

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO**



**FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE
(FMOS)**



ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

N°

THESE

**Etude pilote de l'efficacité de l'albendazole et de l'ivermectine sur
Mansonella perstans chez des volontaires infectés dans le village de
Tiénéguébougou et Bougoudiana dans le district sanitaire de Kolokani
au Mali**

Présentée et soutenue publiquement le .../.../2019 devant la Faculté de Médecine
et d'Odonto-Stomatologie.

Par M. Tounko FAYINKE

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat).**

Jury

PRESIDENT : Professeur Mahamadou DIAKITE

MEMBRE : Dr Yeya dit Sadio SARRO

CO-DIRECTEURS : Dr Yaya Ibrahim COULIBALY

Dr Housseini DOLO

DIRECTEUR : Professeur Sékou Fantamady TRAORE

DEDICACE
&
REMERCIEMENTS

A Dieu

Le Tout Puissant, Clément et Miséricordieux

Omnipotent, Omniprésent, Omniscient

Pour m’ avoir donné la force nécessaire et le

Courage pour la réalisation de ce travail.

Mes remerciements

A ma mère : Fatoumata BERTHE

Tu représentes pour moi la femme exemplaire soucieuse de l’ avenir et le devenir de tes enfants.

Tes prières, ton affection maternelle, ton soutien tant psychologique que matériel ne m’ ont jamais fait défaut.

Maman ce laborieux travail est le fruit de tes sacrifices consentis pour moi, sois en fière et je te serai reconnaissant pour toujours.

Puisse Dieu te prêter longue vie, une bonne santé et la patience afin que tu puisses continuer à guider mes pas.

A mon père : Moussa FAYINKE

Recevez ici ma gratitude et mes reconnaissances.

A mon grand-père : El hadji Ibrahim FAINKE

Les mots me manquent pour te qualifier pour ce que tu as été pour moi et ce que tu es pour moi. Je formule mes vœux les meilleurs pour toi que le bon DIEU t’ accorde une longue vie ; la santé, et beaucoup de succès dans tout ce que tu vas entreprendre.

A ma tante : Djénéba BERTHE

Chère tante tu as toujours été une mère de référence pour moi, trouver ici mes sincères remerciements pour ton accompagnement sans cesse.

A mon tonton : Bakary TEMBELY

Très cher tonton les mots m'ont toujours manqué pour te qualifier, tu as été sympathique, bienveillant, gentil avec moi pendant ces longues années d'étude. Que DIEU bénisse toute ta famille tout en vous accordant sa protection.

A mon ami : Issiaka Tiéfing DOLO

Je te remercie infiniment pour ton accompagnement, ta disponibilité et surtout ta générosité et ton sens d'humour. Que le tout puissant guide nos pas et veille sur nous.

A mes frères et sœurs

Adiaratou KONATE, Amadou WATTARA, Abrahamane WATTARA, Moussa WATTARA, Boubacar FAYINKE, Soussaba FAYINKE.

Je n'exprimerai jamais assez tout l'amour que je ressens pour vous. Je vous souhaite beaucoup de courage et de chance dans la vie pour qu'ensemble, nous puissions adoucir et remplir de bonheur les vieux jours de nos parents.

A mes amis, collègues interne et coéquipier de recherche :

C'est avec un réel plaisir que je vous dis merci pour les efforts consentis à fin que ce travail soit réalisable. Que nos liens restent pérennes.

A ma femme

Chérie jour et nuit tu n'as cessé de me soutenir, ton sens d'humour, ton savoir vivre dans la société, ton attention, ta disponibilité, ton courage fait de moi un homme respectueux et respecté. Que DIEU le tout puissant puisse exaucer nos vœux les plus ardents.

Amour indéfectible

A mon fils : El hadji Ibrahim Tounko Fayinké

Ta présence auprès de moi ne fait que me réconforté dans la vie, puisse qu'ALLAH le tout puissant t'accorde une longue vie, la santé et plein de succès.

Mes beaux-parents

Vous m'avez toujours considéré comme votre propre fils, l'affection, les conseils, la disponibilité ne m'ont pas manqué un seul jour. Vos bénédictions ne seront assez pour nous, merci et grande considération. Merci encore pour l'attention que vous m'avez offerte.

A mes camarades internes et collègues de l'Unité Filariose :

Adama Y Berthé, Yaye Diarra, Lamine Diarra, Adama Sanogo, Mahamadou N'golo Diarra, Abdoul Fattah Diabaté, Atsou Kweshivi Midodji

A mes cadets externes Kaly Sidibé et Sékou Théra.

Aux personnels de l'Unité Filariose

Dr Yaya I Coulibaly, Dr Housseini Dolo, Dr Siaka Yamoussa Coulibaly, Dr Salif Seriba Doumbia, Dr Moussa Brema Sangaré, Dr Fatoumata Nènè Konipo, Mr Abdallah Diallo, Mr Michel Coulibaly, Mr Lamine Soumaoro.

A tous les étudiants et étudiantes de la neuvième promotion du numéris clausus, feu professeur Ibrahim AG ALWATA.

A notre responsable de classe feu Bamory KONE, merci pour tout t'effort fournis et ton accompagnement sans cesse pendant ses sept années d'étude. Que ton âme repose en paix, ainsi que tous les défunts de notre promotion.

Aux chauffeurs et au manœuvre du ICER/Mali et DEAP

Merci pour votre disponibilité et votre courtoisie.

A tous les maîtres qui ont contribué à ma formation depuis le jardin d'enfant jusqu'à nos jours d'aujourd'hui, je vous en saurai reconnaissant toute ma vie.

A tous mes encadreurs et les personnels de ICER/Mali, de la Faculté de Médecine et Odontostomatologie de Bamako (**FMOS**), les instituts nationaux de la santé (**NIH**) plus particulièrement à mes maîtres.

Chers maîtres, les mots me manquent pour exprimer l'estime que j'éprouve à votre égard. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

A tous mes enseignants du primaire en passant par le secondaire jusqu'à l'université.

A tous ceux qui de loin ou de près ont contribué à la réussite de mes études.

Tous mes respects et considérations.

*HOMMAGE AUX
MEMBRES
DU JURY*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Mahamadou DIAKITE

- **PharmD, DPhil en immunologie.**
- **Professeur titulaire en immunologie et génétique à la FMOS**
- **Chef de laboratoire d'immunogénétique et de parasitologie au ICER-Mali.**
- **Chef du département des relations extérieures et de la coopération de L'USTTB.**
- **Secrétaire permanent du comité d'éthique à la FMOS**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce travail malgré vos multiples occupations. Vos qualités exceptionnelles d'enseignant et de chercheur font la fierté de toute une nation voire de tout un continent : l'Afrique.

Veillez trouver ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Yeya Dit Sadio SARRO

- **Docteur en Pharmacie**
- **Master en santé publique**
- **Epidémiologiste au Centre de recherche et Lutte contre la Drépanocytose (CRLD)**
- **Chercheur au Centre Universitaire de Recherche clinique (UCRC)**
- **Assistant en Epidémiologie à la Faculté de Médecine et d’Odontostomatologie (FMOS)**

Cher maître,

Nous vous remercions infiniment pour votre accompagnement, votre disponibilité et surtout votre générosité et votre sens d’humour. Que le tout puissant guide nos pas et veille sur nous. Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l’amélioration de ce travail. Vos qualités humaines, votre savoir et votre disponibilité nous ont fortement marqué. Veuillez accepter cher maître, nos sentiments les plus respectueux.

A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR DE THESE

Docteur Yaya Ibrahim COULIBALY

- **Docteur en médecine générale,**
- **Master en épidémiologie et santé internationale,**
- **Coordinateur de l'Unité de Recherche et de Formation sur les Filarioses au ICER-Mali.**
- **PhD en épidémiologie.**
- **Chargé de cours au DER/ SP**
- **Attaché de recherche.**

Cher maître,

Ce travail est le témoignage de la confiance que vous avez placé en nous. Nous avons été séduits par votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait, votre souci constant de la bonne formation des futurs cadres. Nous vous serons toujours reconnaissants pour tous les services rendus. Par ailleurs, nous vous prions de bien vouloir accepter nos excuses pour toutes les fois où nous n'avons pas été à hauteur de souhait (de mission).

C'est l'occasion solennelle de vous dire infiniment merci et croyez cher maître, à toute notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR DE THESE

Docteur Housseini DOLO

- **Docteur en Médecine**
- **Master en santé publique**
- **Candidat au PhD en Sciences Médicales option Epidémiologie**
- **Médecin chargé chercheur à l'Unité de Recherche et de Formation sur les Filarioses**
- **Enseignant- Chercheur, Assistant en Epidémiologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie**

Cher maître,

Nous nous réjouissons de votre présence au sein de ce jury. C'est un grand honneur pour nous que vous ayez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Cher maître, votre esprit critique, votre rigueur scientifique et votre pragmatisme ont eu un impact inestimable sur la consistance de ce travail. Tout au long de ce travail, nous avons trouvé en vous des qualités hors du commun. Une personne disponible, humaine, toujours prête à conseiller et à aider. Trouver ici l'expression de notre très profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Sékou Fantamady TRAORE

- **PhD en Entomologie Médicale,**
- **Maitre de conférences en entomologie médicale,**
- **Directeur du département d'entomologie de ICER-Mali**
- **Responsable du cours de biologie cellulaire à la FMOS**

Cher maître, C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre modestie, votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait, font de vous un maître exemplaire et apprécié de tous.

Veillez croire cher maître, en l'expression de notre profonde gratitude.

SIGLES ET ABBREVIATIONS

SIGLES ET ABREVIATION

al : alius, traduit en français et collaborateur

ALB : albendazole

ANOFEL : association française des enseignants et praticiens hospitaliers titulaire de parasitologie et mycologie médicale

BPC : bonne Pratiques Cliniques

CDC : Center for diseases control and prévention (centre pour la prévention et la lutte contre les Maladies)

CHU : centre hospitalier universitaire de Bamako.

CSCOM : centre de santé communautaire

DEA : diplôme d'étude approfondie

DEAP : département épidémiologie et des affections parasitaires

DEC : diethylcarbamazine

DL : décilitre

Dr : docteur

FAPH : faculté de pharmacie

FMOS : faculté de médecine et odontostomatologie

GE : goutte épaisse

HB : hémoglobine

IC : intervalle de confiance

ICER : centre international d'excellence dans la recherche

ICH : international conference on harmonization (conférence internationale sur l'harmonisation)

IND : investigational new drug approval (nouvelle approbation de recherche des médicaments)

ITC : test immuno- chromatographique

IVER : ivermectine

KG : kilogramme

L3 : larve de stade3

M : mois

M. p : *Mansonella perstans*

MD : medical doctor (Docteur en médecine)

MF : microfilaire

MG : milligramme

ML : millilitre

MM : millimètre

MRTC : **malaria research and training center** (centre de recherche et de formation sur le paludisme)

MSc: master of science (Master en science)

NIAID: national Institute of allergy and infectious diseases.

Institut national des maladies infectieuses et d'allergies.

NIH (USA): national institute of health (USA)

Instituts nationaux de la santé des Etats Unis d'Amérique

O.M.S : organisation mondiale de la santé

OHRP : office of Human research / protection ; bureau de protection sur la recherche humaine

PhD : Docteur en philosophie

RCHSPB: regulatory compliance and human subject's protection branch.

