

Ministère de l'Education  
Nationale

Republique du Mali  
*Un Peuple Un But une foi*

Universite de Bamako

\*\*\*\*\*

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie

Année Universitaire 2005-2006

No

\_\_\_\_/

**IMPACT DU PORTAGE CHRONIQUE DE  
*SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM* SUR  
L'INFECTION PALUSTRE A BANDIAGARA,  
MALI**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le.....2006 à Bamako devant  
la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie

**Par Mlle Djelika DIABATE**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

**Membres du Jury**

**President : Professeur Dapa A Diallo**

**Examinateur : Professeur Amangana Dolo**

**Examinateur : Docteur Abdoulaye Dabo**

**Directeur de Thèse : Professeur Ogobara Doumbo**

**A notre Maître Professeur Dapa A DIALLO**

Professeur d'Hématologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Chef de service d'Héματο-oncologie de l'Hôpital du Point « G ».

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Soyez assuré, cher Maître de notre reconnaissance.

**A notre Maître et juge Professeur Abdoulaye DABO**

Maître de Conférence de Biologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Chef de l'Unité de Formation et de Recherche sur les Helminthoses et les Mollusques hôtes intermédiaires au DEAP/FMPOS.

Nous sommes particulièrement sensibles de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Permettez-nous, cher Maître, de vous témoigner de notre profonde gratitude.

**A notre Maître et co-directeur de thèse Professeur Amagana DOLO**

Maître assistant de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Nous avons beaucoup admiré vos qualités humaines et pédagogiques.

Votre simplicité, votre humilité, votre dynamisme font de vous un maître digne d'admiration.

Nous voudrions vous réitérer, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude et notre indéfectible disponibilité.

**A notre Maître et Directeur de Thèse Professeur Ogobara K DOUMBO**

Professeur de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine  
de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Cher Maître, nous vous remercions de la confiance que vous  
nous avez accordée en nous acceptant avec gentillesse dans  
votre service.

Veillez accepter, cher Maître, le témoignage de notre sincère et profonde gratitude et  
l'assurance de notre indéfectible attachement.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**C.R.M.T** : Centre Régional de Médecine Traditionnelle.

**DEAP** : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

**DMID/ NIAID**: Division of Microbiology and Infectious Diseases/ National Institutes of Allergy and Infections Diseases

**FMPOS** : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

**Hb** : Hémoglobine

**IFN** : Interféron

**IFI** : Immuno Fluorescence Indirecte

**IL** : Interleukine

**I.N.R.S.P** : Institut National de Recherche en Santé Publique

**IP** : Indice Plasmodique

**IS** : Indice Splénique

**MRTC** : Malaria Research and Training Center

**NIH** : National Institutes of Health

**PNLCSH** : Programme National de Lutte contre la Schistosomiase

**RBM**: Roll Back Malaria

**Th** : T-helper lymphocytes

**TCD8**:

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**UNESCO** : United Nation for Education and Science Organisation

## **REMERCIEMENTS :**

### **A ma tante Koni Diabaté**

Pour l'amour que tu as su réservé pour moi, et parmi tous.

### **A mes sœurs...**

**Mariam Diabaté**, pour cette admirable sagesse dont tu es la seule gardienne dans la famille.

**Fatoumata Diabaté**, Pour le soutien et l'incalculable affection que tu m'as donné. A toi j'ai retrouvé la sœur aînée, la sœur jumelle, l'intime amie, la confidente, et aussi la complice. Je reconnaitrai à jamais l'effort et le sacrifice que tu as investi à ma cause afin de me voir atteindre un jour ce but. Seul Dieu peut te récompenser.

**Fanta Kontao**, Pour l'hospitalité et les bons conseils que tu m'as témoigné ce jour-là à Ségou. Je me suis senti renaître pour affronter la vie à nouveau. Que Dieu te gratifie de sa bonté infinie.

### **A mes cousins et cousines,**

Sayon Koumaré, Balou Koumaré, Oumar Koumaré, Soungoba Ballo, Bassidy Ballo, Dramane Ballo, Yaya Ballo, Mama Ballo, Alimata Ballo, Adam Ballo, Satou Koumaré, Oumou Koumaré, Minata Koumaré, Hawa Koumaré. Pour l'assistance et tout le soutien que vous m'avez apporté.

### **A mon frère et ami Aourou Coulibaly,**

Tu m'as soutenu et entouré de toute ton affection fraternelle. Soit rassuré de ma profonde reconnaissance.

**A mes amies et complices**, Kadidia Maïga, Fatimata dite N'Go Yarro, Fatoumata Kéïta, Wassa Dramé, Emma Kassogué pour tout ce que vous avez consenti pour moi. Vos conseils et soutiens ne m'ont jamais fait défauts. A travers ce modeste travail, je voudrais vous témoigner ma profonde gratitude.

**A mes amis:** Yaya Diakité, Yacouba Samaké, Serge Koné, Mamady Koné, Tidiani Cissé, Votre amitié a été sans faille dans notre vie quotidienne, merci pour votre compréhension et recevez ici toute ma gratitude.

**A la famille feu Lamine Coulibaly Médina coura,**

Pour l'hospitalité et la générosité dont vous n'avez aménagé aucun effort pour m'offrir dans votre famille. Que Dieu vous en récompense.

**A la famille Alamir Maïga à Korofina Sud,**

Pour l'investissement que vous avez fourni durant plusieurs années pour mon éducation et ma formation scolaire. Recevez ici l'expression de mes vifs et sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

**A la famille Bakoroba Camara à Boukassoumbougou,**

Merci pour vos conseils.

**A la famille Souleymane Doumbia au Point-G,**

**A mes amis et camarades de promotion de la FMPOS :** Charles Arama, Aboubacar A. Oumar, Oumou Traoré, Abdoulaye Adamou, Bintou Sissoko, Méry Diop, Fatoumata Tounkara, Fatoumata Niangaly, Bruno Boro, Claudette Yala, Moussa Kouyaté, Mamadou Mounkoro, Garba Mahamane Nassirou, Mamadou Keita, Hawa Traoré, Mariam Diarra, Diakaridia Gouro. Merci pour votre sympathique collaboration.

**A toute la population de Bandiagara,** pour votre collaboration directe à la bonne réussite de cette étude.

**Au personnel du centre de santé de Bandiagara,** pour votre collaboration, votre contribution à la réalisation de ce travail a été sans faille. Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et mes encouragements.

**Au Docteur Drissa Coulibaly.** Pour l'immense effort de tous les jours, que tu déploies inlassablement pour tous, afin de tisser et consolider entre tous, un esprit de fraternité à la mode légendaire. Ta rigueur scientifique, ta simplicité, ton humilité, ton impartialité, ton abord facile, ton très grand humanisme font de toi un exemple digne d'inspiration pour tous. Reçois ici cher frère, l'expression de mes vifs et sincères remerciements, de mes profonds respects et reconnaissance.

**Au Docteur Ando B Guindo.** Pour l'esprit de sociabilité dont tu es l'unique gardien. Je voudrais te témoigner mes sincères reconnaissances et remerciements pour l'enseignement reçu et pour tes encouragements.

**Au Docteur Abdoulaye DABO.** Votre contribution à la réalisation de ce travail a été inestimable. Votre enseignement, vos conseils, votre disponibilité, vos qualités humaines, et votre amour du travail bien fait font de vous un maître exemplaire. Trouvez ici cher maître mes remerciements les plus sincères pour tout ce que vous avez fait.

**Au Docteur Sory.I Diawara.** Votre contribution et votre disponibilité ont permis la bonne finition de ce travail. Vos qualités, vos talents et votre admirable habilité font de vous l'idéal à atteindre.

