GE=Goutte épaisse IC= Intervalle de confiance

La splénomégalie était associée à l'infection au *Plasmodium* de façon significative aussi chez les Dogon ($p=5.10^{-6}$) que chez les Peulh ($p=0,0001$).

5. 3. Splénomégalie et réponse immunitaire humorale antipalustre (Dogon, Peulh).

Tableau XVI : Niveau d'anticorps anti-AMA1-Fvo de *P. falciparum* entre les deux groupes ethniques selon le portage de la splénomégalie.

Paramètres	Anticorps	Ethnies	Effectifs	Moyenne (UI)	Ecart-type	p
Rate +	AMA1-Fvo	Dogon	31	6,12	2,074	0,0001
		Peulh	16	7,98	1,114	
Rate -	AMA1-Fvo	Dogon	35	6,52	1,933	0,01
		Peulh	20	7,74	1,429	

UI : Unité Internationale

Les Peulh porteurs ou non de splénomégalie produisaient statistiquement plus d'anticorps anti AMA1-Fvo que les Dogon ; chez les porteurs et les non porteurs avec respectivement ($P=0,0001$; $p=0,01$).

Tableau XVII : Niveau d'anticorps anti- AMA1-3D7 de *P. falciparum* entre les groupes ethniques selon le portage de la splénomégalie.

Paramètres	Anticorps	Ethnies	Effectifs	Moyenne (UI)	Ecart-type	p
Rate +	AMA1-3D7	Dogon	31	6,32	1,861	0,004
		Peulh	16	7,91	1,257	
Rate -	AMA1-3D7	Dogon	35	6,59	2,084	0,13
		Peulh	20	7,43	1,761	

UI : Unité Internationale

Les Peulh porteurs de splénomégalie produisaient plus anticorps anti AMA1-3D7 que les Dogon ($P=0,004$).

Tableau XVIII : Niveau d'anticorps anti- MSP1-3D7 de *P. falciparum* entre les groupes ethniques selon le portage de la splénomégalie.

Paramètres	Anticorps	Ethnies	Effectifs	Moyenne (UI)	Ecart- type	p
Rate +	MSP1-3D7	Dogon	31	4,39	2,008	0,0001
		Peulh	16	6,94	1,177	
Rate -	MSP1-3D7	Dogon	35	4,79	1,484	0,0001
		Peulh	20	6,59	1,804	

UI : Unité Internationale

Les Peulh porteurs ou non de splénomégalie produisaient plus anticorps anti-MSP1-3D7 que les Dogon (P=0,0001).

Tableau XIX : Niveau d'anticorps anti- MSP1-Fvo de *P. falciparum* entre les groupes ethniques selon le portage de la splénomégalie.

Paramètres	Anticorps	Ethnies	Effectifs	Moyenne (UI)	Ecart-type	p
Rate +	MSP1-Fvo	Dogon	31	3,22	2,128	0,0001
		Peulh	16	6,90	2,008	
Rate -	MSP1-Fvo	Dogon	35	3,73	1,759	0,0001
		Peulh	20	6,57	2,385	

UI : Unité Internationale

Les Peulh porteurs ou non de splénomégalie produisaient plus anticorps anti- MSP1-Fvo que les Dogon (P=0,0001).

5- 4. Polymorphisme à *Plasmodium falciparum* et indices paludométriques :

Tableau XX : Relation entre polymorphisme de *Plasmodium falciparum* et indices paludométriques.

Paramètres	Dogon	Peulh	P
Indice splénique (%)	11,1	37,2	0,0001
Indice plasmodique (%)	58,0	43,1	0,008
Nombre de clones \pm SD	5,63 \pm 2.85	4,52 \pm 2,7	0,02
Effectifs	166	164	

Chez les Peulh le nombre de clones et l'indice plasmodique sont plus bas ($p=0,02$; $p=0,008$). L'indice splénique était plus élevé chez les Peulh ($p=0,0001$).

5- 5. Polymorphisme du fragment Fcy récepteur et indices paludométriques :

Tableau XXI : Fréquence de génotype et d'allèle de polymorphisme du fragment Fcy recpteur131H de MSP 2.

Ethnies	RR	HR	HH	p	R-allele	H-allele	p
Dogon	65 (41%)	71 (44%)	24 (15%)	0.0008	201 (63%)	119 (37%)	0.0001
Peulh	39 (24%)	78 (48%)	47 (29%)		156 (48%)	172 (52%)	

Chez les Peulh, les génotypes HH, RH étaient statistiquement plus fréquents alors que le génotype RR était moins fréquent comparés aux Dogon ($p=0,0008$).