Division (section) de conformité réglementaire et de protection des sujets humains

SPSS : stastical package for the social science (est un logiciel utilisé pour l'analyse statistique)

UCRC : university clinical research center (centre universitaire de recherche clinique)

URFF : unité de recherche et de formation sur les filarioses

USA : Etat Unis d'Amérique

USTTB : université des sciences des techniques et des technologies de Bamako

µg : microgramme

W. b : *Wuchereria bancrofti*

% : pourcentage

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition de la population d'étude selon le sexe dans les deux groupes de traitement	24
Tableau 2: Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge dans les deux groupes de traitement	24
Tableau 3: Répartition de la population d'étude selon la provenance	25
Tableau 4: Répartition des événements indésirables observés dans les deux groupes de l'étude	31

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Cycle évolutif de <i>M. perstans</i> (modifié du site web du CDC, Déc 2018 disponible à :10	
Figure 2:carte du site de l'étude, source MRTC /entomologie, Bamako- Mali.....	17
Figure 3:Niveau de réduction de la microfilarémie à <i>M. perstans</i> entre M0 et M36 dans le groupe dose standard après le traitement	26
Figure 4:Niveau de réduction de la microfilarémie à <i>M. perstans</i> entre M0 et M36 dans le groupe double dose et double fréquence après le traitement	26
Figure 5:la clairance de la microfilarémie à <i>M. perstans</i> selon les périodes de suivi dans les deux groupes après le traitement	27
Figure 6:Le niveau de variation du taux d'éosinophilie dans les deux groupes suivant les périodes de suivi après le traitement	28
Figure 7:Le niveau de variation du taux d'hémoglobine après le traitement dans le groupe dose standard en fonction des périodes de suivi de traitement	29
Figure 8:Le niveau de variation du taux d'hémoglobine après le traitement dans le groupe double dose et double fréquence en fonction des périodes de suivi de traitement	30

SOMMAIRE

Table des matières

1. INTRODUCTION	2
Question de recherche.....	3
2. OBJECTIFS	5
2.1. Objectif général.....	5
2.2. Objectifs spécifiques	5
3. GENERALITES	7
3.1. Historique.....	7
3.7. Diagnostic biologique	12
3.8. Traitement	14
4. METHODOLOGIE.....	16
4.1. Type et période d'étude	16
4.2. Site d'étude	16
4.4. Détails sur le traitement expérimental	18
4.5. Plan de monitoring des sujets et critères de non inclusion précoce de l'étude	20
5. RESULTATS.....	24
5.1. Caractéristiques socio démographiques de la population d'étude.....	Erreur ! Signet non défini.
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	33
7. CONCLUSION.....	37
8. RECOMMANDATIONS	38
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40
11. FICHE SIGNALÉTIQUE.....	45
12. SERMENT D'HIPPOCRATE	49

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

La mansonellose est une affection parasitaire due à l'infection de vers filiforme du genre *Mansonella perstans* dont les différentes espèces sont : *Mansonella perstans* (*M. perstans*), *Mansonella ozzardi* et *Mansonella streptocerca*. *Mansonella perstans* est l'espèce en cause au Mali [1]. Elle est transmise d'une personne à une autre par un moucheron piqueur du genre *Culicoides* [2-4]. Les vers adultes sont retrouvés dans les cavités séreuses du corps et le mésentère. Les microfilaires circulent dans le sang périphérique [2-4]. Le temps entre l'infection et l'apparition des microfilaires dans le sang périphérique est inconnu [2] bien que l'infection à *M. perstans* soit considérée comme une filariose mineure (la plupart des sujets infectés sont asymptomatiques), il a été démontré que *M. perstans* est capable d'induire une variété de symptômes dont : les céphalées, le prurit, l'angioedème et la fièvre de Calabar [5]. Il est probable que certaines manifestations pathologiques observées soient induites par la réponse immunitaire à l'infection. L'éosinophilie est habituelle [5].

Les filarioses dans leur ensemble représentent la troisième endémie parasitaire mondiale, derrière le paludisme, et les bilharzioses. Cent cinquante millions de personnes souffriraient de filarioses en zone inter tropicale [3]. Dans certains pays d'Afrique comme l'Ouganda, plus de 27 millions de personnes seraient exposées avec un taux d'infection qui varie entre 1% et 10% [6].

Au Mali, *M. perstans* est connu depuis 1912 [1]. En 1979, Rougemont, rapportait une prévalence de 65% dans l'arrondissement de Massantola [1] et au cours de la même année, Keita (1979) rapportait une prévalence de 30% dans le cercle de Kolokani et 53% à Didiéni [1].

La coexistence de différentes espèces filariennes dans la même zone et la co-infection chez le même sujet peuvent avoir une importance épidémiologique, par exemple il a été démontré que les effets secondaires tels que les encéphalopathies, le coma qui se produisent après le traitement avec l'ivermectine (Mectizan) contre l'onchocercose sont dus à une concentration élevée de microfilaires *Loa loa* dans le sang. Cette situation gêne le programme de distribution de Mectizan dans plusieurs régions africaines où onchocercose ou la Loase coexistent [7]. La contribution de *M. perstans* aux handicaps dus aux filaires dans les zones co-endémiques reste confuse par ce que les symptômes ne sont pas spécifiques, et la plupart des malades sont co infectés par d'autres filaires.

La filariose à *Mansonella* est difficile à traiter [1-3]. Cependant, il a été démontré que la doxycycline diminuait le développement, l'embryogenèse et la fertilité des vers chez les espèces hébergeant l'endosymbiote *Wolbachia* intracellulaire. Les *Wolbachia* sont des endosymbiotes bactériennes d'insectes et de nombreux nématodes filariens, tels que *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* (*W. bancrofti*) et *Brugia malayi*. [8]. En 2009, Coulibaly et al. ont mené un essai clinique randomisé ouvert à base de doxycycline, un antibiotique ; dans l'infection à *M. perstans* [9]. Cela a entraîné une diminution drastique et durable des niveaux de microfilaries : la doxycycline a réduit des niveaux des microfilaries à 0 %, 12 mois après le traitement. De plus ils avaient été démontrés que la doxycycline avait une activité macrofilaricide, parmi les médicaments utilisés contre la filariose.

Il n'existe pas d'antihelminthique qui puisse traiter définitivement l'infection à *M. perstans*. L'ivermectine et la Diethylcarbamazine (DEC) (tous capables de tuer les microfilaries) seuls ou en combinaison avec l'albendazole se sont montrées efficaces pour éliminer les microfilaries de *W. bancrofti* du sang périphérique. L'addition d'une seule dose d'albendazole à l'ivermectine a déjà démontré un effet prolongé de suppression s'étendant sur plus de 2 ans sans aucune augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets secondaires du traitement [10-11]. Sur la base de ces données, l'association de l'albendazole et de l'ivermectine a été testée pour la suppression des microfilaries à *W. bancrofti*. D'où cette étude pour examiner les effets de l'albendazole et de l'ivermectine à dose standard recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) puis celle à double dose et double fréquence sur la microfilarémie à *M. perstans* dans une étude initialement conçue pour étudier l'effet de la double dose et double fréquence de cette association sur les microfilaries de *W. bancrofti*.

Question de recherche

- 1) L'association l'albendazole et l'ivermectine à la dose standard a-t-elle un effet sur la microfilarémie de *Mansonella perstans* ?
- 2) L'administration de la double dose et double fréquence de l'albendazole et de l'ivermectine est-elle efficace que le traitement avec la dose standard chez les sujets microfilarémiques à *Mansonella. perstans* ?

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Evaluer l'efficacité du traitement avec l'albendazole et de l'ivermectine à double dose et double fréquence et celle de la dose standard sur la microfilarémie de *Mansonella perstans* au bout de 36 mois.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer le niveau de réduction de la microfilarémie à *M. perstans* après l'administration de l'albendazole et de l'ivermectine à double dose et double fréquence et celui de la dose standard à 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois après le traitement ;
- Déterminer le taux de la clairance de la microfilarémie à *M. perstans* après l'administration de l'albendazole et de l'ivermectine à double dose et double fréquence et de la dose standard à 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois après le traitement ;
- Déterminer la variation des paramètres biologiques chez les participants dans les deux groupes à 6,12,18, 24, 30 et 36 mois après le traitement.

GENERALITES

3.GENERALITES

3.1. Historique

L'appellation actuelle de *Mansonella perstans* est permise. Elle a successivement été nommée : *Filaria perstans*, *Acanthocheilonema perstans*, *Dipetalonema perstans*, *Tetrapetalonema perstans* et finalement *Mansonella perstans* [1]. La plupart des principaux auteurs ont considérés cette filaire comme moins pathogène pour l'homme. Bien que découverte dans les années 1891 par Masson, cette filaire a été moins étudiée surtout sur le plan épidémiologique. *M. perstans* a été retrouvé principalement en Amérique du Sud et en Afrique où sa distribution était très large et semble couvrir aussi tout le continent à l'exception de certaines zones désertiques [1].

Ainsi, au Mali la filariose, la filariose à *M. perstans* a été connue au Mali depuis 1912. Thiroux, donnait un taux de prévalence de 46 % de *M. perstans* parmi les militaires recrutés au Soudan Français (actuel Mali). Quant à celui de Léger il avait signalé une prévalence de 12,4 % de *M. perstans* à Bamako [1]. *M. perstans* était généralement connu par des biologistes au Mali, mais sa réputation de filaire peu pathogène faisait que la plupart du temps, elle n'a pas été recensée. Rougemont (1979) était le premier auteur qui avait tenté d'évaluer la présence et surtout les charges microfilariennes de *M. perstans* au Mali. Dans l'arrondissement de Massantola (Cercle de Kolokani) où il trouvait une prévalence de 65% avec des charges microfilariennes supérieures à 500 mf/ml de sang.

3.2. Données de *Mansonella perstans* au Mali

Les enquêtes réalisées par le laboratoire d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de la FMOS avait montré dans le cercle de Kadiolo (Arrondissement Central, février 1978) que sur 782 gouttes épaisses diurnes réalisées chez des écoliers de 6 à 17 ans, la prévalence à *M. perstans* tournait aux alentours de 6,7 % dont 3,9 % chez les enfants de 7 à 10 ans et 10,9 % chez les enfants de 11 à 17 ans [1]. Aussi sur 123 gouttes épaisses nocturnes réalisées chez des adultes du village de Lofigué, la prévalence à *M. perstans* était de 28,45 %, les associations *M. perstans* + *W. bancrofti* représentaient 8,13 % [1]. Dans le cercle de Kolokani (Arrondissement Central, avril 1978), sur 565 gouttes épaisses diurnes effectuées chez les populations de 10 villages, la prévalence de *M. perstans* tournait entre 5,5 % et 78 % [1]. Dans le Gourma (avril – mai 1979), sur 608 gouttes épaisses diurnes réalisées parmi les populations nomades au Nord du parallèle

15°30'N de part et d'autre de l'isohyète 300 mm, aucune ne montrait de microfilaire de *M. perstans*.

3.3. Parasite

3.3.1. Classification de *Mansonella perstans*

La filaire *M. perstans* appartient au sous règne des métazoaires ; du phylum des nématelminthes ; de la sous – phylum des nématodes ; de la classe des *Secernentea* (ou *Phasmidae*) ; de l'ordre des *Spirurida* ; de la famille des *Filariidae*. Il est du genre *Mansonella* et de l'espèce *Mansonella perstans*.

3.4. Description du parasite

Bien que *M. perstans* soit largement répandu parmi les populations humaines, la biologie des filaires adultes reste relativement mal élucidée [1]. Le mâle mesure 45 mm de long sur 0,60 mm de diamètre, la femelle mesure 70 à 80 mm sur 0,60 mm [1].

Chez l'homme, les filaires adultes vivent au niveau des viscères, dans le tissu rétro péritonéale, dans la cavité pleurale et médiastinale. Les microfilaires émises par ovoviviparité, sont dotées des caractères suivants :

- Taille de 150 à 200 microns sur 5 microns,
- Elles n'ont pas de gaine,
- Elles sont apériodiques [1].

3.4.1. Hôte définitif

L'homme est l'unique hôte définitif de *M. perstans*.

3.4.2. Hôte intermédiaire (Vecteur)

C'est un petit diptère nématocère de la famille des *Ceratopogonidae* et du genre *Culicoides* [1]. Peu d'auteurs ont mené jusqu'à présent, des expériences de transmission de *M. perstans*. C'est en 1928 que, pour la première fois, Sharp avait mis en évidence le développement du stade de microfilaire sanguicole au stade de larve infectante chez *Culicoides milnei* [1]. Les travaux ultérieurs n'ont fait que confirmer d'avantage le rôle important de *Culicoides milnei* ou

(*Culicoides austeni*) et *Culicoides grahami* comme les vecteurs de *M. perstans* en Afrique centrale et de l'ouest. D'autres espèces comme *Culicoides grahami* (vecteur habituel de *Mansonella streptocerca*) et *Culicoides inornatipennis* (vecteur occasionnel de *Loa loa*) ont, semble-t-il aussi, avoir un faible potentiel de transmission [1].

Très peu d'information sont présentement disponibles sur la biologie et l'écologie des *Culicoides*. Les ouvrages existants traitent surtout de la systématique qui est très complexe [1]. Les *Culicoides* sont des diptères de petite taille (2-3mm). Mauvais voiliers, ils ne s'éloignent pas de leur lieu d'éclosion. Seules les femelles sont hématophages, la fréquence des piqûres est influencée favorablement par la luminosité et limité par les variations de température et d'hygrométrie [1].