**A Monsieur Abdoul Salam Kéïta,** Pour son endurance, sa précision, son objectivité, et sa très grande efficacité dans le travail. A vos côtés j'ai pu bénéficier une atmosphère propice au travail bien fait. Votre souci unique pour le travail, votre respect et impartialité à l'égard de tous fait de vous le co-équipier souhaitable.

**A toute l'équipe de Donéguébougou** notamment aux Drs Mohamed Balla Nyambélé, Moussa Kamaté, M'Bêh Sogoba, Moussa Konaré, Mady Sissoko.

**A tous nos maîtres du DEAP :** Dr Daouda Minta, Dr Abdoulaye Djmdé, Dr Mahamadou Thera, Dr Fanta Traoré, Dr Moctar Diallo, Dr Mahamadou Diakité, Dr Alassane Dicko, Dr Belco Poudiougou, Dr Abdoul Habib Beavogui, Mr Mamadou Bâ, Mr Ousmane Touré, Mr Mamadou Welé. Mes vifs remerciements pour vos enseignements et vos encadrements.

**A tous les chercheurs du DEAP.** Je ne citerai pas de nom au risque d'en oublier certains. Merci pour votre collaboration, votre contribution et pour votre esprit d'équipe.

**A tout le personnel du DEAP** (informaticiens, gestionnaires, chauffeurs et secrétaires).

J'aimerais vous remercier pour votre disponibilité et pour votre collaboration.

Au Professeur Marita Troye-Blomberg Directrice du Département d'Immunologie de l'Université de Stockholm et à son assistant le Docteur Salah. Nous vous remercions pour votre franche collaboration et pour notre formation sur les techniques Elispot.

**A tout le corps professoral de la FMPOS :** Je voudrais vous témoigner mes sincères remerciements pour l'enseignement reçu et pour vos encadrements.

Aussi le tien te témoigner ma profonde gratitude et mon attachement affectueux.

## **AUX MEMBRES DU JURY**

A notre Maître et Président du jury

### **Professeur Dapa A DIALLO**

Professeur d'Hématologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Chef de service d'Hémo-oncologie de l'Hôpital du Point « G ».

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons été très séduit par votre amour et

l'intérêt que vous accordez à notre formation. Nous avons beaucoup admiré vos qualités scientifiques et pédagogiques. Votre simplicité, votre disponibilité font de vous un grand maître digne d'admiration.

C'est un grand Honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Soyez assuré, cher Maître de notre reconnaissance.

A notre Maître et juge

**Docteur Abdoulaye DABO**

Maître de Conférence de Biologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Chef de l'Unité de Formation et de Recherche sur les Helminthoses et les Mollusques hôtes intermédiaires au Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Nous sommes particulièrement sensibles de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Homme de science et chercheur émérite, le regard critique que vous avez apporté à ce travail nous a été d'une aide précieuse.

Permettez-nous, cher Maître, de vous témoigner de notre profonde gratitude.

A notre Maître et co-directeur de thèse

**Docteur Amagana DOLO**

Maître assistant de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Nous avons beaucoup admiré vos qualités humaines et pédagogiques. Votre simplicité, votre humilité, votre disponibilité constante et permanente, votre rigueur, votre dynamisme font de vous un maître digne d'admiration.

Nous sommes très honoré pour votre confiance en nous proposant ce travail.

Nous voudrions vous réitérer, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude et notre indéfectible disponibilité.

A notre Maître et Directeur de Thèse

**Professeur Ogobara K DOUMBO**

Professeur de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Cher Maître, nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous acceptant avec gentillesse dans votre service.

Votre assiduité, votre rigueur, vos qualités humaines et votre éloquence dans la transmission de vos connaissances ont toujours suscité notre admiration.

C'est un grand honneur de nous compter parmi vos élèves.

Veillez accepter, cher Maître, le témoignage de notre sincère et profonde gratitude et l'assurance de notre indéfectible attachement.

# ***SOMMAIRE***

<b>I INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>II HYPOTHESE DE RECHERCHE.....</b>	<b>3</b>
<b>III OBJECTIFS.....</b>	<b>3</b>
<b>IV GENERALITES.....</b>	<b>4</b>
<b>V METHODOLOGIE.....</b>	<b>14</b>
<b>1 Lieu d'étude.....</b>	<b>14</b>
<b>2 Période d'étude.....</b>	<b>19</b>
<b>3 Type d'étude.....</b>	<b>19</b>
<b>4 Population d'étude.....</b>	<b>19</b>
<b>5 Echantillonnage.....</b>	<b>19</b>
<b>6 Critères d'inclusion et de non inclusion.....</b>	<b>20</b>
<b>7 Déroulement de l'étude.....</b>	<b>20</b>
<b>8 Evaluation clinique et biologique.....</b>	<b>21</b>
<b>9 Collecte et Analyse des données.....</b>	<b>23</b>
<b>10 Considérations éthiques.....</b>	<b>23</b>
<b>VI RESULTATS.....</b>	<b>26</b>
<b>1 Résultats descriptifs de la schistosomose.....</b>	<b>26</b>
<b>2 Résultats descriptifs du paludisme.....</b>	<b>27</b>
<b>3 Effets de le la coinfection paludisme/schistosomose.....</b>	<b>29</b>
<b>VII COMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>35</b>
<b>VIII CONCLUSION.....</b>	<b>38</b>
<b>IX RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>38</b>
<b>X RESUME.....</b>	<b>39</b>
<b>XI REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>41</b>
<b>XII ANNEXES.....</b>	<b>45</b>

## I INTRODUCTION

Dans les régions intertropicales où de nombreuses études ont été menées, deux grandes endémies parasitaires se placent au sommet des problèmes majeurs de santé publique. Il s'agit notamment du paludisme et de la schistosomose.

Selon l'OMS (2000) [1], plus de 2,4 milliards d'individus vivant dans les pays tropicaux sont exposés au risque d'impaludation avec 1,5 à 3 millions de décès chaque année sur 300 à 500 millions de cas de paludisme maladie. L'Afrique à elle seule paye 90% de ce lourd tribut à cause de l'espèce *falciparum*.

*Plasmodium falciparum* est de loin la plus pathogène des quatre espèces inféodées à l'homme, induisant ainsi des atteintes neurologiques ("neuropaludisme" ou "malaria cérébrale"), hématologiques (anémie sévère) et / ou des complications durant la grossesse ("paludisme gestationnel"). Et ceci, malgré la mise en route des nouvelles stratégies de contrôle du paludisme, dans le cadre le programme RBM .

Au Mali, le paludisme occupe 48% des consultations quotidiennes des centres de santé : [2] et est responsable de 26,77% de morbidité et de 11,64% de mortalité dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré [3]. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les groupes cibles.