Les Peulh possédaient un taux plus élevé d'allèle-H et plus faible d'allèle-R que les Dogon ($p=0,0001$).

Tableau XXII : Génotypes de Fcγ recpteur131H et indices paludométriques.

Paramètres	Dogon			Peulh		
	IP (%)	Nombre de clones	IS (%)	IP (%)	Nombre de clones	IS (%)
HH	61	3.8±4.0	7	42	1.6±2.4	30
HR	59	3.1±3.5	12	41	2.0±3.0	41
RR	56	3.5±3.4	13	51	2.4±3.0	38
p	0.9	0.7	0.7	0.5	0.5	0.5

IP= Indice Plasmodique IS=Indice Splénique

Chez les Peulh, les taux de clones et indice plasmodique étaient plus faibles mais le taux d'indice splénique était plus élevé que chez les Dogon.

6

Discussion

6- Discussion :

Le but de ce travail, était de déterminer l'implication de la splénomégalie dans la différence de susceptibilité au paludisme au sein de deux groupes ethniques (Peulh et Dogon) vivant en sympatrie dans une zone d'endémie palustre au Mali.

6. 1 Sur le plan méthodologique : le choix de la localité Mantéourou s'expliquait par le fait que les deux groupes ethniques y cohabitent en sympatrie.

Il n'y existe aucun brassage biologique entre eux et ils ont les mêmes habitudes alimentaires [31, 15]. Les facteurs socio-économiques et comportementaux étaient similaires dans les deux groupes ethniques (Dogon et Peulh). Des études antérieures ont démontré que les niveaux de transmission du paludisme étaient les mêmes dans les deux groupes ethniques [31, 15].

6. 2 Indices spléniques :

Au terme des études transversales des passages de juillet 1998 à septembre 2005 nous avons obtenu des résultats d'indices spléniques statistiquement significatifs plus élevés chez les Peulh que chez les Dogon ($p < 0,05$). La même tendance de différence était observée par Bryceson et *al* en 1976 au Nigeria, Modiano et *al* 1995 au Burkina-Faso avaient obtenu des résultats similaires chez des femmes Peulh et d'autres groupes ethniques [7, 37]. Mais en novembre 1999 aucune différence d'indice splénique n'a été observée entre les deux groupes ethniques ($p = 0,48$). Le fait que les peulh avaient l'indice splénique plus élevé pourrait contribuer à l'hypothèse de leurs moyens de protections contre l'infection palustre.

Les résultats de notre étude longitudinale, la tranche d'âge de 6 – 9 ans chez les Peulh avait plus de splénomégalie (90,5%) contre (50,5%) chez les Dogon. En 1999 nous avons observé les résultats similaires qu'en 2000 ($p = 0,001$) et

2001 ($p=0,001$). Cela pourrait s'expliquer par le fait que cet âge correspond au pic de l'immunité acquise.

6. 3 Association entre la splénomégalie et l'infection Plasmodiale :

Chez les Peulh : A l'exception du passage de novembre 1999 ; une association entre l'indice splénique et l'infection plasmodiale a été observée au cours des études transversales ($p<0,05$) de 1998, 2000, 2001 et 2005.

Chez les Dogon : Une association a été aussi observée entre l'indice splénique et l'infection plasmodiale au cours des études transversales ($p<0,05$).

Cette association significative nous permet d'évoquer que la splénomégalie observée est bien d'origine palustre.

L'indice plasmodique était statistiquement plus bas chez les Peulh que chez les Dogon en 1999, 2000, 2001 ($p<0,05$). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Maiga en 2000 [31], Coulibaly en 2004 [13] dans la même localité et Modiano et *al* en 1995 au Burkina-Faso [36].

La relation établie entre l'indice splénique et l'indice plasmodique a montré que ces deux paramètres varient de façon inversement proportionnelle (plus l'indice splénique est élevé plus l'indice plasmodique est bas et *vice versa*). Ce phénomène pourrait contribuer dans la protection des Peulh contre l'infection palustre comme cela a été suggéré par Bryceson et *al.* en 1976 au Nigeria [8] ; Greenwood et *al.* en 1987 en Gambie [21] ; et Oomen et *al.* en 1979 au Nigeria [46].