Les larves aquatiques se développent dans des gîtes constitués par des flaques d'eau fluviales ensoleillées, généralement riches en matières organiques d'origine végétale.

3.5. Cycle évolutif de *M. perstans* (fig. 1)

Chez l'hôte définitif (HD) que constitue l'Homme, les vers adultes sont retrouvés dans les cavités séreuses (plèvre, mésentère, tissu retro péritonéal etc...). Les femelles produisent les microfilaires qui rejoignent le sang périphérique et y demeurent de façon permanente (apériodique).

Au cours d'un repas sanguin, le *Culicoides* vecteur (hôte intermédiaire) prélève des microfilaires de *M. perstans*. Elles se développent en différents stades larvaires (stade 1, 2) pour atteindre en 1 à 2 semaines la larve de stade 3 infectante localisée dans les muscles thoraciques du moucheron. Elle subit une migration ensuite vers le labium (gaine de la trompe). Au cours du prochain repas sanguin sur un nouvel hôte définitif le moucheron replie son labium pour piquer. Le moucheron dépose ainsi la larve L3 sur la peau. La larve y pénètre de façon active au point de piqûre. Elle se développe en adulte (producteur de microfilaires) par un processus lent allant de 18 mois résidant dans les cavités du corps [11].

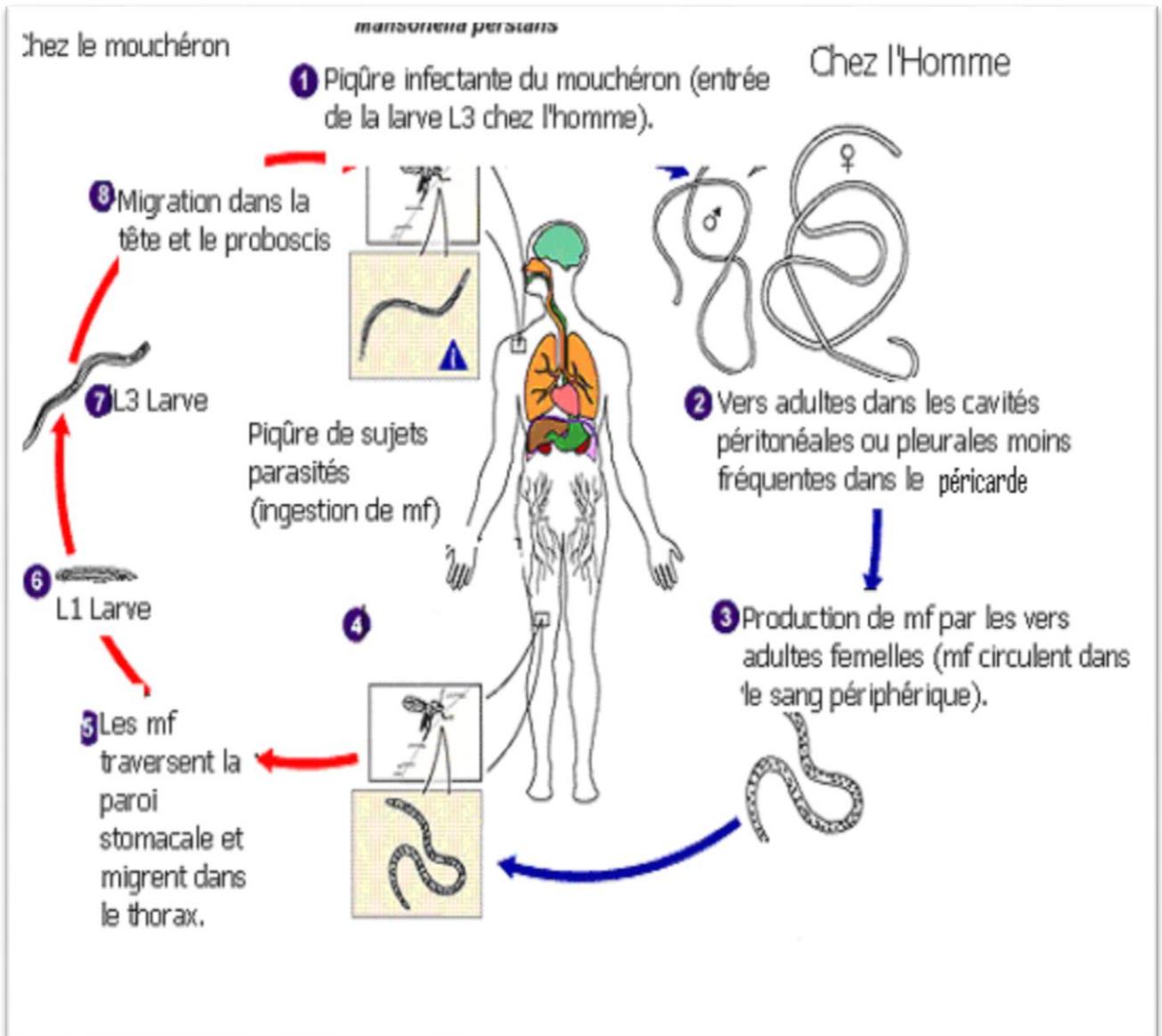


Figure 1: Cycle évolutif de *M. perstans* (modifié du site web du CDC, Déc 2018 disponible à : <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>)

3.6. Clinique

La filariose à *M. perstans*, pour la plupart des auteurs est considérée comme non pathogène. Cependant, la littérature rapporte des cas précis de patients, en général européens ou autochtones transplantés, qui présentent, des dysfonctionnements sérieux voire graves très probablement liés à une infection à *M. perstans*. En 1937, Bourguignon décrivait un cas d'hépatite aiguë mortelle chez un soldat africain à l'autopsie, le foie montrait de nombreuses microfilaires de *M. perstans*. En 1956, Forster faisait part d'un cas mortel de péricardite exsudative chez un jeune camerounais chez lequel ont été retrouvées des microfilaires de *M. perstans* dans l'exsudat. Adolph (1962) faisait la synthèse de plusieurs observations et à énumérer une liste de symptômes qu'il rattacha à une infection par *M. perstans* :

Œdèmes des avant-bras, des mains, de la face, évoquant des œdèmes de Calabar,

Démangeaisons avec ou sans éruption cutanée,

Arthralgies,

Douleur au niveau des cavités séreuses,

Douleur dans l'hypochondre droit,

Manifestations psychique et neurologique,

Sensation d'épuisement extrême et inexplicable,

Syndrome pulmonaire ressemblant au poumon éosinophile.

-Au Gabon, Languillat et al. (1978) retrouvaient les microfilaires de *M. perstans* dans 62 % des épanchements d'hydrocèle alors que les microfilaires de *Loa loa* n'étaient isolées que dans 10 % des cas [1]. Considérant les résultats des parasitologues, des rares études épidémiologiques disponibles, et la haute prévalence de l'infection, son extrême intensité (plus de 500 microfilaires par 20mm³ de sang) [1] ; il serait donc étonnant, ne serait-ce que par la masse antigénique que représentent les microfilaires, que la filariose à *M. perstans* ne soit pas pathogène [1].

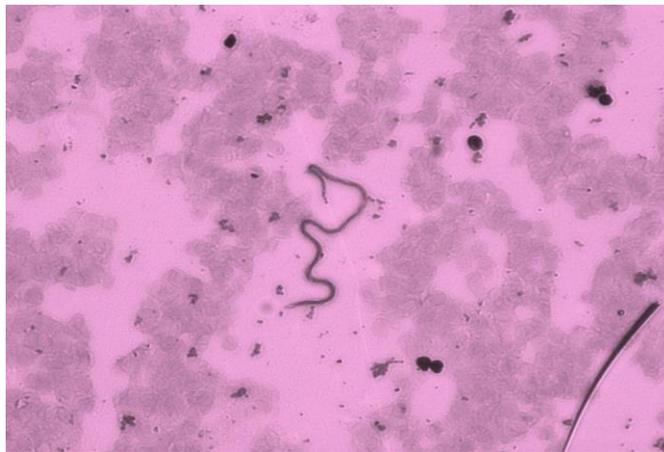
3.7. Diagnostic biologique

Le diagnostic de la filariose à *M. perstans* repose sur l'isolement des microfilaires dans le sang périphérique. Elles sont reconnues comme étant apériodique, ce qui veut dire que les microfilaires sont présentes dans le sang tout le temps et n'imposent pas d'heures de prélèvement.

3.7.1. Diagnostic parasitaire

Le diagnostic de la mansonellose à *M. perstans* porte sur la découverte, soit des filaires adultes ou macrofilaires, soit des microfilaires.

Mise en évidence des macrofilaires :



Source : ICER / Mali – FILARIOSE 2005

Les macrofilaires ne sont trouvées qu'accidentellement lors de l'examen d'une pièce opératoire soit au cours d'une biopsie ganglionnaire. Sur les préparations anatomopathologiques, des sécrétions de vers entourés d'un tissu réactionnel peuvent être observées.

Recherche de microfilaires dans le sang : la mise en évidence des microfilaires de *M. perstans* est réalisée essentiellement au niveau du sang à l'aide de la technique de la goutte épaisse.

3.7.2 Les méthodes d'enrichissement

- Centrifugation de sang citraté : on prélève 2 ml de sang à l'aide d'une seringue contenant 1 ml de citrate de sodium à 4 pour mille. Le mélange est centrifugé à faible vitesse (1500 tours/minute

pendant 10 minutes). Le fond du culot est prélevé à l'aide d'une pipette Pasteur et examiné soit à l'état frais soit sur frottis coloré.

- Méthodes de sang laqué

On mélange 1 ml de sang à 10 ml de formol à 2%, le sang est immédiatement laqué. Après centrifugation, on examine le culot, soit à l'état frais, soit coloré.

Dans cette dernière méthode, on peut remplacer la centrifugation par une filtration sur « filtre Millipore » de 5 microns directement adaptable sur seringue « Micro seringue Holder ».

Les filtres de 25 mm de diamètre sont colorés au Giemsa, puis, après séchage, sont imprégnés d'huile à immersion, disposés sur une lame porte-objet et recouverts d'une lamelle. L'huile d'immersion a pour but de rendre translucide le filtre. La cellule de numération facilite la détermination de la charge parasitaire d'une lame positive, elle est utilisable dans les régions où l'on a déjà identifié le parasite. Il est préférable de ne pas s'en servir dans les régions où il existe des infestations mixtes.

- La technique de concentration de Knott

Cette technique constitue une solution de remplacement lorsqu'on ne dispose pas de membrane filtrante. Sa sensibilité est plus faible que la filtration sur une membrane car les microfilaires risquent davantage de rester emprisonnées dans le sédiment visqueux. Elle est similaire à la méthode du sang laqué décrite ci-dessus. Il s'agit de mélanger 1 ml de sang total avec 9 ml de formol 2% ; de laisser reposer pendant quelques minutes et de centrifuger pendant 15 minutes à 3000 tours / minute. Le surnageant est éliminé et le culot permettra non seulement un examen direct mais aussi un examen après coloration au Giemsa sous microscope.

3.7.3. Recherche des microfilaires dans les autres milieux

Les microfilaires n'étaient pas présentes dans le sang parfois, alors qu'elles pouvaient être observées dans le liquide d'hydrocèle, les urines ou les épanchements chyleux (ascite chyleux) [1].

3.7.4. Sérologie

Les tests sérologiques pour la mansonellose ne sont pas spécifiques [12].

3.8. Traitement

Le traitement est difficile du fait de peu d'efficacité des antihelminthiques classiques. La diéthylcarbamazine entraîne la mort relativement rapide des adultes, mais ne lyse que très progressivement les microfilaires, qui persistent longtemps dans le sang circulant [13].

3.8.1. Innocuité des médicaments

Effets indésirables dus à l'albendazole

La surveillance des cellules sanguines toutes les 2 semaines durant le traitement est recommandée pour les traitements au long cours. Aucune surveillance n'est recommandée pour les faibles doses et les traitements de courte durée. L'albendazole a une activité contre beaucoup de vers intestinaux et probablement quelques filaires adultes. Dans la période post-thérapeutique, des vers intestinaux éliminés peuvent être observés ou des nodules sous-cutanés contenant des filaires adultes morts peuvent apparaître.

Effets indésirables dus à l'ivermectine

Les réactions rapportées après le traitement à l'ivermectine sont : la fièvre, les frissons, les céphalées, la léthargie, la faiblesse, la myalgie, les arthralgies et anorexies. La sévérité des réactions semble, en partie au moins proportionnelle au degré de la microfilarémie. L'incidence des réactions indésirables bénignes (sans importance sur les activités quotidiennes) chez les personnes microfilarémiques varie de 30% à 60% ; les réactions modérées (quelques impacts sur les activités quotidiennes) sont rares et généralement cessent d'elles-mêmes entre 1 et 7 jours.