La parasitose la plus endémique après le paludisme est la schistosomose qui, chaque année à travers le monde infecte 200 millions sur 600 millions d'individus exposés en zone d'endémie palustre [4]. Elle frappe surtout les enfants de 7-14 ans mais aussi les adolescents de 15 - 24 ans [5] qui souffrent des formes aiguës de la maladie alors que les complications sont l'apanage des adultes. Le Mali, comme de nombreux pays tropicaux et intertropicaux souffre d'un déficit pluviométrique chronique. La mise en œuvre des projets d'irrigation par la construction de grands ouvrages hydroélectriques et de petites retenues d'eau constitue pour l'Etat malien le fer de lance de notre économie depuis plusieurs années. La rétention de l'eau quelques mois après l'hivernage créé parallèlement des gîtes favorables à la fois au développement des vecteurs du paludisme et ceux de la

schistosomose [6]. Cette communauté de gîtes entre les vecteurs de ces deux parasitoses contribue à augmenter la fréquence de la co-infection paludisme-schistosomose. L'espoir est de nos jours tourné vers la vaccination. Le DEAP/FMPOS du Mali en étroite collaboration avec le DMID/NIAID est l'un des pionniers prometteurs d'un vaccin potentiel contre le paludisme. Le développement d'un vaccin dépend de la prédiction de la réponse immune de l'hôte. Mais il existe à l'heure actuelle peu d'informations sur la nature et l'importance des facteurs pouvant altérer la prévision de cette réponse immune. Parmi les facteurs susceptibles d'influencer cette réponse, nous avons retenu le phénomène de la co-infection parasitaire très fréquent en zone d'endémie palustre. Bandiagara est une zone où le taux de la co-infection parasitaire paludisme/schistosomose est assez élevé et où des essais vaccinaux contre le paludisme sont actuellement conduits. Il est donc important d'étudier l'interaction entre l'infection due aux schistosomes et celle due au paludisme à *Plasmodium falciparum* avant toute introduction de vaccins dans la zone. L'objectif de la présente étude était d'évaluer l'effet du portage de *Schistosoma hæmatobium* sur les indicateurs paludométriques à Bandiagara afin de comprendre l'évolution du phénomène dans le temps. Une telle évaluation aura pour conséquence de réduire les biais, et notamment l'interprétation des réponses immunes cellulaires y compris la production de cytokines et de déterminer et de préciser si un traitement des schistosomes est d'abord nécessaire avant les essais vaccinaux antipaludiques.

## II. HYPOTHESE DE RECHERCHE

La schistosomose chronique à *S. haematobium* peut modifier l'habileté des sujets qui en sont porteurs à organiser une meilleure défense contre les manifestations du paludisme aigu.

## **III. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **3.1. Objectif général**

- Etudier l'effet du portage de *Schistosoma haematobium* sur les indicateurs paludométriques à Bandiagara.

### 3.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer l'intensité de l'infection due à *S. haematobium* en fonction du sexe et de l'âge dans la population d'étude.
- Mesurer les indices paludométriques (IP, IG et anémie) dans la population d'étude.
- Comparer l'incidence des accès palustres, la parasitémie moyenne, l'anémie dans le groupe des sujets infectés par *S. haematobium* à celui des sujets non infectés.

## IV. GENERALITES

### 4.1. LE PALUDISME

#### **4.1.1. Epidémiologie de la maladie**

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie, fébrile et hémolysante résultant d'une interaction complexe entre l'hôte et l'une des quatre espèces plasmodiales inféodées à l'homme (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale*); la transmission se fait par inoculation des sporozoïtes après la piqûre infectante de la femelle d'un moustique du genre *Anopheles*.

Selon l'OMS[1], 2,4 milliards de personnes sont exposées à l'infection palustre et 300 à 500 millions de cas palustres sont recensés chaque année dans le monde avec environ 1,5 à 2,7 millions de décès. Le continent africain qui n'abrite que 10% de la population mondiale, présente à lui seul 90% des cas cliniques avec plus de 2 millions de cas enregistrés en Afrique au sud du Sahara où le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes.

Au Mali le paludisme est un problème prioritaire de santé publique. On y rencontre des zones à risque d'épidémie et de létalité élevée si la prise en charge n'est pas immédiate. Doumbo et al [7] y ont décrit en 1989 cinq faciès épidémiologiques :

- La zone soudano-guinéenne holoendémique (IP>85%), la transmission saisonnière est longue et dure 4 à 6 mois (de juin en novembre)
- Les régions de la savane soudanienne Nord et le Sahel hyperendémique ( $50 < IP < 75$ ) en saison des pluies, la transmission saisonnière est courte, elle dure 3 à 4 mois.
- La zone subsaharienne à transmission sporadique voir épidémique (IP<50%), observée au Sahara (Kidal en septembre 99, Tombouctou 89-94-96-99) ;
- La zone du delta intérieur du fleuve Niger et de riziculture (barrage) mésodermique (IP<40%), la transmission est bi ou plurimodale.
- Le milieu urbain ( peu propice à l'impaludation ) hypoendémique avec des formes graves et compliquées.

Dans un faciès épidémiologique déterminé, le niveau de l'immunité partielle de la population est inversement proportionnel au taux d'IP donné. Quatre espèces de parasites du genre Plasmodium sont responsables de la maladie chez l'homme:

- ❖ *P. falciparum* est l'espèce la plus pathogène et meurtrière, elle est responsable des formes graves et compliquées avec 62,02% des cas de neuropaludisme et 15,3% de la létalité hospitalière au Mali [2], on la retrouve dans 85% à 95% de la formule parasitaire au Mali [33]. C'est l'espèce dominante en Afrique tropicale, se retrouve aussi en Amérique Latine et en Asie ;
- ❖ *P. vivax* co-existe avec *P. falciparum* dans le reste du monde, et est présent dans certaines régions tempérées.
- ❖ *P. ovale*, principalement trouvée en Afrique de l'ouest tue rarement mais peut entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo infection ;
- ❖ *P. malariae* a une distribution mondiale très inégale. Elle n'est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo infection.

La transmission du plasmodium d'un homme à un autre se fait par l'intermédiaire d'un moustique dont le principal en cause est *Anopheles gambiae* dans la plus part des pays tropicaux. Il existe une possibilité de contamination inter-humaine directe : transmission par voie transplacentaire. En prenant le repas de sang nécessaire à sa ponte, la femelle infectée, injecte le parasite à son hôte. Alors commence un cycle complexe en deux étapes essentielles : un cycle asexué chez l'homme, et un cycle sexué chez le moustique.

Le parasite injecté à l'homme sous forme de "sporozoïte" migre rapidement, par voie sanguine, vers le foie. Il pénètre dans la cellule hépatique, où il se divise très activement pour donner naissance, en quelques jours, à des dizaines de milliers de nouveaux parasites : les "mérozoïtes". La cellule du foie éclate en libérant ces parasites dans le sang: là, ils pénètrent à l'intérieur des globules rouges et se multiplient. Lorsque ces derniers éclatent à leur tour, les mérozoïtes libérés dans la circulation sanguine infectent de nouveaux globules rouges.

Parallèlement, des parasites sexués mâles et femelles (gamétocytes) se forment dans le sang de l'homme infecté. Lorsqu'un moustique pique une personne infectée, il ingère ces gamétocytes, qui se transforment en gamètes. Leur fécondation engendre un zygote qui se transforme en ookinète et oocyste dans la cellule de la paroi stomacale du moustique. A l'intérieur de l'oocyte se différencient les sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires du moustique.