6. 4 Aspect immunologique :

Au fin d'étude immunologique, nous avons utilisé la technique ELISA décrite par Dolo et *al.*, 1998 à 2004 (Maiga, 2000 ; Coulibaly, 2004) [31, 13]. Elle a permis le dosage des anticorps anti-AMA-1 et anti-MSP-1. Nous avons utilisé les mêmes standards qui ont servi pour le dosage des anticorps anti-AMA-1 et anti-MSP-1 avant et après la vaccination contre le paludisme à

Donéguebougou (Coulibaly, 2004) **[13]**. Ces taux d'anticorps anti-AMA-1 et anti-MSP-1 nous ont permis d'établir une relation entre la splénomégalie et la réponse humorale.

L'implication de la splénomégalie dans l'émergence de la réponse humorale contre des antigènes malariques spécifiques tels observé chez certains candidats vaccins (l'AMA-1 et la MSP-1) au sein de ces groupes ethniques permettra d'estimer non seulement la distribution avant vaccination de ces antigènes dans les deux groupes ethniques mais aussi de pouvoir discuter de leur effet potentiel éventuel après la vaccination.

Nos résultats montrent que tous les sujets de l'étude produisaient des anticorps anti-AMA-1 et anti-MSP-1. Cela démontre que leurs antigènes existent chez des sujets vivants en zone d'endémie palustre sans un apport exogène (immunisation préalable avec un candidat vaccin). La réponse immunitaire humorale contre les épitopes de *P. falciparum* était significativement différente au sein des groupes ethniques (Peulh et Dogon) vivant en sympatrie dans le cercle de Koro au Mali ($p < 0,0001$).

Nos résultats montrent que les sujets Peulh, ayant ou sans splénomégalie produisaient statistiquement plus d'anticorps anti-AMA-1 et anti-MSP-1 que les sujets Dogon ayant ou sans splénomégalie respectivement avec ($p < 0,004$; $p < 0,0001$). Nos résultats étaient conformes à ceux obtenus par Bereczky et *al*, en 2006 dans la même localité **[51]**.

Le fait que les Peulh aient un indice splénique plus élevé aurait un impact sur la production des anticorps. Puisque la rate étant un important site de production des anticorps et de stockage des cellules (B mémoire et autres cellules de défense). Cela édifie d'avantage d'éventuelle association entre la splénomégalie et la réponse immunitaire. La forte réponse humorale des Peulh pourrait s'expliquer probablement par le fait du stockage important de cellules B mémoire et autres cellules de défense au niveau de la pulpe blanche splénique.

Selon Sjoberg et al (1992), d'autres facteurs peuvent être impliqués dans la différence de susceptibilité au paludisme [52]. Ces facteurs agissent au niveau de la fonction des cellules B, pour l'apprêtement de l'antigène (Corrandin et al ; 1990) [12]. Et au niveau de l'expression spécifique de certains facteurs comme IL-4 (Interleukine-4) qui est un important modulateur de la différenciation des cellules T helper au Th2 ou Th-like qui module la réponse humorale et assiste la production d'anticorps (Mosmann et al 1989) [37]. Troye-Blomberg et al ; (1990) ont démontré que l'augmentation de la production de l'IL-4 par les cellules humaines était associée à une élévation du taux des anticorps anti-malariques [57]. Dans le même ordre d'idée, Song et al ; (1996) ont démontré qu'il existait diverses formes alléliques au niveau du gène du promoteur de l'IL-4 et qui se traduit par des activités transcriptionnelles différentes dans les cellules T IL-4 positives [55].

L'hétérogénéité humaine dans la réponse humorale par rapport à la splénomégalie dans la différence de susceptibilité à l'infection palustre comme observée dans notre site d'étude incite à évaluer plusieurs facteurs. Nous orienterons d'avantage le rôle protecteur de la rate par rapport à la réponse immune de certains antigènes spécifiques du *Plasmodium* et à une estimation de la transmission du paludisme basée sur la sérologie. De plus l'analyse, du rôle de la splénomégalie et des facteurs immunogénétiques impliqués dans la forte réponse immunologique des Peulh permettra d'améliorer notre compréhension sur la relation hôte-parasite et l'influence de l'approche actuelle de la recherche du meilleur vaccin contre le paludisme.