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.1. Type et période d'étude

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé ouvert. L'étude s'était déroulée d'avril 2007 à août 2009. Il s'agissait en effet pour la *M. perstans* une analyse secondaire conduite dans cet essai clinique qui visait à étudier l'effet de la double dose et la double fréquence sur la réduction de la microfilarémie de *W.bancrofti* [20]

4.2. Site d'étude

L'étude a été réalisée dans les villages de Tiénéguébougou et Bougoudiana. Situés respectivement à 15 et 10 km du Centre de Santé Communautaire (CSCOM) de Nonkon dans le cercle de Kolokani. Les deux villages sont situés à 50 km de Kolokani et à 100 km de Bamako, et étaient accessibles pendant l'étude.

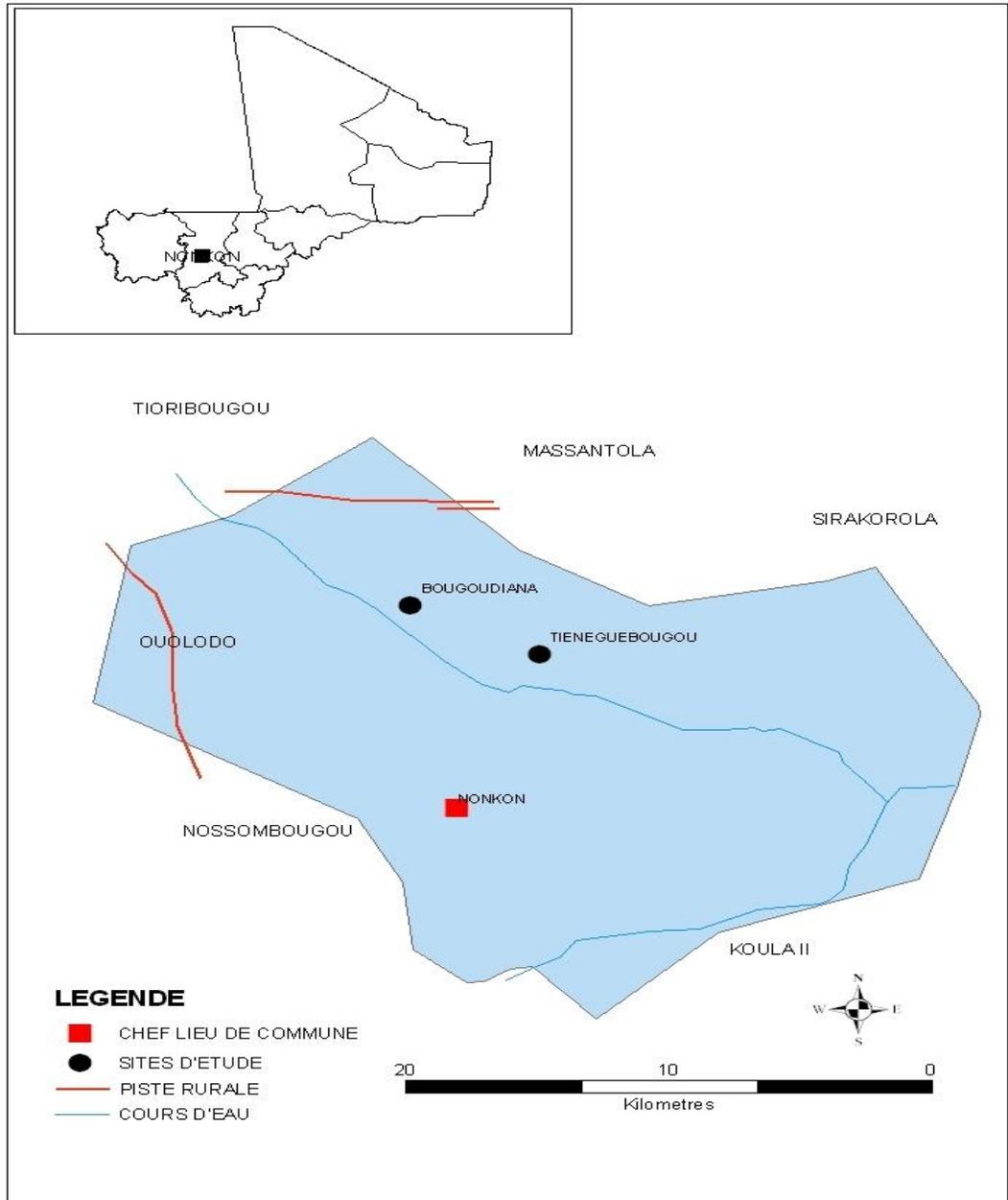


Figure 2: carte du site de l'étude, source ICER /entomologie, Bamako- Mali

4.3. Procédures de l'étude et le dépistage

Les volontaires y compris les femmes non enceintes et non allaitantes, âgés de 14 à 65 ans ont été recrutés dans les 2 villages pour évaluer la microfilarémie (goutte épaisse), la détermination du taux d'hémoglobine, et un test de dépistage de grossesse dans les urines chez les femmes en

âge de procréer. Un interrogatoire succinct et un examen physique et d'autres affections médicales ont été recherchées.

Les sujets qui ont été trouvés enceintes ou fortement anémiés (Hb <9 g/dl) ont été référés aux agents de santé locaux pour les soins prénataux et ou l'évaluation du besoin d'investigation supplémentaires.

Les sujets qui ont été identifiés comme infectés mais ne voulant pas participer à la phase de traitement de l'étude avaient été traités par le régime standard avec l'albendazole et l'ivermectine, avant le début du traitement de masse du programme national dans leur village.

4.4. Détails sur le traitement expérimental

Sur la base des données du dépistage 25 volontaires ont été identifiés pour participer à chaque bras de l'étude. Les volontaires ont été divisés en deux. Un bras de l'étude recevait le régime standard basé sur une dose unique annuelle d'albendazole (400 mg) et d'ivermectine (150 µg/kg) avec 2 doses au cours de l'étude. Le deuxième bras de l'étude avait reçu l'albendazole (800 mg) et l'ivermectine (150 µg/kg) deux fois par an avec 4 doses. Bien que cette dose de l'albendazole (800 mg) soit le double de la dose distribuée par le Programme National d'Elimination de la Filariose Lymphatique, les doses aussi élevées comme 1200 mg par jour ont été utilisées dans les études de traitement des helminthiases intestinales [14] aussi bien que des filarioses (loase) [15] et onchocercose [16] avec seulement des évènements adwerses mineurs similaires à ceux observés avec le traitement standard. La répartition aléatoire des sujets dans les bras de l'étude a été faite avec un tableau des nombres aléatoires et le traitement a été de type ouvert. Les médicaments ont été fournis par le Programme de donation de Mectizan. Les médicaments ont été conservés à la température ambiante à Bamako et envoyés sur le terrain une semaine avant leur utilisation. Tous les médicaments au cours de cette étude ont été administrés en présence du personnel d'étude pour s'assurer de la prise correcte et régulière.

L'utilisation de l'albendazole ou de l'ivermectine, en dehors de ceux administrés dans le cadre de cette étude ont été prohibée. Il n'y avait pas de restriction pour l'utilisation d'autres médicaments concomitamment.

A la fin de l'étude (36 mois), tous les villageois ont été traités avec le régime thérapeutique standard albendazole/ivermectine en collaboration avec le Programme National d'Elimination de la Filariose Lymphatique du Mali.

4.4.1. Critères d'inclusion préliminaire pour le dépistage

- Les sujets âgés de 14 à 65 ans ont été recensés et dépistés avant l'inclusion.
- Les deux sexes (masculin et féminin) étaient concernés pour l'étude ;
- Les femmes mariées devaient avoir l'accord de leurs maris avant de participer à l'étude ;
- Les filles majeures non mariées devaient avoir l'accord de leurs parents ou tuteurs légaux.

4.4.2. Critères de non inclusion préliminaire pour le dépistage

- Les sujets non-volontaires pour la participation de l'étude ont été exclus ;
- Les sujets avec un âge inférieur à 14 ans ou supérieur à 65 ans ne faisaient pas partie de cette étude ;
- Les femmes enceintes ou allaitantes n'étaient pas concernées durant cette étude.

4.4.3. Critères d'inclusion pour le traitement

- Tous sujets âgés de 14 à 65 ans pouvaient participer à l'étude ;
- Les sujets avec un taux de microfilaries à Mansonella >50 mf/ml ;
- Les femmes mariées devaient avoir l'accord de leurs maris avant d'y participer à l'étude ;
- Les filles majeures non mariées devaient avoir l'accord de leurs parents ou tuteurs légaux.

4.4.4. Critères de non inclusion pour le traitement

- Les sujets non-volontaires n'étaient pas pris en compte pendant la phase de traitement.
- Les sujets avec un âge inférieur à 14 ans ou supérieur à 65 ans n'étaient pas inclus.
- Les femmes enceintes ou allaitantes n'étaient pas concernées pendant cette étude.
- Les sujets avec un taux d'hémoglobine < 9 g/dl n'étaient pas concernés.

- Les grands alcoolique (plus de 7 bouteilles de petites bières ou autres boissons alcoolisée/semaine) n'ont pas été inclus dans cette étude.
- Les individus ayant une température $> 37.5^{\circ}\text{C}$ ou d'autres affections médicales sérieuses n'étaient pas concernées.
- Les volontaires ayant des antécédents d'allergie à l'albendazole n'ont pas été inclus.
- Les volontaires ayant des antécédents d'allergie à l'ivermectine n'ont pas été inclus.
- Les sujets qui ont reçus une dose d'albendazole ou d'ivermectine dans les 6 mois précédents l'étude ne faisaient pas partir de l'étude.

4.5. Plan de monitoring des sujets et critères de non inclusion précoce de l'étude

Les signes vitaux ont été évalués et vérifiés, juste avant le traitement à l'albendazole et à l'ivermectine. Une brève évaluation clinique a été effectuée et notée avant chaque prélèvement de sang (ou plus fréquemment si nécessaire, basés sur les signes cliniques et les symptômes). Les tests de grossesse ont été réalisés sur les femmes en âge de procréer pas plus de 3 jours avant le début du traitement. Les femmes trouvées enceintes pendant la période de l'étude ont été suivies et incluses dans l'analyse mais n'ont pas reçue plus d'autres doses d'albendazole et de d'ivermectine. Les volontaires ont été encouragés à retourner à la clinique de l'équipe de recherche n'importe quand pour recevoir des soins médicaux en cas de manifestation quelconque relative à leur état de santé. Les sujets ont été suivis à 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois et 36 mois avec évaluation clinique, la ponction veineuse a été faite pour la numération des globules blancs et des éosinophiles, le taux d'hémoglobine, et la goutte épaisse diurne.

Les sujets ont été retirés de l'étude sur leur demande, où s'ils développaient une autre maladie grave ou d'autres conditions augmentant les risques pour eux selon l'investigateur. Les sujets qui ont été retirés avant la fin de l'étude ont été traités avec la dose standard d'albendazole/ivermectine en prélude au traitement de masse de tout le village à la fin de l'étude.

4.6. Considérations statistiques et analyse des données

Le principal critère de jugement de l'étude était basé sur la différence du taux de réduction de la microfilarémie pour *M. perstans* au 18^{ème} mois après initiation du traitement semi-annuel avec l'albendazole 800 mg/ivermectine chez les volontaires infectés en comparaison à ceux ayant reçu

le traitement standard annuel. Les données de chaque groupe de volontaires ont été comparées en utilisant des tests statistiques non paramétriques. Sur la base des données comparant les régimes de dose unique et de dose multiple pour le traitement de la mansonellose [4], on n'avait supposé que le traitement standard éliminera la microfilarémie d'approximativement à 25% en 12 mois tandis que la dose multiple devrait aboutir à une disparition de la microfilarémie à 75%. La taille de l'échantillon nécessaire pour détecter cette différence a été calculé avec le test exact de Fisher bilatéral avec un risque alpha de 0,05, et une puissance de 80% était de 17 par groupe. Avec une puissance de 80%, 15 sujets par groupe étaient nécessaires. En tenant compte d'un taux d'abandon de 10%.

La double saisie a été utilisée pour enregistrer les données dans un ordinateur. Les analyses standard de comparaison de proportions et de variables continues (appariées et non appariées) ont été utilisées. Et les mois ont été comparés à partir de M0 dans le groupe dose standard et dans le groupe double dose et double fréquence.