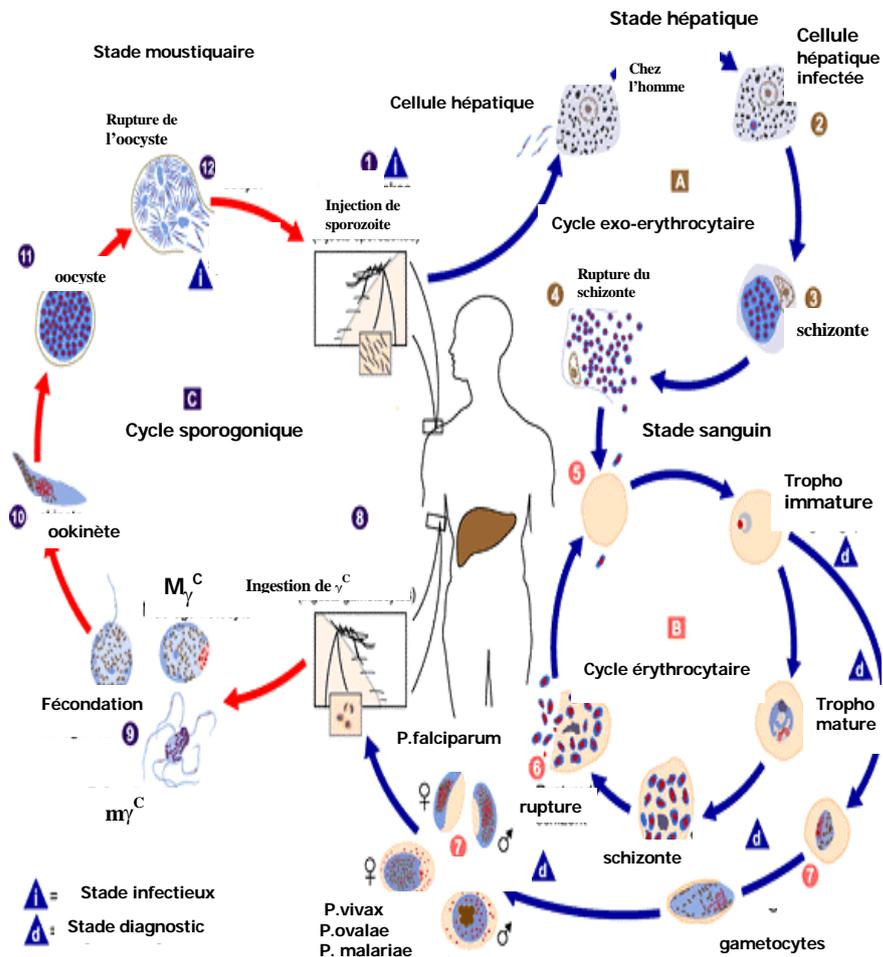


Figure 1: Cycle biologique du plasmodium

Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs ,Guide du stagiaire WHO/CDS/CPE/SMT/2002.18, Rev .1 Partie I.

#### 4.1.1. Immunité antipalustre

Jusqu'à ce jour, la réponse immune antipalustre n'est qu'en partie comprise. Cependant, l'implication de divers types de cellules apparaît clairement. Cette diversité cellulaire est indispensable pour le contrôle et l'élimination du parasite. A cet effet

l'expérience a établi une délicate balance entre l'immunité cellulaire Th1 dépendante et l'immunité humorale Th2 dépendante. Un déséquilibre de cette balance peut conduire à augmenter la sévérité de la maladie. Dans la plupart des infections à *P. falciparum*, le stade clinique le plus critique est observé pendant la phase intra-érythrocytaire. Au cours de la phase intra-hépatique se produit un corps bleu à la suite de multiplications asexuées. Deux phénomènes immunologiques majeurs se déroulent à ce niveau: la production d'IFN- $\gamma$  et la maturation des cellules TCD8+ cytotoxiques CMH classe I dépendantes.

Les cytokines de type Th1 ( IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12, TNF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) sont aussi reconnues comme responsables de la sévérité de l'infection. Parmi ces cytokines l' IFN- $\gamma$ , et le TNF- $\beta$  se distinguent par leurs niveaux dosés et jugés élevés d'une manière prédominante au cours d'un épisode aigu de paludisme. De même une activation accentuée du système monocyte-macrophage est attribuée aux niveaux élevés de TNF- $\alpha$  [8, 9].

La voie à prédominance Th1 est la première réponse immunitaire établie contre une infection aiguë à *P. falciparum*. Cette voie pourrait aussi générer les facteurs pathologiques inducteurs de paludisme aigu cérébral par surproduction de certains cytokines tel que le TNF-  $\alpha$  [ 8 ; 10 ].

L'évolution du paludisme entraîne l'établissement d'une seconde voie immunitaire à prédominance Th2 ( IL-4, IL-5, IL-10). Ces cytokines pendant les dernières phases de l'infection participeraient à l'éliminateur de parasites au stade sanguin [11]. L'induction précoce de la voie Th2 au cours d'un paludisme aigu à *P. chabaudi* chez les souris a entraîné une hyperparasitémie puis la mort [12].

## 4.2. LA SCHISTOSOMOSE

### **4.2.1. Epidémiologie de la maladie**

Les schistosomoses encore appelées bilharzioses sont des parasitoses dues à des vers plats ( plathelminthes) non segmentés de la classe des trématodes appelés bilharzies ou schistosomes. Ce sont des parasites du système veineux mésentérique ou splanchnique de l'hôte définitif. On rencontre sept espèces susceptibles d'infecter l'homme :

- *Schistosoma haematobium*, agent de la schistosomose uro-génitale rencontrée en Afrique au sud du Sahara, en Egypte, au Moyen-Orient.
- *Schistosoma mansoni*, agent de la schistosomose hépato-intestinale rencontrée en Afrique au sud du Sahara, en Egypte, en Amérique latine.
- *Schistosoma intercalatum*, agent de la schistosomose rectale rencontrée en Afrique centrale.
- *Schistosoma japonicum*, agent de la schistosomose dite artério-veineuse, rencontrée en Asie.
- *Schistosoma mekongi*, responsable de la schistosomose intestinale et artério-veineuse, rencontrée le long de certaines rives du Mékong au Laos et au Cambodge.
- *Schistosoma malayensis* et *Schistosoma mattheii* sont responsables de la bilharziose intestinale rencontrée en Malaisie, en Afrique de l'Est et du sud.

Les régions importantes d'endémie bilharzienne sont focalisées autour des foyers de transmission généralement bien délimités. Les aménagements hydrauliques, barrages ou périmètres irrigués sont presque toujours à l'origine d'une recrudescence importante de l'endémie. La schistosomose uro-génitale à *S. haematobium* est la plus fréquente. Elle s'étend de la zone forestière au Sahel, avec des particularités locales liées aux divers hôtes intermédiaires responsables de la transmission et bien adaptés à l'environnement correspondant. La schistosomose intestinale à *S. mansoni* occupe des espaces plus restreints. Elle peut être explosive là où la transmission est favorisée par des conditions écologiques spécifiques; Elle peut même diffuser en suivant l'extension des aménagements ou des migrations humaines . Son hôte intermédiaire, unique pour l'ensemble de la sous-région, est relativement exigeant. Ce qui explique les limites territoriales de *S. mansoni* qui ne dépasse pas le 16<sup>ème</sup> parallèle au nord.

La plus part des pays ont un programme national et/ou une équipe chargée d'organiser la lutte contre les schistosomoses au niveau national. Ceux-ci ne disposent pas toujours des moyens nécessaires pour leur fonctionnement. Malgré les efforts consentis depuis de nombreuses années et quelques réussites incontestables dans le contrôle de cette endémie parasitaire, le nombre de sujets atteints par les schistosomoses ne diminue pas significativement.

Au Mali les enquêtes de sondage réalisées par le PNLCSH de 1984 à 1994 ont montré que le quart de la population est infecté par *Schistosoma haematobium*. La prédominance de la forme uro-génitale est liée à la grande dispersion de son principal hôte intermédiaire *Bulinus truncatus* [13]. Les régions les plus endémiques sont celles de Kayes, Koulikoro, Ségou, Mopti, et Bamako. Les enfants âgés de 7 à 14 ans sont les plus infectés avec des prévalences souvent supérieures à 80% dans certains villages de l'office du Niger et le long du fleuve Sénégal [14].