Le fait que les Peulh possédaient un taux plus élevé d'allele-H et plus faible d'allele-R que les Dogon ($p < 0,0001$), pourrait expliquer d'avantage l'idée d'implication d'un facteur immunogénétique. Nous observons aussi dans notre résultat que les Peulh ayant la splénomégalie possédaient un taux de clones polymorphiques plus faible que les Dogon ayant la splénomégalie. Nos résultats étaient conformes à ceux de Berczky et al. en 2006 [51].

Au total, nous avons observé chez les Peulh, que plus l'allele-H est fréquent, plus l'indice splénique est élevé, plus le taux de clones polymorphiques est bas, plus l'indice plasmodique est bas, plus la susceptibilité au *P. falciparum* est faible comparés aux Dogon.



Conclusion

7- Conclusion

Au terme de cette étude nous avons observé que :

- Chez les Peulh : les indices spléniques étaient plus élevés ; par contre les indices plasmodiques et le taux de clones polymorphiques étaient plus faibles.
- Chez les Dogon : Les indices spléniques étaient moins fréquents alors que les indices plasmodiques et les clones polymorphiques étaient plus élevés.

Les taux d'allèle H étaient plus élevés chez les Peulh que chez les Dogon, contrairement aux taux d'allèle R.

Dans tous les deux groupes ethniques, nous avons observé une bonne association entre la splénomégalie et l'infection plasmodiale.

Nous avons observé chez les Peulh une bonne association entre la splénomégalie et la réponse immune.

8

Récommandations

8- Recommandations :

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

1. Poursuivre l'investigation de la splénomégalie et autres facteurs immunogénétiques qui pourraient être impliqués dans la différence de susceptibilité au paludisme entre les Dogon et les Peulh.
2. Confirmer ces résultats dans d'autres sites où les deux groupes ethniques vivent en sympatrie.

9

Resumé

Nom: **TAPILY**

Prénom: **Amadou**

Nationalité: Malienne

Date de soutenance: le , , 2008

Ville de soutenance: Bamako

Titre: **Splénomégalie et Paludisme au sein de deux groupes ethniques Dogon et Peulh vivant en sympatrie en zone sahélienne du MALI (Dogon et Peulh).**

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de médecine de Pharmacie et d'odonto-stomatologie.

Secteur d'intérêt : Parasitologie, Epidémiologie, Immunologie.

Origine de la thèse : Mali

Résumé :

L'objectif était de déterminer l'implication de la splénomégalie dans la différence de susceptibilité au paludisme entre deux groupes ethniques (Dogon, Peulh) vivant en sympatrie.

Nous avons effectué une étude prospective de Juillet 1998 à septembre 2005 dans le cercle de Koro (Mali).

Il ressort de ces travaux les observations suivantes :

L'indice splénique et la moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-AMA1 et des taux anti-MSP1 étaient significativement plus élevés chez les Peulh que chez les Dogon. L'indice plasmodique et le nombre de clones polymorphiques étaient plus faibles chez les Peulh que chez les Dogon.

Les moyennes géométriques des taux d'anticorps anti-AMA1 et anti-MSP1 étaient plus élevée chez les Peulh ayant la splénomégalie. L'indice splénique variait significativement selon les groupes d'âge chez les Peulh que chez les Dogon.

Il existerait d'autres facteurs responsables de la différence de splénomégalie observée entre les Peulh et les Dogon.

Mots clé : AMA1, Ethnies, Fragment Fcy, MSP1, Paludisme et Splénomégalie.

Surmane: **Amadou**

Name: **TAPILY**

Nationality: Malian

Defense date : 2008

Town of defense: Bamako

Place of storage: Library of the faculty of Medecine, Pharmacy and Odonto-Stomatology.

Interest area: Parasitology, Epidemiology, Immunology.

Thesis origine: Mali

Title: Spleen enlargement and malaria in two sympatric ethnic groups in a sahelian area in Mali (Dogon and Fulani).

Summary

The aim of the study was to determine the role of spleen enlargement in difference of malaria susceptibility observed between two sympatric ethnic groups: Dogon and Fulani. We carried out a prospective study from July 1998 to September 2005 in the District of Koro (Mali).

The results of the study indicate the following observations: the spleen enlargement rate and the geometric mean of anti-AMA1 and anti-MSP1 antibodies were significantly higher in the Fulani than in the Dogon. The parasite carriage rate and the numbers of polymorphic parasites clones were lower in the Fulani than in the Dogon. The geometric mean of anti-AMA1 antibodies level was higher in Fulani with spleen enlargement. The spleen enlargement rate varied significantly according to the age groups both in Fulani and in the Dogon groups.