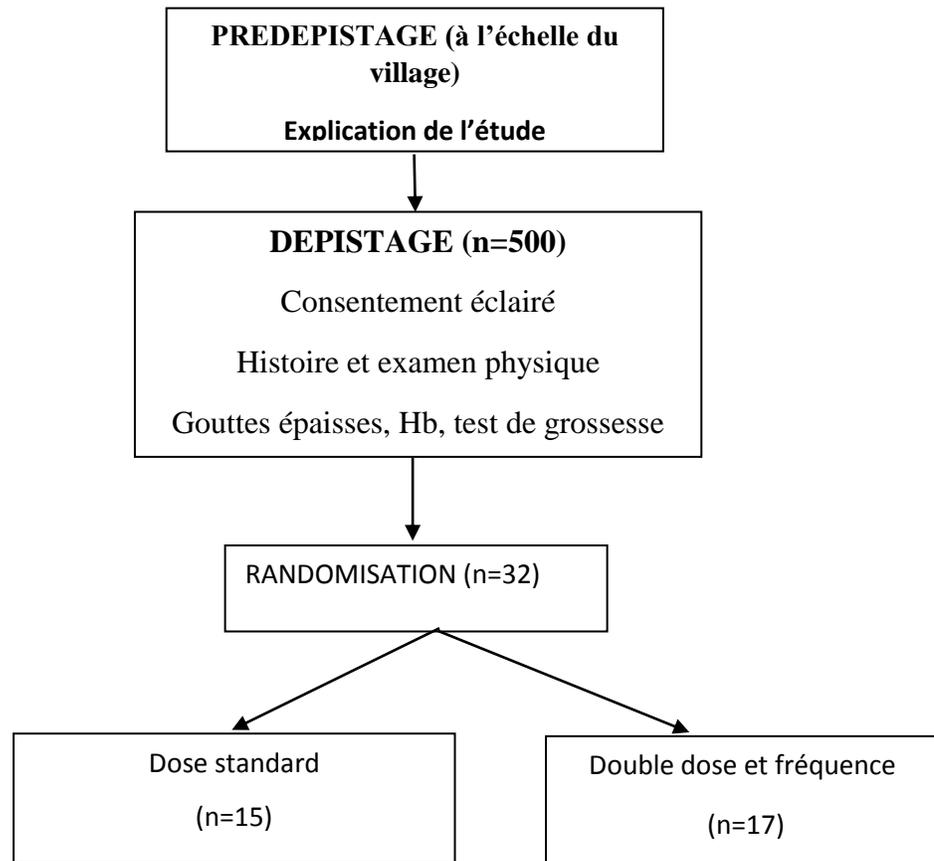
4.7. Critères de sélection des sujets

Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique récente, qui avait démontré une prévalence (des sujets infectés) de 53 et 36% à Tiéguébougou et Bougoudiana, on avait estimé que nous devons dépister approximativement 500 personnes pour identifier suffisamment de sujets microfilarémiques (tous les sujets GE positifs n'avaient pas une microfilarémie suffisante). A cause du temps requis entre le dépistage préliminaire et le traitement, on n'avait prévu que certains sujets infectés déclineront leur participation au traitement après explication de cette partie de l'étude. La population totale de Tiéguébougou et Bougoudiana était estimée à 1500. D'après le recensement de 1998, la population du Mali était composée de 50% de femmes et 46% d'hommes entre 15 et 64 ans. En général 48% de la population était entre 15 et 64 ans. Les femmes de 15-45 ans étaient considérées comme étant en âge de procréer. Sur la base d'études transversales, à peu près 5% des femmes en âge de procréer étaient enceintes. La population éligible était donc suffisante pour l'étude. Les volontaires éligibles ont été dépistés jusqu'à ce que nous avons eu 32 volontaires dont on avait besoin pour la phase de traitement de l'étude aient été identifiés. A noter que certains patients ont été perdus de vue pendant l'étude.

4.8. Schéma de l'étude

Chronologie d'étude

Avril 2007- août 2009



Chronologie de l'étude

4.9. Considérations éthiques

Le protocole de cette étude a été soumis et a obtenu l'approbation du comité d'éthique de la Faculté de médecine de pharmacie et odonto-stomatologie (FMOS) sous le numéro : **00001769**. Avant le début de toute activité en lien avec lui. Les participants selon leur âge ont signé le consentement et /ou l'assentiment. Il leur a été permis aussi de se retirer à tout moment s'il le désirait.

RESULTS

5. RESULTATS

Tableau 1: Répartition de la population d'étude selon le sexe dans les deux groupes de traitement

Sexe	Dose standard N (%)	Double dose et fréquence N (%)	Total N (%)
Masculin	10 (66,70)	14 (82,35)	24 (75)
Féminin	5 (33,30)	3 (17,65)	8 (25)
Total	15 (100)	17 (100)	32 (100)

Dans le groupe dose standard, les hommes étaient plus représentés avec 66,70% (10/15), soit un sexe ratio de 2 en faveur des hommes.

Dans le groupe double dose et double fréquence les hommes étaient plus représentés avec 82,35% (14/17), soit un sexe ratio de 4,6 en faveur des hommes.

La participation des hommes et des femmes était comparable entre les deux groupes de traitement ($p=0,42$; Test Exact de Fisher).

Tableau 2: Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge dans les deux groupes de traitement

Tranche d'âge	Dose standard N (%)	Double dose et fréquence N (%)	Total N (%)
18 – 40 ans	5 (33,3)	5 (29,4)	10 (31,2)
41 – 50 ans	5 (33,3)	3 (17,7)	8 (25)
≥ 51 ans	5 (33,4)	9 (52,9)	14 (43,8)
Total	15 (100)	17 (100)	32 (100)

Dans le groupe dose standard aucune différence n'a été observée entre les âges.

Dans le groupe double dose et double fréquence la tranche d'âge la plus représentée était celle de 51 ans et plus avec 52,9% (9/17). La moins représentée était celle de 41-50 ans avec 17,7% (3/17).

Tableau 3: Répartition de la population d'étude selon la provenance

Provenance	Dose standard N (%)	Double dose et fréquence N (%)	Total N (%)
Bougoudiana	5 (33,3)	5 (29,4)	10 (31,2)
Tiénéguebougou	10 (66,7)	12 (70,6)	22 (68,8)
Total	15 (100)	17 (100)	32 (100)

Il y avait beaucoup plus de participants venant du village de Tiénéguébougou dans les 2 groupes avec respectivement 66,7% et 70,6% dans le groupe dose standard et double dose et double fréquence.

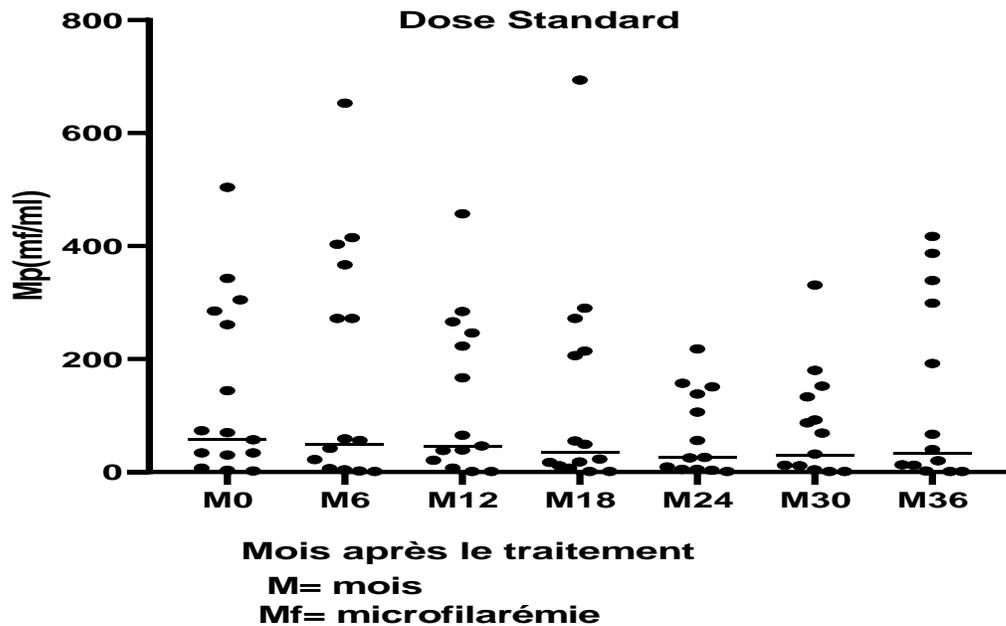


Figure 3 : Niveau de réduction de la microfilarémie à *M. perstans* entre M0 et M36 dans le groupe dose standard après le traitement

Dans le groupe dose standard, après le traitement entre M0 et M36, aucune réduction significative de la moyenne géométrique de la mf à *M. perstans* n'a été observée.

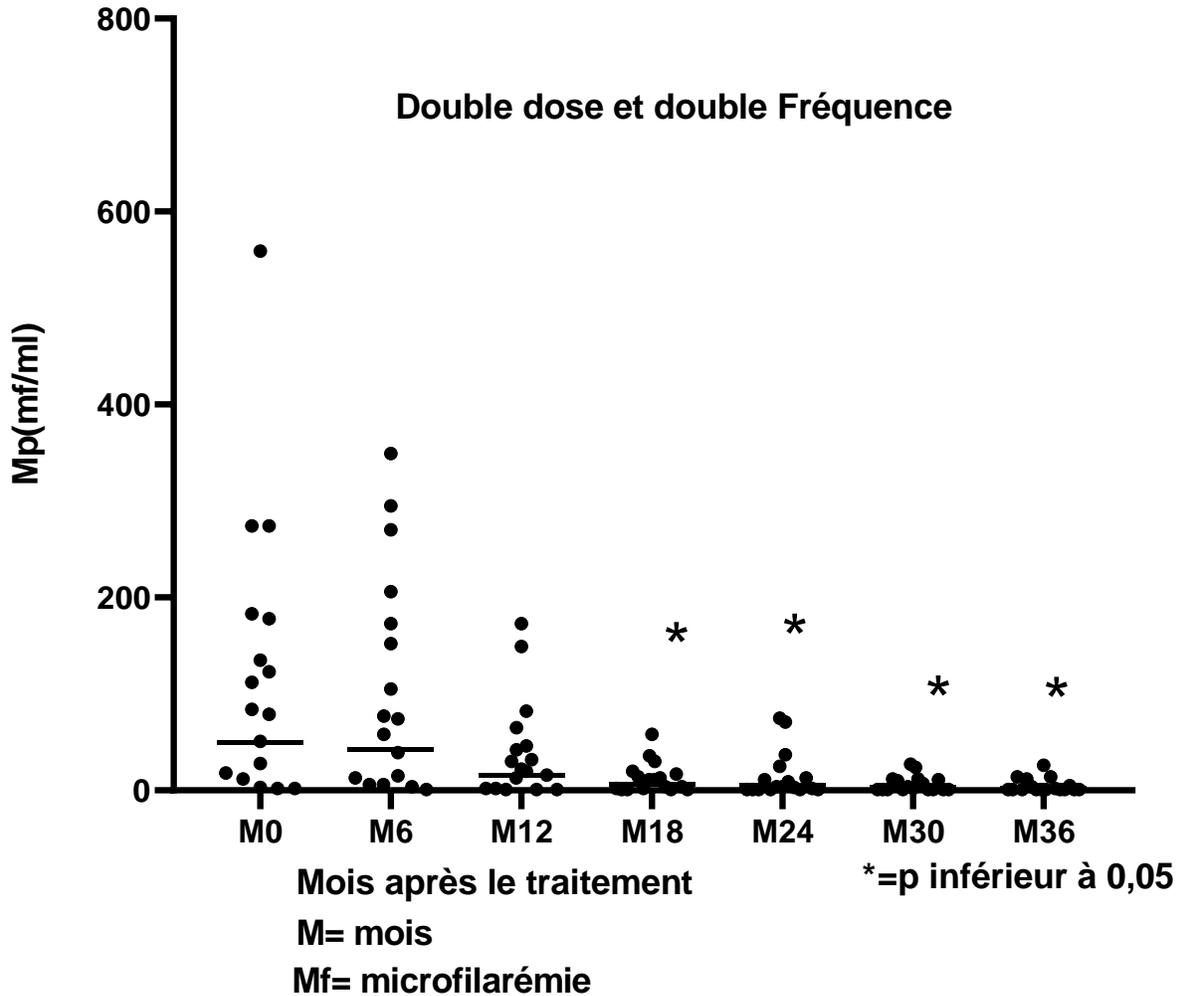


Figure 4: Niveau de réduction de la microfilarémie à *M. perstans* entre M0 et M36 dans le groupe double dose et double fréquence après le traitement

Dans le groupe double dose et double fréquence après le traitement entre M0 et M12, aucune réduction significative de la moyenne géométrique de la mf à *M. perstans* n'a été observée avec respectivement : (test U de Mann Whitney=199 ; p=0,77) ;(test U de Mann Whitney=106 ; p=0,61) ; (test U de Mann Whitney=73 ; p=0,06)

Cependant une réduction significative de la moyenne géométrique dans le même groupe de traitement a été observée entre M18 et M36 avec respectivement : (test U de Mann Whitney=60,5 ; p=0,01) ; (test U de Mann Whitney=52,50 ; p=0,01) ; (test U de Mann Whitney=41 ; p=0,002) ; (test U de Mann Whitney=38 ; p=0,001).