Contrairement à *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* semblent confirmés dans les zones de riziculture irriguée et dans certains biotopes permanents ou semi-permanents. Les exigences thermiques semblent déterminer la distribution géographique de cette espèce. Depuis 1982 un Programme National de Lutte Contre La Schistosomose (PNLCSH) a été mis en place. Sa stratégie de lutte repose sur la chimiothérapie de masse au praziquantel dans les zones où la prévalence dépasse 50%, la chimiothérapie sélective pour des taux inférieurs à 50% associée à l'éducation des collectivités pour la promotion de l'hygiène et de l'assainissement [15]. L'objectif premier de la lutte contre les schistosomoses doit être de réduire la morbidité. Cet objectif, simple, accessible d'évaluation facile, sous réserve que l'on recueille les indicateurs pertinents avant, pendant et après les interventions.

L'écologie de la transmission des schistosomoses et la recherche d'indicateurs rapides de transmission fait correspondre à chaque type de mare ou de point d'eau un système écologique particulier. La transmission des schistosomes est liée à la biologie des hôtes intermédiaires (composition spécifique, densité de peuplement, variation saisonnière) et à certains comportements humains conditionnant les contacts avec l'eau, l'hygiène notamment. L'identification des points d'eau à risque par les indicateurs géographiques (végétation, indices d'utilisation des points d'eau par les populations, variation saisonnière du volume d'eau) et l'implication des modalités de transmission du parasite sont très importantes pour les stratégies de lutte.

Le cycle du parasite débute par l'élimination des oeufs dans les urines ou dans les selles. Ces oeufs sont détruits par dessiccation s'ils ne tombent pas dans l'eau. Une fois dans l'eau ils éclosent et libèrent un miracidium qui nage et pénètre un

mollusque hôte intermédiaire spécifique par la sole pédieuse ou les tentacules. Les gîtes (eaux stagnantes, bords de rivières, berges de lacs, canaux d'irrigation, etc.) sont les lieux de transmission où les mollusques parasités libèrent dans l'eau des formes parasitaires cercaires issues de la multiplication asexuée du miracidium. Celles-ci infestent l'homme par voie transcutanée. Cette pénétration larvaire cutanée est généralement asymptomatique ou entraîne un prurit. Les cercaires traversent l'épiderme et le derme, gagnent la circulation sanguine par les petits vaisseaux. Elles se transforment par mues successives en schistosomules qui sont transportés par le courant sanguin jusqu'au niveau du cœur, puis ils passent dans les poumons. De là, ils migrent par les veines vers le système porte hépatique où ils deviennent adultes mâles ou femelles et s'accouplent. Certains vers adultes effectuent un passage trans-hépatique et peuvent s'engager dans le foie. Des veinules portes, le couple de schistosome se déplace à contre courant sanguin vers les lieux de ponte. Le trajet s'effectue d'abord de la veine porte mésentérique inférieure, puis de la veine hémorroïdale supérieure vers le plexus hémorroïdal. *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, et *Schistosoma intercalatum* s'arrêtent en général à ce niveau, alors que *Schistosoma haematobium*, agent de la schistosomose uro-génitale poursuit son trajet jusqu'au plexus vésical. Une fois dans les veinules des plexus ci-dessus cités, la femelle quitte le mâle pour s'engager dans les fines ramifications veineuses des parois des organes creux (vessie et intestin) pour pondre 6 à 8 semaines après l'infestation. Une partie des oeufs est à nouveau éliminés par les excréta, urines mais la majorité des oeufs restent bloquéé dans les tissus et sont à l'origine du granulome bilharzien, point de départ de toutes les complications liées à la maladie.

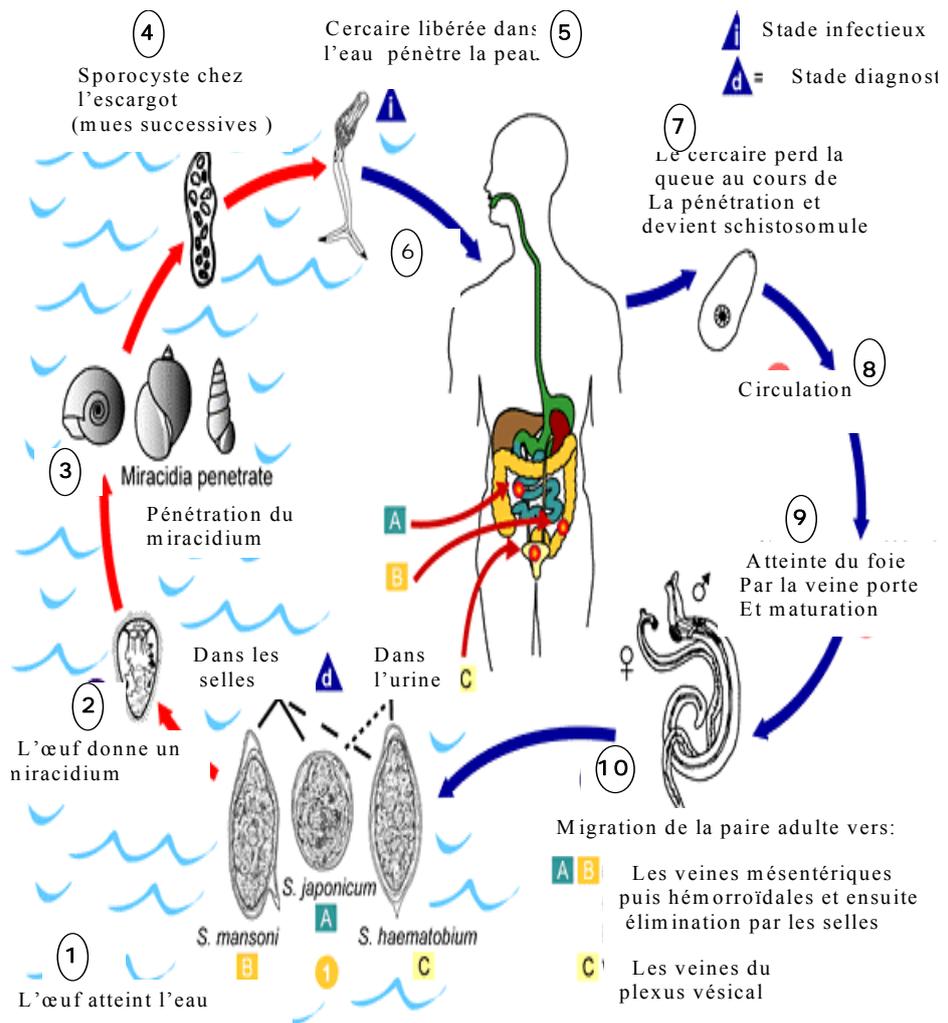


Figure 3: Cycle biologique des Schistosomes humains d'après

Le diagnostic se fait par la mise en évidence d'œufs dans le culot urinaire pour *S. haematobium* ou à l'examen de selles pour les autres espèces, soit par la sérologie (IFI) et la détection de l'antigène. Par ailleurs des œufs de toutes les espèces peuvent aussi être trouvés dans la muqueuse rectale par biopsie.

Le traitement par cure unique de praziquantel (Biltricide®) reste efficace pour toutes les espèces. Cependant le Biltricide® n'est pas actif sur les complications fibreuses de la maladie. Actuellement il n'existe ni chimioprévention, ni vaccin contre les schistosomes.

#### 4.2.2. Immuno-Réaction à la schistosomose

La réaction de l'organisme à la schistosomose implique l'intervention d'un grand nombre de cytokines qui sont en majeure partie produites au cours du cycle biologique du trématode. Celle-ci est aussi influencée par le niveau immunitaire acquis au fil du temps chez un sujet chroniquement atteint en zone d'endémie.