We conclude that other immunogenetic factors could be responsible of the differences observed in spleen enlargement between the Fulani and the Dogon.

Key words: Malaria, Spleen enlargement, Ethnic groups, AMA1, MSP1, Fragment Fcγ.

10

Références

Bibliographies

10. Bibliographie

1- Al-Yaman, F., Genton, B., Reeder, J.C., Anders, R.F., Smith, T., Alpers, M.P. Reduced risk of clinical malaria in children infected with multiple clones of *Plasmodium falciparum* in a highly endemic area: a prospective community study. *Trans. R Soc Trop Med Hyg* 1997; **91**:602-605.

2- Ambroise Thomas P.

Physiopathologie, réceptivité, résistance innée Danis M., Mouchet J. *Paludisme, Paris, Ellipses / Aupelf* 1991; **pp 61- 5.**

3- Angulo I. and Fresno M.

Cytokines in the pathogenesis of and protection against malaria
Clin Diag Lab Immunol ; 2002; **9(6)** :1145-52.

4- Babiker, H.A., Lines, J., Hill, W.G., Waliker, D.

Population structure of *Plasmodium falciparum* in villages with different malaria endemicity in East Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**56**:141-147.

5- Baudon D, Mouchet J, Carnevale P, Guiguemde T.R.

Evaluation de l'endémie palustre In DANIS M., MOUCHETJ. *Paludisme, Paris, Ellipses /Aupelf* 1991; *pp* : 181- 97.

6- Berczky, S., Montgomery, S.M., Troye-Blomberg, M., Rooth, I., Shaw, M.A., Farnert, A.

Elevated anti-malarial IgE in asymptomatic individuals is associated with reduced risk for subsequent clinical malaria. *Int J Parasitol.* 2004;**34**:935 – 942.

7- Bryceson Ad, Fleming Af, Edington Gm.

Splenomegaly in Northern Nigeria. *Acta trop.* 1987;**33(3)** :185-214.

8- Bryceson Ad, Fleming Af, Edington Gm.

Splenomegaly in Northern Nigeria. *Acta Trop* 1976;**33** :424-426.

9- Camus D.

La réponse immune de l'hôte et l'adaptation du parasite Danis M. Mouchet
J. Paludisme , Paris, Ellipses / Aupelf 1991;**pp 66-71**.

10- Christian R. Engwerda, Lynette Beattie and Fiona H. Amante

The importance of the spleen in malaria

Immunology and Infection Laboratory and Molecular Immunology Laboratory
; and the Australian Centre for International and Tropical Health and
Nutrition, Queensland Institute of Medical Research, 300 Herston Road,
Herston, Queensland 4006, *Australia February 2005*; Vol. 21, **No. 2**.

11- Clark I. A., Alleva L. M., Mills A. C. and Cowden W. B.

Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions *Clin. Microbiol. Rev* ;
2004;**17: (3)** 509-39.

12- Corrandin G.

Antigen processing and presentation. *Immunol Lett* 1990;**25**: 11-
13.

13- Coulibaly M. Réponse humorale anti-AMA-1 et anti-MSP-1 de deux
groupes ethniques vivant en sympatrie dans la région de Mopti au Mali.
These de Pharm Bamako 2004;**N° 66** : 24.

14- D.I. Baruch, J.A. Gormely, C. Ma, R.J. Howard and B.L. Pasloske.

Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 as a parasitized
erythrocyte receptor for adherence to CD36, thrombospondin, and
intracellular adhesion molecule 1, *Proc Natl Acad Sci USA* **93** :1996 ; pp.
3497-3502.

15- Dolo A, Modiane D. et al.

Differences in susceptibility to malaria between two sympatric ethnic groups in Mali, west Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**72**.

16- Dolo A, Modiane D, Guindo H, Dolo G, Maiga B, Coulibaly D, Touré Y, Coluzzi M, Doumbo O.

Interethnic comparisons of malaria susceptibility in Mali *Parasitologia* 42 (Suppl. 1), 2000; **131**.

17- Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali, étude de la chloroquino-résistance, essai de stratégie de contrôle basé sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles. *Thèse de Doctorat des sciences biologiques (Parasitologie, pathologie, Ecologie) Montpellier* 1992.

18- Farnert, A., Rooth, I., Svensson, A., Snounou, G., Bjorkman, A.