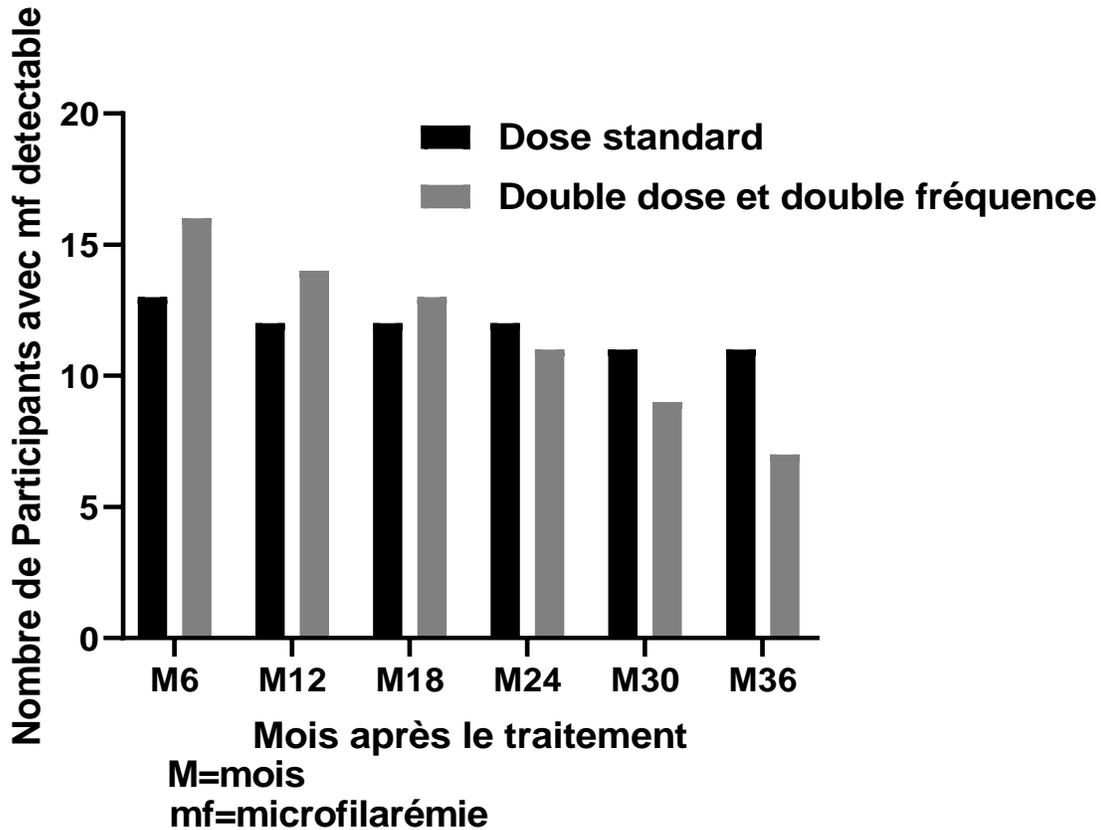


Figure 5: Clairance de la microfilarémie à *M. perstans* selon les périodes de suivi dans les deux groupes après le traitement

Dans le groupe double dose et double fréquence après le traitement la proportion des personnes avec une mf détectable à varie de 16/17 soit 94,1% au M6 ; de 14 /17 soit 82,4% au M12 ; de 13/17 soit 76,5% au M18 ; de 11/17 soit 64,7% au M24 ; de 9/17 soit 52,9% au M30 ; de 7/17 soit 42,2% au M36.

Dans le groupe dose standard après le traitement la proportion des personnes avec une mf détectable à varie de 13/14 avec 92,9% au M6 ; de 12 /14 avec 85,5% au M12 ; de 12/14 avec

85,5% au M18 ; de 12/13 avec 92,3% au M24 ; de 11/13 avec 84,6% au M30 et de 11/13 avec 84,6% au M36.

La comparaison de la clairance de la mf à *M. perstans* entre les deux groupes était significative à M36 (Test exact de Fisher ; $p=0,02$). A noter que certains patients ont été perdus de vue

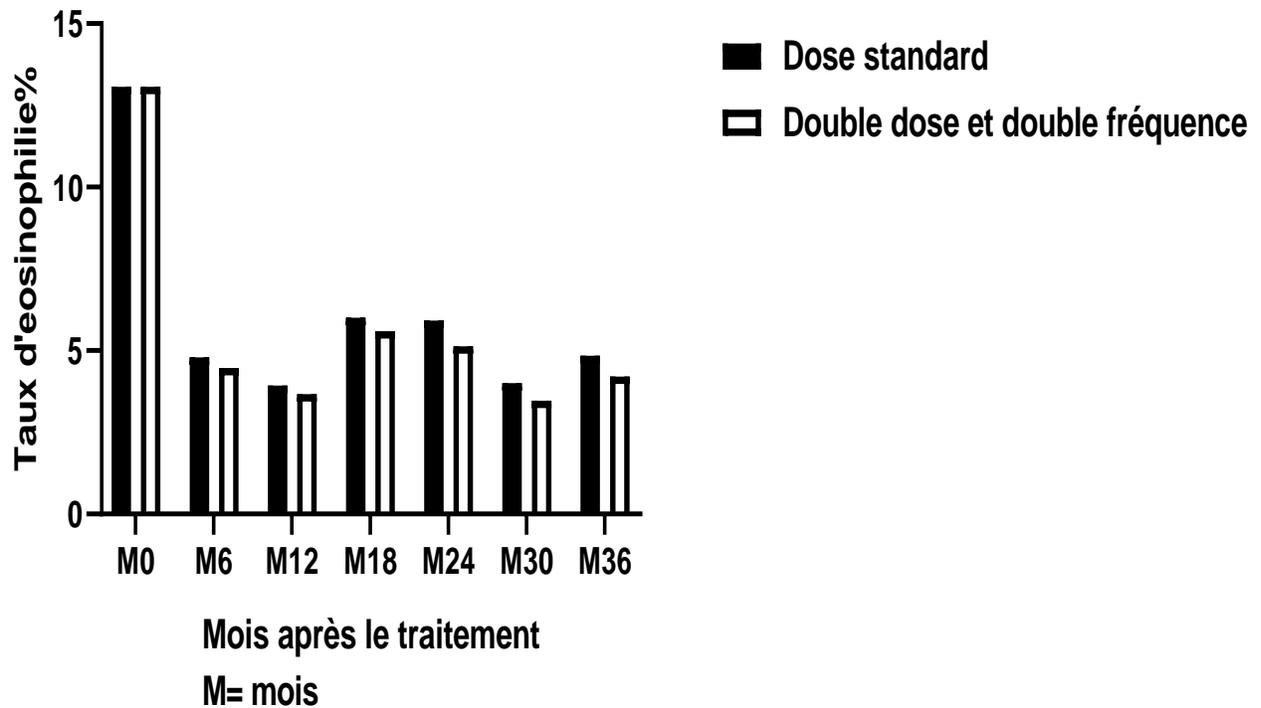


Figure 6: Niveau de variation du taux d'éosinophilie dans les deux groupes suivant les périodes de suivi après le traitement

Dans le groupe dose standard après le traitement le taux moyen de l'éosinophilie variait de 13,7% au M0 ; de 4,79% au M6 ; de 3,93% au M18 ; de 6% au M24 ; de 5,92% au M30 ; de 4% au M36.

Dans le groupe double dose et double fréquence après le traitement le taux moyen de l'éosinophilie variait de 13,7% au M0 ; de 4,47% au M6 ; de 3,67% au M12 ; de 5,60% au M24 ; de 5,13% au M24 ; de 3,47% au M30 et de 4,20% au M36.

Aucune différence statistiquement significative entre les taux d'éosinophilie n'a été observée entre les deux groupes 36 mois après le traitement (95% IC dose standard 4,85% [3,13 – 9,02] et 95% IC double dose 4,20% [2,56 – 8,76]).

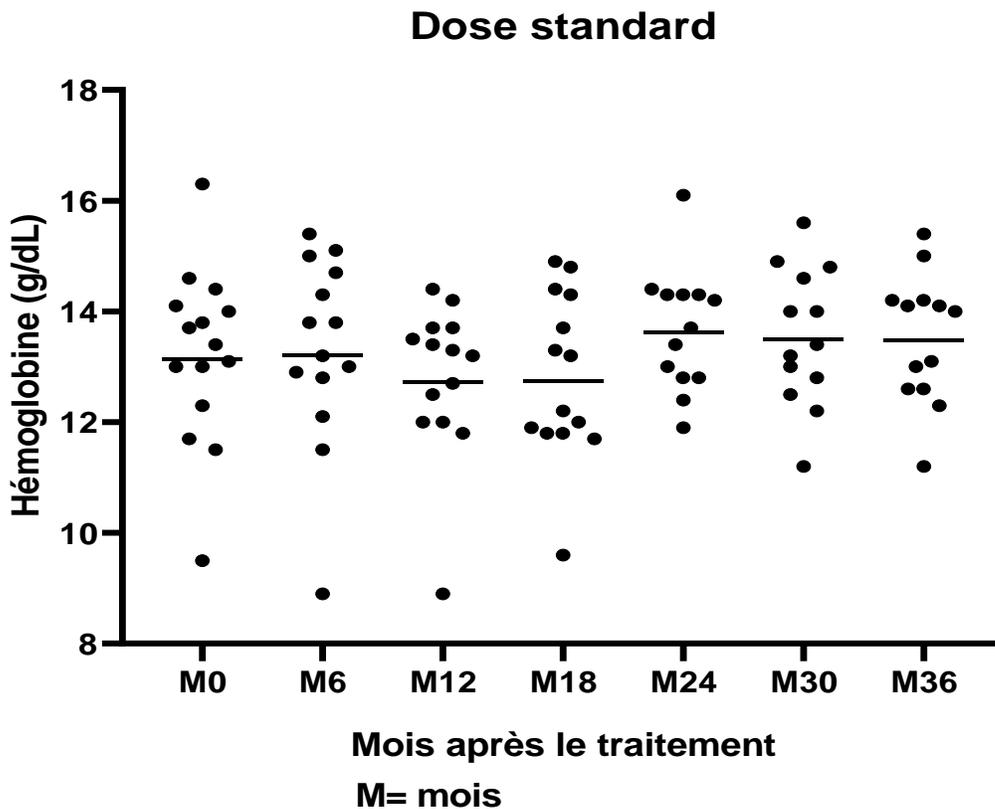


Figure 7 : Niveau de variation du taux d'hémoglobine après le traitement dans le groupe dose standard en fonction des périodes de suivi de traitement

Dans le groupe dose standard, la médiane de l'hémoglobine a varié de 13,4g/dl au M0 ; de 13g/dl au M6 ; de 12,7g/dl au M12 ; de 12,7g/dl au M18 ; de 13,4g/dl au M24 ; de 13,4g/dl au M30 et de 13,4g /dl au M36.