La ponte des œufs commence 5 à 6 semaines après la pénétration des cercaires. Cela provoque une grande stimulation d'antigènes, de modulation de la réponse immunitaire qui seront à la base des symptômes (fièvre, froid, mal de tête, et toux)''la fièvre de Katayama''. Bien que la plus part des individus récupèrent, une faible proportion peut en mourir si les réponses inflammatoires sont trop intenses. La schistosomose chronique est caractérisée par une réponse fibro-obstructive avec la formation de granulomes dus au dépôt d'œufs.

La réponse à la primo-invasion par les cercaires (chez l'homme ou chez les souris) est de type Th1 aux étapes aiguës de l'infection [16]. En revanche, après la ponte, une forte réponse de type Th2 dirigée contre les antigènes d'œufs apparaît et module celle de Th1 observée. La réponse Th2 peut être protectrice par modulation de IL-13 (cytokines de Th1), malgré le fait que les cytokines Th2 elles-mêmes, soient à la base de l'inflammation granulomateuse dans les tissus. Cette inflammation résulte de l'immuno-réaction produite contre les antigènes de l'œuf [16,17] ; Les cytokines induites par la réponse Th2, IL-4 et IL-10, sont essentielles pour le déclenchement de l'immuno-réaction et ont un effet de polarisation sur des lymphocytes, orientant les cellules activées Th CD4 vers la voie Th2 [18]. C'est ainsi qu'on assiste à la déviation d'une réponse Th1 normale à un antigène conventionnel vers une réponse Th2 au cours d'une infection à schistosoma. Sabin et al ont démontré cette déviation immunologique de la réponse Th1 prévue directement contre l'helminthe vers une immuno-réaction Th2 avec la schistosomose chronique [19]. Les observations ainsi faites indiquent que l'infection chronique avec *S. m* et *S. h* est caractérisée par une forte réponse Th2 déclenchée par les antigènes liés au dépôt d'œufs. Cette forte réponse Th2 module la réponse immune cellulaire Th1 préexistante vers une réponse Th2. A la phase précoce d'une infection à *P. falciparum* la réponse cellulaire Th1 contrôle la parasitémie et limite l'infection. On se pose alors la question de savoir, quel effet pourrait avoir une schistosomose chronique sur la présentation clinique, les

séquelles et les mécanismes immunologiques de protection contre l'infection en cas d'un épisode aigu de paludisme [12].

## **V. METHODOLOGIE**

### **5.1. Lieu d'étude**

Le choix de Bandiagara comme site de notre étude relève du fait que depuis 1998, suite au contrat no 1AI85436 du NIH signé entre les co-investigateurs de l'Université de Bamako et ceux du Centre de Développement des vaccins de l'Université de Maryland aux USA, d'importantes enquêtes épidémiologiques ont été menées en vue de la préparation de certains sites pour tester des vaccins antipaludiques.

### **5.2. Historique**

La ville de Bandiagara a été fondée vers 1770 par le grand chasseur Nangabanou Tembely du village de Gandakiléma d'où il partit à la recherche de sa soeur Sabéry. La brousse était giboyeuse à souhait, biches et éléphants s'y rencontraient par troupeaux dans les pâturages de cette région au paysage féérique. Nangabanou installa son hangar à un carrefour reliant la falaise à la zone inondée et se livra à la chasse. Pour quelques cauris, le chasseur donnait le contenu en viande d'une écuelle en bois. En langue Dogon, la grande écuelle se nomme Bagna Gara qui devint par la suite Bandiagara par déformation linguistique. Nangabanou fut par la suite rejoint par sa famille et ses frères avec lesquels, ils constituèrent le noyau du futur village de Bandiagara.

Un siècle plus tard, vinrent les Toucouleurs sous la conduite de Tidiani Amadou neveu d'El Hadj Omar. A la mort de ce dernier en 1887, Amadou Amadou, fils aîné d'El Hadj Omar lui succéda après que celui-ci eût été chassé par Archinard de Ségou en 1890, puis de Nioro en 1891. Mais harcelé par les Français, il moura en 1898 dans le village de Maïkoulouky. Aguibou, le sixième fils d'El Hadj Omar alors Roi de Dinguiraye, fut investi Roi du Macina avec résidence à Bandiagara en 1893. En 1899, sur invitation du gouverneur Français, le Roi se rendit en France accompagné de quelques uns de ses enfants dont Moctar Aguibou. Mis à la retraite en 1902, Aguibou fut nommé chevalier de la légion d'honneur Française avant de s'éteindre en 1908. Alpha Macky, Roi de Dinguiraye succéda à son père, et à ce jour, l'exercice du pouvoir à Bandiagara est assumé par les fils d'Aguibou. Madani Aguibou est le dernier chef investi depuis 1981.

### 5.3. caractéristiques socio-démographiques

La ville de Bandiagara (chef lieu de cercle ) est située dans la zone sahélienne entre 200 à 800 mètres d'altitude au nord-est de la République du Mali en 5<sup>ème</sup> région. Elle se trouve à environ 70 km au nord-est de la ville de Mopti ( chef lieu de région ), compte environ 12500 habitants d'après le recensement réalisé par l'équipe du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (D.E.A.P.), en 1999. Les Dogons représentent la majorité de la population (55%) suivis par les Peulhs (40%). On y rencontre également des Bozos, des Bambaras, des Sonrhaïs, des Sénoufos.

La ville de Bandiagara occupe le cœur du plateau Dogon, le relief est dominé par une grande table de grès. Le climat est caractérisé par une courte saison des pluies allant de juin / juillet en septembre/ octobre, avec une pluviométrie de 200 à 500 mm d'eau par an. La ville est irriguée par le réseau du Yamé, affluent du fleuve Niger. La végétation est de type sahélien.

Les paramètres paludométriques classent Bandiagara dans une zone hyperendémique. Le secteur agropastoral domine les activités économiques. Le tourisme connaît à l'heure actuelle un essor certain notamment avec l'ouverture de l'hôtel Gambary en 1999. Les visiteurs qui jadis ne s'y arrêtaient que parce qu'ils y arrivaient tard ou parce qu'ils avaient lu des livres d'Amadou Hampâté Bâ (1991), désormais y séjournent longtemps. Cette localité renforce sa centralité au niveau des flux touristiques et connaît une croissance à la fois quantitative et qualitative depuis l'ouverture de la route goudronnée Sévaré-Bandiagara. Cet axe a facilité l'accès de Bandiagara aux voitures légères et aux bus. Ainsi une clientèle plus aisée et davantage soucieuse de confort peut avoir accès aux sites en une journée de voiture. Il est également prévu la construction d'un centre culturel qui devrait permettre à la ville d'honorer le classement qui a été fait du site par l'UNESCO, cela pourrait également faciliter la recherche qui disposerait de locaux de travail adéquat en même temps qu'il attire les touristes.

Le patrimoine architectural colonial de la ville est riche bien que malheureusement laissé à l'abandon. Dans le quartier du Plateau, sur la rive gauche de la rivière Yamé, se trouvent les vestiges des constructions coloniales Françaises d'inspiration "soudanaise", comme la Résidence, le Commissariat de Police, le Bureau du Commandant, la Gendarmerie, la Prison et le Camp des Gardes. Depuis l'indépendance du pays en 1960, ce patrimoine disparaît progressivement par négligence. Dans le domaine touristique, les constructions coloniales ainsi que les ruines du palais des Tall pourraient faire de Bandiagara une destination touristique en elle-même au prix d'un certain effort de restauration.