Complexity of *Plasmodium falciparum* infections is consistent over time and protects against clinical disease in Tanzanian children. *J Infect Dis.* 1999; **179**:989 - 995.

19- Friedman Mj.

Ultra structure damage to the malaria sickle cell. *J Protoz* 1979; **26**; 195-199.

20- Friedman Mj. Oxydant damage mediates red cell resistance to malaria, *Nature* 1979;**280**:245-247.

21- Greenwood Bm, Groenendaal. F, Bradley Ak, Greenwood Am, Shenton F, Tulloch S, Hayes R.

Ethnic differences in the prevalence of splenomegaly and malaria in the Gambia. *Ann Trop Parasitol.* 1987;**81(4)**:345-54.

22- Hackett. Lw.

Spleen measurement in malaria. *J Nat Mal Soc*, 1944;**3**: 11-13.

23- Diawara F.M.

Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne du piont-G. *These med Bamako*, 1989;**N° 19**.

24- Hansen, D.S., Siomos, M.A., et al

CD1d-restricted NKT cells contribute to malarial splenomegaly and enhance parasite-specific antibody responses. *Eur J Immunol*. 2003;**33**:25-88.

25- <http://www.impact-malaria.com>

**26- <http://www.leucemie-espoir.org/spip/article21.html#forum808>
(Publié le 19 Janvier 2005 par Pr. Christian Berthou).**

27-

<http://www.md.ucl.ac.be/stages/hygtrop/Wery/plasmodiums/wery1309.html> [6. Physiopathologie du Paludisme sommaire Le sang ... aux hématies non parasitées de sujet en accès de **paludisme, elles peuvent être agglutinées par le sérum de Coombs ... (**site yahoo.fr**)].**

28- Jean P. Mira, J.-D. Chiche Conférences d'actualisation **2004** ; p. 285-293.

Immunité innée et polymorphismes génétiques.

e-mail : jean-paul.mira@cch.ap-hop-paris.fr

Service de réanimation médicale et Institut Cochin U 567, centre hospitalier universitaire Cochin Saint-Vincent-de-Paul, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France.

Polymorphisme du récepteur FC RIIA. La réponse immune innée permettant ... plusieurs pathologies infectieuses graves (**paludisme** cérébral, purpura fulminans).

www.sfar.org/sfar_actu/ca04/html/ca04_24/ca04_24.htm - 44k. (**site Google.fr**).

29- Kidson C, Lamont G, Saul A, and Nurse Gt. Ovalocytic erythrocytes from Melanesians are resistant to invasion by malaria parasites in culture. *Proc Natl Acad Sci* 1981;**78**: (58)29-32.

30- Konate, L., Zwetyenga, J., Rogier, C., Bischoff, E., Fontenille, D., Tall, A., Spiegel, A., Trape, J.-F., Mercereau-Puijalon, O.

The epidemiology of multiple *Plasmodium falciparum* infections. 5. Variation of *Plasmodium falciparum* *msp1* block 2 and *msp2* allele prevalence and of infection complexity in two neighbouring Senegalese villages with different transmission conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ;**93**;28.

31- Maiga B. Susceptibilité au paludisme et groupes ethniques sympatriques dans le cercle de Koro (Mopti). *These Med Bamako*, 2000;**n° 105**.

32- Mazier D.

Cycle et biologie des plamodiums in Danis M., Mouchet J. Paludisme, Paris, *Ellipses / Aupelf*, 1991;**pp 25-33**.

33- Miller L. H. , Baruch D. I. , Marsh K. , Doumbo O. K.

The pathogenic basis of Malaria *Nature* 2002;**(42)**:251-6.

34- Miller LH, Mc Ginniss MH, Holland PV, Sigmon P.

The Duffy blood group phenotype in American Blacks infected with *P. vivax* in Vietnam. *Am J of Trop Med Hyg* 1978; **27**:1069-1072.

35- Miller LH, Haynes JD, Mc Aulife FM, Shiroishi T, Durocher JR, Mc Ginniss MH. Evidence for differences in erythrocyte surface receptors for the malarial parasites *P. falciparum* and *P. knowlesi*. *J of Exp Med* 1977;**146**:277-281.

36- Modiano D, Petrarca V, Sirima BS, Nebie I, Diallo D, Coluzzi M. *Plasmodium falciparum* malaria in sympatric ethnic groups of Burkina Faso, West Africa. *Parasitologia* 1995;**37**:255-259.

37- Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev immunol* 1989;**7**:145-173.

38- Mouchet J., Carnevale P., Coosemans M., Julvez J., Manguin S., Richard Lenoble D., Sircoulon J. Biodiversité du Paludisme dans le monde, *John Libhey, Eurotext, Impact Malaria* 2006, p 36.

39- Ntoumi, F., Contamin, H., Rogier, C., Bonnefoy, S., Trape, J.-F., Mercereau-Puijalon, O. Age-dependent carriage of multiple *Plasmodium falciparum* MSP-2 alleles in asymptomatic malaria infections. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**52**:81- 88

40- OMS

Classification Statistique internationale des maladies et problèmes de santé connexes (CIM-10). 10^{ème} révision, Genève, 1993.

41- OMS

Diagnostic et prise en charge du paludisme grave à falciparum ; Guide du Stagiaire, Genève, 2002; **101p**.

42- OMS

Rapport sur le paludisme en Afrique 2003.

43- OMS

Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'O.M.S.1997; n°36 : 269-274, n°38 : 285-290.

44- OMS

Série de rapports techniques, Comité OMS d'experts du paludisme/vingtième rapport. Genève, 2000

http://www.mosquito.who.int/docs/ecr20fr_2.htm

45- OMS

Unicef , World Malaria Report 2005 (Roll Back Malaria) **24**.

46- Oomen et al., J.M. Oomen, J.H. Meuwissen and W. Gemert.

Differences in blood status of three ethnic groups inhabiting the same locality in Northern Nigeria. Anaemia, splenomegaly and associated causes. *Trop Geogr Med* 1979; **31**:587-606.

47- Paludisme. 2004. Cycle de vie de *Plasmodium falciparum* : <http://ebischoff/free.fr/Palu/palu2.html>.

48- PNLP Mali.

Rapport Annuel de Programme National de Lutte contre le Paludisme au Mali. **2004**. Bko, Mali.

49- Prédisposition Génétique au Paludisme: Prédisposition Génétique au ...

Format de fichier: PDF/Adobe Acrobat - Version HTML

Polymorphisme. Associé à la. Susceptibilité **Récepteur** IFN. γ . RI sur le **paludisme** sévère (Marquet et al. 2005; Koch et al 2003) ...

<http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p93/Immunogenet.pdf> **(site Google.fr)**.

50- RBM

Qu'est-ce que le paludisme, FRP Fiches d'information de 1 à 11 ; mars 2002
In 25 avril : Journée africaine du paludisme, OMS, Genève, 2002.

51- S. Berezky, A. Dolo, B. Maiga, M. Hayano, F. Granath, S.M. Montgomery, M. Daou, C. Arama, M. Troye-Blomberg, O.K. Doumbo and A. Färnert. Spleen enlargement and genetic diversity of *Plasmodium falciparum* infection in two ethnic groups with different malaria susceptibility in Mali, West Africa, *Trans R Soc of Trop Med and Hyg* 2006;**100**: 248-257 .

52- Sjoberg K, Lepers Jp, Raharimalala L, Larsson A, Olerup O, Marbiah Nt, Troye-Blomberg M, Perlmann P. Genetic regulation of human anti-malarial antibodies in twins. *Proc Natl Acad Sci* 1992;**89**: 2101-2104.

53- Smith, T., Felger, I., Tanner, M., Beck, H.P.
The epidemiology of multiple *Plasmodium falciparum* infections. 11.
Premunition in *Plasmodium falciparum* infection: insights from the epidemiology of multiple infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93**: 64.

54- Snow R W., Guerra C.A., Noor A.M., Myint H., and Hay S.
The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2005 ; **434**:214-217.

55- Song Z, Casolaro V, Chen R, Georas Sn, Monos D, Ono Sj.
Polymorphic nucleotides within the human IL-4 promoter that mediate overexpression of the gene. *J immunol* 1996;**156**:424-429.

56- Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, Van LE, Kim C. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nat Genet* 1995;**10**:224-8.

57- Troye-Blomberg M, Riley Em, Kabilan L, Holmberg M, Perlmann H, Andersson U, Heusser Ch, Perlmann P. Production by activated human T cells of interleukin 4 but not interferon-gamma is associated with elevated levels of serum antibodies to activating malaria antigens. *Proc Natl Acad Sci* 1990;**87**: 5484-5488.