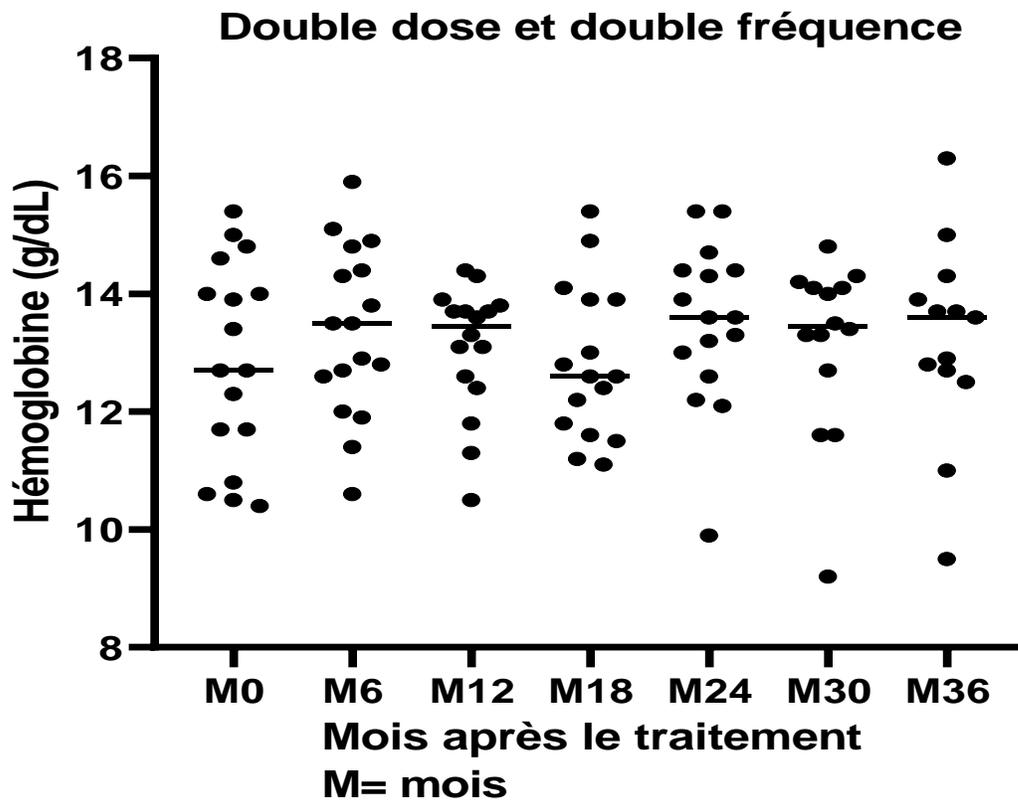


Figure 8 : Niveau de variation du taux d'hémoglobine après le traitement dans le groupe double dose et double fréquence en fonction des périodes de suivi de traitement

Dans le groupe double dose et double fréquence, la médiane de l'hémoglobine a variée de 12,7g/dl au M0 ; de 13,5g/dl au M6 ; de 13,3g/dl au M12 ; de 12,6g/dl au M18 ; de 13,6g/dl au M24 ; de 13,5g/dl au M30 et de 13,7g/dl au M36.

Le taux d'hémoglobine ne présentait aucune différence significative dans le groupe dose standard (Kruskal Wallis= 3,48 ; $p=0,74$), ni dans le groupe double dose et double fréquence (Kruskal Wallis = 4,10 ; $p = 0,6$).

Tableau 4: Répartition des évènements indésirables observés dans les deux groupes de l'étude

Evènements indésirables	Groupe de traitement		Période de suivi	Relation avec le médicament de l'essai	
	Dose standard	Double dose		Non	Non
Evènement indésirables non retrouvés	Fréquence %	Fréquence %	M0	Oui	Oui
Fièvre	3 (33,33)	1(12,5)	M6	Oui	Oui
Céphalée	6 (66,67)	4(50)	M12	Oui	Oui
Vomissement	0 (0)	1(12,5)	M18	Non	Oui
Diarrhée	0 (0)	1(12,5)	M24	Non	Oui
Signes respiratoires	0 (0)	1(12,5)	M30	Non	Oui
Evènements indésirables non retrouvés	0 (0)	0(0)	M36	Non	Non

A l'enrôlement aucun sujet ne présentait un évènement indésirable. Au M6 3 cas soit 33,33% de fièvre et 6 cas soit 66,67% de céphalées au M12 ont été rapporté dans le groupe dose standard, à noter aucun évènement indésirable n'a été rapporté dans le même groupe de traitement entre M18 et M36. Par contre dans le groupe double dose, double fréquence au M6 1 cas soit 12,5% de fièvre, 4 cas soit 50% de céphalée au M18, 1 cas soit 12,5% de diarrhée au M24 et 1 cas soit 12,5 % de signe respiratoire ont été rapporté. La fièvre était l'évènement indésirable le plus fréquent dans le groupe dose standard avec 66,67% et dans le groupe double dose double fréquence la céphalée était le plus représenté avec 50 %.

COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'étude qui a été conduite était un essai clinique randomisé ouvert pour tester l'efficacité de l'albendazole et de l'ivermectine avec 2 groupes de traitement : un groupe dose standard recevait 150 microgrammes par kilogramme de poids d'ivermectine et 400 mg d'albendazole tels que recommandé par OMS et un groupe, double dose et double fréquence qui recevait 300 mg par kilogramme de poids d'ivermectine et 800 mg d'albendazole et cela 2 fois par an. Les suivis ont été effectués au M0 (baseline), mois 6, mois 12, mois 18, mois 24, mois 30 et mois 36 chez les volontaires microfilarémiques dans deux villages du district sanitaire de Kolokani qui étaient Tiénéguébougou et Bougoudiana au Mali.

L'évaluation de l'efficacité du traitement a été faite en surveillant la microfilarémie (le niveau de réduction de la microfilarémie et la clairance), les paramètres biologiques tels que l'éosinophilie et l'hémoglobine ont été évalués. En plus il a été aussi évalué la survenue des effets indésirables.

6.1. Données sociodémographiques

Une prédominance masculine a été observée dans les deux groupes. Le sexe-ratio était de 2 dans le groupe dose standard et de 4,6 dans le groupe double dose et double fréquence.

La tranche d'âge de 51 ans et plus a été la plus représentée dans le groupe double dose et double fréquence avec un taux de 52,9% et la moins représentée a été celle de 41 – 50 ans soit 17,7%. Aucune différence de proportion entre les tranches d'âge n'a été observé dans le groupe dose standard. Cela pourrait s'expliquer par la grande participation des personnes âgées dans l'étude.

6.2. Niveau de réduction de la microfilarémie et de la clairance

La moyenne géométrique a été utilisée pour évaluer les variations du niveau de la microfilarémie en comparant la moyenne géométrique de la mf de *M. perstans* dans les différents groupes de traitements.

Au cours des 12 premiers mois de suivi, aucune réduction statistiquement significative ($p = 0,06$) de la microfilarémie à *M. perstans* n'a été observée après administration de l'albendazole et de l'ivermectine dans le groupe double dose et double fréquence. Dans ce même groupe, ce n'est qu'à partir du 18^{ème} mois de traitement qu'une réduction statistiquement significative de la moyenne géométrique ($p=0,01$) n'a été observée de même qu'au M 36 après le traitement. Ceci

permet de dire que l'administration de l'albendazole et de l'ivermectine à double dose et à double fréquence permet une réduction considérable de la microfilarémie par rapport à la dose standard. Des résultats similaires ont été obtenus par Belizario et al (2003) [18] Au cours d'une étude, comparant l'efficacité de l'albendazole, ivermectine et la diethylcarbamazine sur *Ascaris* et *Trichuris spp*, en utilisant le (test de Chi-carré ; $p=0,001$).

Dans le groupe ayant reçu la dose standard d'albendazole et l'ivermectine, aucune réduction significative n'a été observée ($p > 0,05$) pour la microfilarémie. Knopp et al (2010) [19] avaient fait le même constat au cours d'une étude comparant l'efficacité de l'albendazole ou du mebendazole administrés séparément et en association avec l'ivermectine sur les *Trichuris*.

Une diminution progressive de la proportion des personnes avec une microfilarémie détectable a été observée dans les différents groupes après administration de l'albendazole et de l'ivermectine. Cela peut être due aux effets des molécules utilisées.

Au 6^{ème} mois de suivi la clairance était de 92,9% dans le groupe double dose et double fréquence alors qu'elle était de 84,6% au 36^{ème} mois. Cependant au 36^{ème} mois de suivi une réduction significative ($p=0,02$) de la clairance a pu être observée entre les deux groupes. Ce qui concorde avec certains résultats antérieurs notamment ceux de Belizario et al (2003) [18] au cours d'une étude comparant l'efficacité de l'albenbendazole, l'ivermectine et la diethylcarbamazine sur les *Ascaris* et *Trichuris trichuira*.

6.3. Variation des taux d'éosinophilie et d'hémoglobine

Au cours de notre étude, une diminution du taux d'éosinophilie a pu être observée entre les deux groupes pendant la durée du suivi (figure 6) et aucune variation n'a été constatée au niveau du taux d'hémoglobine dans les deux groupes de traitement (figure 8 et 9).

6.4. Évènements indésirables

Les évènements indésirables recherchés étaient essentiellement la fièvre, les céphalées, les vomissements, la diarrhée et les signes respiratoires. Contrairement à certaines études antérieures notamment celle de Asio et al (2009) [17] quelques évènements indésirables liés à la double et à la double fréquence ont été recensés au cours de cette étude. Cette différence peut s'expliquer par le fait que Asio et al (2009) ont procédé à la recherche d'évènements indésirables seulement au

7^{ème} jour du traitement pour une durée d'étude de 12 mois. Cependant une diminution du nombre des évènements indésirables rapportés a été observée au cours de l'évolution du suivi. Au 36^{ème} mois de suivi, aucun évènement indésirable n'a été observé. Ce qui permet de conclure à la nécessité de mener d'autres études pour mieux étudier la pharmacovigilance du régime double dose et double fréquence aux regards de quelques effets indésirables notés. La présente étude a démontré que le régime de la dose standard était bien plus toléré que celui de la double dose et double fréquence par les sujets car aucun effet indésirable n'a été observé dans ce groupe à partir du 18^{ème} mois de suivi mais cette différence n'était pas significative d'où l'importance de considérer la double dose et double fréquence dans le traitement de la Mansonellose en milieu tropical.

Limites de l'étude :

Les enfants de moins de 14 ans ont été exclus, de même que les femmes enceintes et allaitantes. Les moyens diagnostiques sont limités pour l'infection à *M. perstans*. De nos jours, les tests immunologiques ne sont pas disponibles pour le diagnostic de *M. perstans*. A noter également que certains ont été perdu de vue pendant l'étude, ceci pourrait être due au déplacement, au voyage, au abandon ou des cas de décès non signalés dans notre contexte.

CONCLUSION
ET
RECOMMENDATIONS

7. CONCLUSION

Au terme de cette d'étude, nous pouvons conclure que le régime dose standard n'a pas pu détecter une différence significative dans la réduction de la microfilarémie à *M. perstans* aussi que la clairance. Cependant une réduction significative de la mf de *M. perstans* et de la clairance à été mise en évidence dans le groupe double dose et double fréquence, tan disque les paramètres biologiques comme l'hémoglobine étaient stable, nous déduisons que la double dosse et la double fréquence est plus efficace que la dose standard mais avec beaucoup d'effet indésirable.

8. RECOMMANDATIONS

Au terme de l'étude réalisée dans le district sanitaire de Kolokani, les recommandations suivantes peuvent être formulées :

❖ Aux autorités politiques et administratives

- Renforcer la sensibilisation des populations vivant en zone d'endémie filarienne pour leur participation massive aux études de recherche en santé publique.

❖ Aux chercheurs

- Etendre les investigations sur la double dose et la double fréquence de l'albendazole et de l'ivermectine qui sont efficace pour résoudre le problème de l'observance.

- Initier des études épidémiologiques permettant d'élucider la pathogénicité de l'infection à *M. perstans*.

❖ Aux populations des zones d'endémie filarienne

- Respecter les mesures individuelles et collectives de protection anti vectorielle.