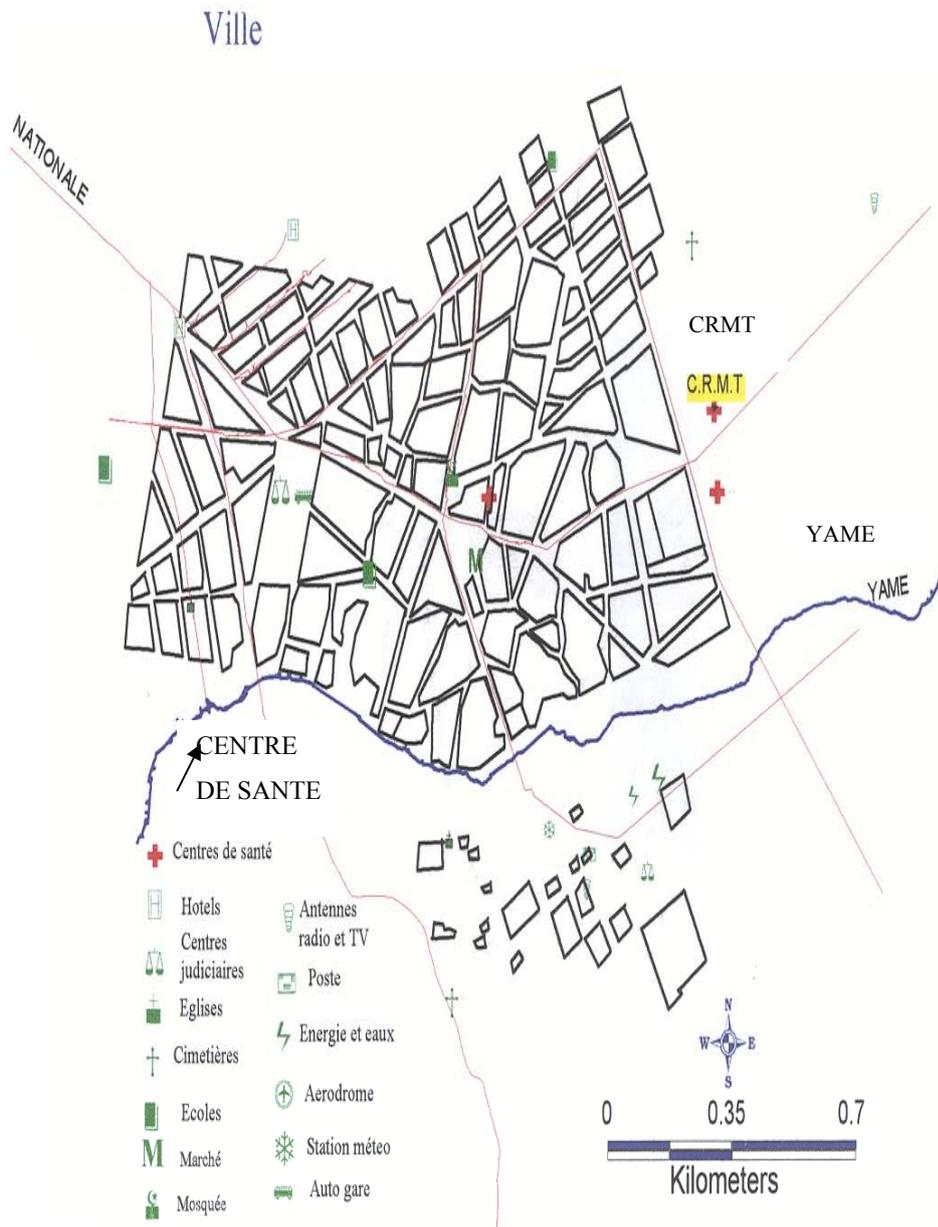
La ville dispose de :

- Trois écoles fondamentales et d'un lycée. Elle est le siège de nombreux projets de développement.
- Un centre de santé de cercle dirigé par un médecin chef et son adjoint. Ce centre comprend un dispensaire, une maternité, un bloc opératoire, un dépôt de médicament, un laboratoire d'analyses médicales, des salles d'hospitalisation, un service social et une salle informatique. Notre étude s'est déroulée dans les locaux de ce centre ;
- Un Centre Régional de Médecine Traditionnelle (C.R.M.T.) fruit de la coopération Italo-Malienne sous l'égide de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (I.N.R.S.P.). Ce centre est dirigé par un médecin et son adjoint. Il comprend un laboratoire biomédical, une unité de conditionnement de médicaments traditionnels améliorés. Les locaux du C.R.M.T. ont servi de cadre de travail pour certaines de nos activités ;
- Un centre de santé communautaire dirigé par un infirmier d'état et comprenant un dispensaire, une maternité et une pharmacie.

La schistosomose est prévalente dans toute la région et est en nette augmentation suite au projet de construction de petites retenues d'eau en 1970. Des mollusques hôtes intermédiaires, *Biomphalaria pfeifferi*, *Bulinus truncatus* et *Bulinus forskalii* ont été récoltés dans le Yamé. Les études préliminaires menées à Bandiagara nous ont permis d'observer une prévalence de 25,4% pour *S. haematobium* dans une population âgée de 3 mois à 20 ans avec moins de 5% d'excréteurs d'œufs de *S. mansoni*.

Le paludisme y est hyperendémique partout dans la zone avec un pic saisonnier apparaissant entre août et décembre. *P. falciparum* est l'espèce la plus dominante. Elle est responsable de plus de 95% des infections palustres et est souvent associée à une faible proportion de *P. malariae*.

# Ville de Bandiagara : Site de l'étude



#### **5.4. Période d'étude**

L'étude s'est déroulée de juillet 2002 à Mars 2003.

#### **5.5. Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude prospective de cohorte basée sur une population d'enfants porteurs asymptomatiques de *S.haematobium* âgés de 4 - 14 ans appariés selon l'âge, le sexe et la résidence à une autre population d'enfants non excréteurs d'œufs de *S. haematobium*.

#### **5.6. Population d'étude**

Notre étude a porté sur les sujets de 4 à 14 ans, tout sexe confondu, vus en consultation dans le centre de santé par l'équipe de recherche du DEAP, souffrant ou non de paludisme et consentant pour l'étude.

#### **5.7. Echantillonnage**

Il y a actuellement peu de données publiées sur l'évaluation de l'interaction du polyparasitisme chez l'hôte humain, donc nous disposons de peu de base pour le calcul de la taille de l'échantillon. Nous avons fait nos calculs pour détecter 20% de différence en incidence du premier épisode de paludisme dans le contexte d'une cohorte de paires appariées. En d'autres termes nous avons prévu que les sujets avec co-infection paludisme et schistosomose se présenteraient dans 60% des cas et leurs paires non co-infectés dans 40% des cas ou vis versa. En utilisant le test bilatéral de Mc Nemar, pour un seuil de signification de 0,05, l'inclusion de 300 paires appariées (c'est à dire 600 individus) au cours de deux saisons de transmission palustres, nous donnera une puissance de 90% pour détecter des différences significatives entre les deux groupes. Les résultats de cette étude fourniront des données préliminaires nécessaires pour les futures études.

$$n = 2(Z\alpha + Z\beta)^2 \times \overline{PQ} / (p1-p2)^2$$

$$Z\alpha = 1,96 \text{ pour } \alpha = 5\%$$

$$Z\beta = 1,28 \text{ pour } \beta = 90\%$$

$$P = p1 + p2 / 2$$

$$Q = 1-P$$

Perdus de vue 10%

## **5.8. Critères d'inclusion et de non inclusion**

### **5.8.1. Critères d'inclusion**

Enfants porteurs de schistosomes

- \* Enfants âgés de 4 à 14 ans résidant à Bandiagara ;
- \* Consentement à participer à l'étude avec:
  - . Dépistage des urines confirmant la présence d'œufs de *S. hæmatobium*;
  - . Dépistage des selles pour la présence éventuelle de parasites intestinaux confondants;
  - . Traitement des infections dues aux helminthes intestinaux par l'albendazole;
- \* Obtenir l'assentiment des parents ou du répondant des enfants;
- \* Résider à Bandiagara pendant la période d'étude.