58- X.Z. Su, V.M. Heatwole, S.P. Wertheimer, F. Guinet, J.A. Herrfeldt and D.S. Peterson et al., The large diverse gene family var encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes, *Cell* 1995; **82**:pp. 89-100.

11



Annexes

Case Report Form (CRF)

Immunologic cross sectional study of Fulani and Dogon Sept 2006

1. Study number []
2. Village []
3. Fulani/Dogon []
4. First Name []
5. Surname []
6. Date of Birth [- -]
7. Age []
8. Sex (male/female) []
9. Date of blood withdrawal [- -]
10. Name Interviewer []

History

History taken

from:.....

Main complaints:

.....

Fever last week (Yes/no) []

Number of days

Cough (Y/N) []

Number of days

Appetite 1 normal 2 poor 3 large []

Vomitting (Y/N) []

Number of days.....

Stools 1 normal 2 loose 3 watery []

Swollen legs (Y/N) []

Number of days.....

Swollen arms (Y/N) []

Number of days.....

Recent infections (Y/N) []

Specify (I.e. measles, boils etc)

Night Blindness (Y/N) []

Immunization (see clinical card) (Y/N)

DTP: (times) 1 2 3 []

]

Measles: Y/N []

BCG (scar): Y/N []

Polio (times): 1 2 3 4 []

Medication in the last 10 days? Y/N []

Specify:

Previous admissions: Y/N []

Has the mother previously attended Family Life Center? Y/N []

Social

History:.....
.....

Physical Examination

General:

Pallor Y/N []
Purpura Y/N []
Jaundice Y/N []
Dehydration 1 none 2 mild 3 severe
[]
Edema 1 face 2 arms 3 legs []
Wasted 1 none 2 mild 3 severe
[]
Impression 1 normal 2 drowsy 3 no contact []

Head:

Hair 1 normal 2 discoloured/loss []
Mouth 1 normal 2 infection []

Specify.....

Throat infection 1 infection 2 severe []
Parotitis 1 none 2 left 3 right []
Eye infection 1 Yes 2 No []
Left/right []
Xerophthalmia Y/N []

]

(conj.xeriosis, bitot's spots, corneal ulcer)

Ears R 1 normal 2 wax3 infection []

L 1 normal 2 wax3 infection []

Specify:.....

Other

abnormalities:.....

Cardiovascular:

Pulse rate/ min []

Blood pressure []

Auscultation 1 normal 2 abnormal []

Specify

Limbs 1 warm 2 cold []

Other:

Respiratory:

Respiratory rate/ min []

Cough (Y/N) []

Nasal flaring (Y/N) []

Intercostal recession (Y/N) []

Subcostal recession (Y/N) []

Chest shape 1 normal 2 abnormal []

Sounds 1 normal 2 abnormal []

If abnormal:

R=Right L=Left B=Bilat []

Crackles (Y/N) []

Absent breath sounds (Y/N) []

Other.....

Abdomen:

Distended Y/N []

Tender Y/N []

Liver cm below costal margin []

Spleen cm below costal margin []

Other:

Lymph nodes:

Lymphadenopathy > 1 cm (Y/N)	[]
Cervical Y/N	[]
Axillary Y/N	[]
Inguinal Y/N	[]

Skin :

Flaky skin Y/N	[]
Wet dermatosis Y/N	[]
Infection Y/N	[]
Specify.....		

General features:

Weight kg	[]
Height kg	[]
Temp axillary	[]
Rectal	[]
Chest X-ray Y/N	[]
Abnormality Y/N	[]

SP/AQ Village : C.F. : Mère
**FICHE DE SUIVI LONGITUDINAL (PALUDISME ET GROUPES ETHNIQUES
 SYMPATRIQUES MANTEOUROU-NAYE-BINEDAMA-ANAKEDIE)**

No ID: _____ **STDNo:** _____ **SEXE** ___ **AGE** _____ **Poids**

NOM _____ **PRENOM** _____

ATCD Fièvre _____ Date dernier accès : ___/___/___

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

Evolution clinique (Guérison, Amélioration, Aggravation, Abandon, Décès): _____

Evaluation de la réponse clinique (ETP, ETT, RCS, EXCLUSION) : _____

Evaluation de la réponse parasitologique(S, RI, RII, RIII) : _____

Visite J3 :

Visite J7 :

Visite J14 :

Visite imprévue

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être 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 à 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 mœurs, 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 humaine 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 leurs pères.

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

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

Je le jure !