- Se conformer aux recommandations des spécialistes en la matière.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

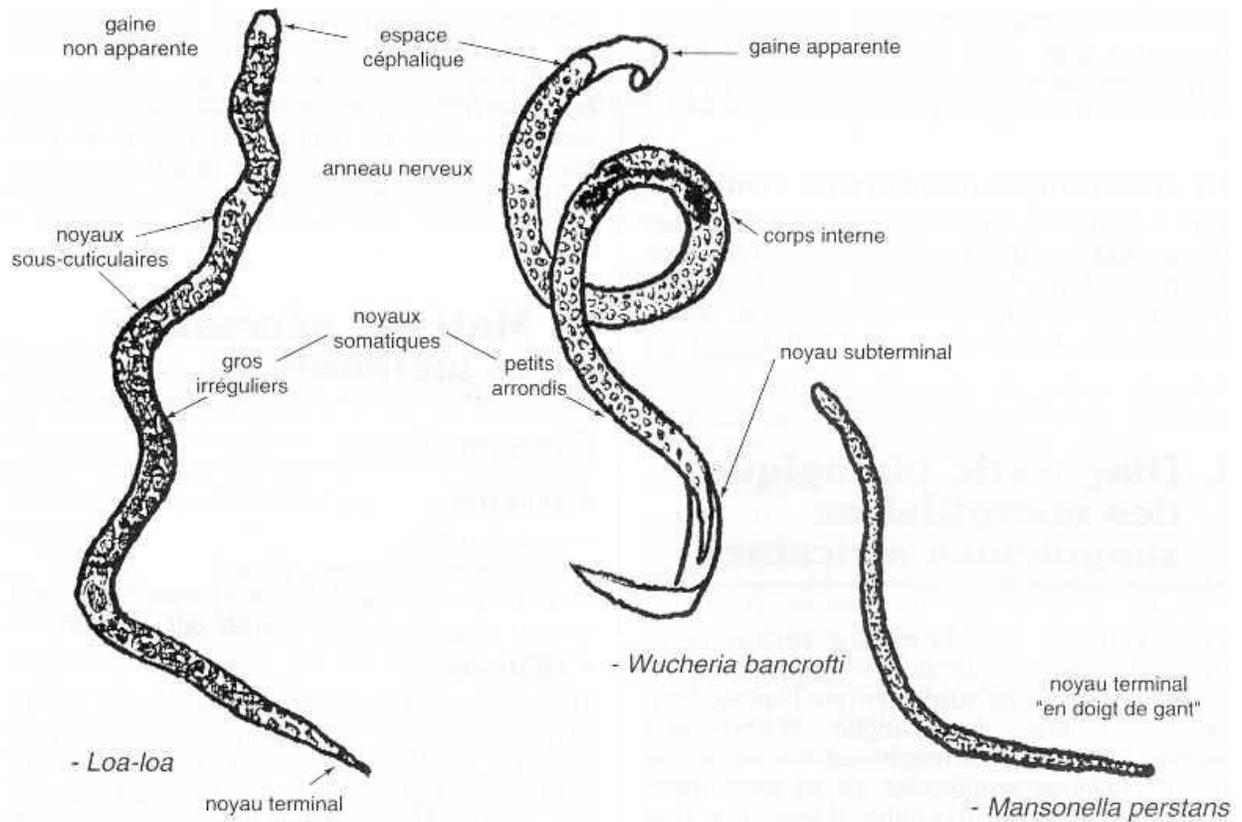
1. KEITA MF. Aspects épidémiologiques des filarioses à *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* et *Tetrapetalonema perstans*. Etude de leur association en république du Mali [Thèse de Médecine]. [Bamako]: Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali; 1974;79-M-4.
2. Adolph PE, Irving G, Kagan Russell MC, Quay M. Diagnosis and treatment of *Acanthocheilonema perstans* Filariasis. Am J Trop Med Hyg. 1962 Jan;11(1):76-88.
3. Gentilini M. Médecine tropicale. Flammarion-Medecine-Sciences.1993;5.p 928
4. El Setouhy, Ramzay RM, Ahmed ES, Kandil AM, Hussain O, Forid HA et al. A randomized clinical trial comparing single and mutli-dose combination therapy with diethylcarbamazine and albendazole for treatment of bancroftian filariasis. Am J Trop Med Hyg. 2004 Feb;70(2):191-6.
5. Bregani ER, Rovillini A, Mbaidounm N, Magnini MG. Comparison of different anthelmintic drug regimens against *Mansonella perstans*. Filariasis. Trop Med Hyg. 2006 may;100(5):458-63.
6. Onapa AW, Simonsen PE, Bachr I, Pedersen EM. Rapid assessment of the geographical distribution of *mansonella perstans* infecions in Uganda, by screening schoolchildren for microfilaire. Afr Trop Med. 2005;99(4):383-93.
7. Wanji S, Tendongfor N, Esum M, Ndindeng S, Enyong P. Epidemiology of concomitant infections due of two *Loa loa*, *Mansonella perstans*, and *Onchocerca volvulus* in rain forest villages of Cameroon. Med Microbiol Immunol. 2003 Feb;192(1):15-21.
8. Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. Emdosymbionts filarfial nematode bacterial *Wobachia*. Prog Parasitol. 2005;60:245-84
9. Coulibaly YI, Dembélé B, Diallo AA, Lipner EM, Doumbia SS, Coulibaly SY et al. Un essai randomisé de la doxycycline pour l'infection à *Mansonella perstans*. J Med.2009; 361(15) :1448-58.
10. Beach MJ, Streit TG, Addiss DG, Prospere R, Roberts JM, Lamine PJ et al. Assessment of combined ivermectin and albendazole for treatment helminth and *wuchereria bancrofti*. infections in Haitian school children. Am J Trop Med Hyg. 1999;60(3):479-86.
11. Centers for Diseases Control and prevention: evolutionary cycle of *Mansonella perstans*. [Internet]. Evolutionary cycle of *Mansonella perstans*. 25apr. Available on : <http://www.dpd.c.d.e.gov/dpdx>
12. Strickland GT. Hunter's. Tropical medicine. Sixth. 1984.p 755-758.
13. Robert F. Encyclopedia-medical-chirurgial. Infectious diseases. 1976;2:1017.

14. Adams VJ, Lombard LJ, Dhansay MD, Markus M, Finchman JE. Efficacy of albendazole against the whipworm *trichuris trichiura*-a randomised, controlled trial. South Afr Med J. 2004;94(12):972-6.
15. Tsague D, Kamgno J, Moyou-Somo R, Boussinesq M. Effect of a three-day regimen of albendazole (800 mg daily) on *Lo loa* microfilaremia. Ann Trop Med Parasitol. 2002;96(7):707-15.
16. Awadzik K, Hero M, Opoku M, Buttner DW, Gilles HM. The chemotherapy of *onchocerciasis* XV Studies with albendazole. Ann Trop Med Parasitol. 1991;42(4):356-60.
17. Asio SM, Simonsen PE, Onapa AW. *Mansonella perstans*: safety and efficacy of ivermectin alone, albendazole alone and the two drugs in combination. Ann Trop Med Parasitol. Jan 2009;103(1):31-7.
18. Belizario VY, Amarillo ME, de Leon WU. A comparison of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin, and diethylcarbamazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris* spp. Bull World Health Organ. 2003;81(1):35-42.
19. Knopp S, Mohammed KA, Speich B, Hattendorf J, Khamis IS, Khamis AN, et al. Albendazole and Mebendazole Administered Alone or in Combination with Ivermectin against *Trichuris trichiura*: A Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 15 dec 2010;51(12):1420-8.
20. Dembélé B, Coulibaly Y I, Dolo H, Konaté S, Coulibaly S I, Sanogo D et al. Use of high- dose, twice yearly albendazole and ivermectin to suppress *Wuchereria bancrofti* microfilarial levels. Clin infect Dis.2010 dec.1;51(11):1229-35.

ANNEXES

10. ANNEXES

Identification des microfilaires



Source : modifié de OMS, 2018 (<http://www.bioltrop.fr/08diagparasito/filarioses.htm#Identification>)

Identification des microfilaires

	<i>Dipetalonema perstans</i>	<i>Mansonella ozzardi</i>	<i>Loa loa</i>	<i>Wuchereria bancrofti</i>	<i>Brugia malayi</i>
Longueur (μ)	90 — 200	150 — 200	250 — 300	300 — 330	250
Largeur (μ)	4 — 6	5	6 — 8	6 — 8	5
Gaine	sans	sans	courte	longue	longue
Coloration gaine	—	—	peu colorée	peu colorée	bien colorée en rose pourpre
Attitude	courbures régulières	courbures régulières	tortillée	courbures régulières	tortillée
Noyaux somatiques	petits, serrés	petits, serrés	gros, serrés	petits, séparés arrondis	petits, serrés
Espace céphalique	très court	très court	long	court	long
Queue	arrondie	effilée	effilée	effilée	2 renflements
Noyau de la queue	terminaux	terminaux	terminaux	subterminaux	terminaux
Corps interne	non coloré	ébauche	invisible	visible, unique	visible, 3 masses
Pore excréteur	grand	grand	grand	petit	grand
Pore anal	assez grand	grand	grand	petit	grand

Source : modifié de OMS, 2018 (<http://www.bioltrop.fr/08diagparasito/filarioses.htm#Identification>)

11. FICHE SIGNALÉTIQUE

Français

Nom : FAYINKE

Prénom : Tounko

Section : Médecine générale

Adresse e-mail : tounko@icermali.org/tounko@gmail.com

Titre : Etude pilote de l'efficacité de l'albendazole et de l'ivermectine sur *Mansonella perstans* chez les volontaires infectés dans le village de Tiénéguébougou et Bougoudiana dans le district sanitaire de Kolokani au (Mali)

Année de soutenance : 2019

Pays : Mali

Lieu de dépôt : bibliothèque de la Faculté de Médecine, et d'Odontostomatologie (FMOS).
Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB).

Secteur d'intérêt : parasitologie, pharmacologie.

Résumé

Mansonella perstans (*M. perstans*) est un parasite filaire humain sévissant en Afrique centrale, en Afrique occidentale et en Amérique. Bien que l'infection à (*M. perstans*) soit asymptomatique chez la plupart des individus, une variété de symptômes a été décrite dont l'angioedème, le prurit, la fièvre. L'éosinophilie est habituelle. Etant donné que le traitement avec la doxycycline 200mg par jour pendant 6 semaines s'est avéré efficace contre (*M. perstans*), l'objectif de cette étude (essai clinique randomisé ouvert) était d'évaluer l'innocuité mais aussi l'efficacité de l'albendazole et de l'ivermectine sur *M. perstan*. (Les microfilaries). La densité de la charge parasitaire a sensiblement baissé aux 18^{èmes} mois ($p=0,01$) ; 24^{ème} ($p=0,01$) ; 30^{ème} mois ($p=0,002$) ; 36^{ème} mois ($p=0,001$) ; après le traitement avec l'albendazole et de l'ivermectine à double dose et double fréquence, ainsi que la clairance au 36^{ème} mois soit 84,6% ($p=0,02$). Une modification a été observée durant toute l'étude concernant le taux d'éosinophilie mais le taux d'hémoglobine est resté sans modification dans les deux groupes de traitement. Cette étude a

démontré que les molécules utilisées peuvent être efficace dans le traitement de l'infection à *M. perstans*.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer un autre dosage ou des combinaisons plus opérationnelles pour les traitements de masse ou individuel.

Mots clés : Efficacité, Albendazole, Ivermectine, *Mansonella perstans*, Mali

English

Name: FAYINKE

First name: Tounko

Section: General Medicine

E-mail address: tounko@icermali.org/ tounko@gmail.com

Title: Pilot study of the efficacy of albendazole and ivermectin on *Mansonella perstans* in infected volunteers in the village of Tiénéguébougou and Bougoudiana in the health district of Kolokani in Mali

Year of defense: 2019

Country: Mali

Place of deposit: library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology (FMOS). University of Bamako.

Sector of interest: parasitology, pharmacology.

Summary

Mansonella perstans (*M. perstans*) is a human parasite present in Central Africa, West Africa and America. Although the infection is asymptomatic in most individuals, a variety of symptoms have been described including angioedema, pruritus, fever. Eosinophilia is usual. Since treatment with doxycycline 200mg daily for 6 weeks was effective against (*M. perstans*), the objective of this study open-label randomized clinical trial was to evaluate the efficacy and as well as safety of albendazole and ivermectin on *M. perstans* microfilariae. The density of the parasite loads significantly reduced at the 18th month post-treatment (p=0.01), 24th month (p=0.01); 30th month (p=0.002); 36th month (p=0.001) after treatment with albendazole and ivermectin with double dose and double frequency. The clearance also decreased at 36th month 84.6% (p=0.02). A change was observed throughout the study regarding the eosinophilia rate but the hemoglobin level remained unchanged. This study proves that the molecules albendazole and ivermectin used can be effective in the treatment of *M. perstans* infection. Further studies are needed to test

another posology or more operational combinations for mass drug administration or individual treatments.

Keywords : Efficacy, Albendazole, Ivermectin, *Mansonella perstans*, Mali

12. SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes 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 je 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 de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois humaines.

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

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

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

Je le jure !!!