Enfants non porteurs de schistosomes

- \* Consentement à participer à l'étude avec:
  - . Dépistage des urines confirmant l'absence d'excrétion d'œufs de *S. hæmatobium*;
  - . Dépistage des selles pour la présence éventuelle de parasites intestinaux confondants;
  - . Traitement des infections dues aux helminthes intestinaux par l'albendazole;
- \* \* Obtenir l'assentiment des parents ou du répondant des enfants;
- \* Résider à Bandiagara pendant la période d'étude.

### **5.8.2. Critères de non inclusion**

- \* Présence d'une maladie chronique pouvant altérer la réponse immunitaire;
- \* Grossesse;
- \* Avoir été enrôlé au cours de la première année de l'étude;
- \* Présence d'une infection symptomatique de *S. hæmatobium* avec hématurie, douleurs abdominales ou insuffisance rénale aiguë;
- \* Présence de *Schistosoma mansoni* dans les selles examinées;
- \* Parents ou tuteurs non consentant.

## **5.9. Déroulement de l'étude**

Après dépistage des selles et des urines chez les volontaires, l'assentiment des parents a été demandé et les participants ont été recrutés pour l'étude. Un

interrogatoire et un examen physique, un prélèvement de sang et le traitement ont été faits après le recrutement. Des évaluations cliniques, biologiques et parasitaires hebdomadaires ont été faites, à la suite de visites mensuelles sur une période de 6 mois. Un échantillon de sang veineux a été prélevé chez tout patient présentant un premier accès palustre, aucun autre prélèvement sanguin n'a été fait au cours des accès palustres ultérieurs. A la fin de l'étude (visite de fin de saison sèche), un prélèvement de sang a été effectué chez tous les sujets de l'étude. Une telle étude prospective de cohorte nous permettait de mesurer l'incidence des épisodes de la maladie dans la population d'étude.

### **5.10. Evaluations cliniques et biologiques**

#### **5.10.1. Visite de base**

Au jour J0, un interrogatoire et un examen physique complet ont été effectués. Les échantillons d'urine ont été collectés chez les patients de préférence entre 10 et 14 heures; correspondant à la période de forte excrétion ovulaire. Dix millilitres d'urine ont été filtrés et chaque échantillon d'urine a été filtré deux fois de suite pour augmenter la sensibilité de la technique dans l'évaluation de l'excrétion ovulaire de *Schistosoma haematobium*. Les échantillons de selles ont été collectés chez tous les patients dans le but de dépister une infection parasitaire intestinale (*Schistosoma mansoni*, *Ascaris lombricoïdes* etc.). Les enfants ont été appariés selon le sexe, l'âge et la résidence (quartier ou village). Tous les participants ont reçu une dose unique de 400 mg d'albendazole au début de la saison pour l'élimination des parasites. Des gouttes épaisses ont été confectionnées et lues sur place.

#### **5.10.2. Surveillance active**

Les participants se présentaient au centre de santé une fois par semaine (juillet janvier) pour une évaluation clinique, biologique et parasitaire afin de détecter les épisodes de paludisme aigus. Les participants qui manquaient le rendez-vous ont été activement recherchés à l'école ou à la maison par les guides. Nous avons procédé à la recherche et au traitement de tous les cas de fièvre ou d'autres maladies rencontrées.

### 5.10.3. Surveillance passive

Les participants devaient se présenter au centre de santé chaque fois qu'un syndrome fébrile avait eu lieu.

Au moment où le premier accès clinique palustre de la saison était diagnostiqué, une série de prélèvements de sang étaient effectués pour les examens de laboratoire. Les prélèvements pour la goutte épaisse, le frottis mince, le confettis et la détermination du taux d'hémoglobine étaient effectués à partir d'une ponction capillaire. En cas de paludisme sévère, la glycémie était contrôlée au glucomètre. Les soins étaient gratuits pour tous les participants à l'étude.

Une fois le traitement institué, le suivi était conduit aux jours J0, 1, 2, 7, et 28 dans le cas d'un paludisme simple non compliqué. Une goutte épaisse et un confettis étaient demandés aux jours 2, 7 et 28 pour le suivi de l'efficacité du traitement et l'évaluation de la résistance aux médicaments. En cas de paludisme sévère, le sujet était hospitalisé et traité

### 5.10.4. Suivi de saison sèche

Après la fin de la saison de transmission (février-mars) les participants ont été conviés pour de nouveaux examens de selles et d'urines pour le dépistage des infections parasitaires. Aussi, un prélèvement de sang veineux a été effectué en fonction de l'âge pour des besoins d'analyses immunologiques. Les participants testés positifs pour la schistosomose ont été traités avec une dose unique de praziquantel (40 mg/kg) par voie orale. Les autres infections parasitaires ont été traitées à l'albendazole 400 mg en dose unique par voie orale

### 5.11. Gestion des cas cliniques de paludisme

Le diagnostic clinique et le traitement étaient prévus pour tous les participants à l'étude au centre de santé de Bandiagara. Les participants ayant des urgences médicales étaient consultés par l'équipe de chercheurs. Le centre dispose de 6 lits pour l'admission des patients atteints de paludisme sévère. Les cas compliqués étaient traités aux sels de quinine. Les patients étaient suivis aux jours 0, 1, 2, 7 et 28 pour l'évaluation de la résistance parasito-clinique au traitement.

#### 5.12. Gestion clinique et co-infections parasitaires

Tous nos participants porteurs de *Schistosoma haematobium* symptomatique (hématurie, dysurie) à l'inclusion ont été traités à la fin de l'étude de même que ceux nouvellement infectés. Le praziquantel a été donné en raison de 40 mg / kgp en prise unique par voie orale.

#### 5.13. Prise en charge des malades

Les cas simples étaient traités par une dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine en fonction du poids. Les cas d'échecs thérapeutiques à ce produit étaient traités soit par :  
@ la Chloroquine (dosée à 100 mg) : 10mg/kg/poids, pendant les deux premiers jours, et 5mg/kg/poids le troisième jour ;

@ la quinine (gluconate de quinine + gluconate de quinidine + chlorhydrate de cinchonine + chlorhydrate de cinchonidine): 25mg/kg/jours en 3 administrations (toutes les 8 heures) pendant 5 à 7 jours.

Les cas graves et compliqués de paludisme étaient traités par les sels de quinine (Quinimax®) en perfusion dans du sérum glucosé isotonique ou du glucosé à 10% voire 30%.

#### 5.14. Collecte, saisie et analyse des données

Chaque participant a eu un dossier individuel dans lequel il était identifié par le nom, le numéro de recensement, et par un numéro unique d'identification. Dossiers et formulaires cliniques et de laboratoire ont été remplis et signés par les investigateurs, ces dossiers étaient stockés dans des cantines bouclées jusqu'au moment de la saisie. Les données ont été saisies doublement avec le logiciel Microsoft Access ; l'analyse a été faite sur SPSS 11.

#### 5.15. Considérations éthiques

Ce protocole a été approuvé par les comités d'éthique de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie, du NIAID et du CVD- Maryland {USA}.

Le recrutement des participants à l'étude a été fait dans le respect strict du protocole et des traditions locales. Des efforts ont été faits pour incorporer les coutumes locales, les croyances, les sensibilités dans le processus de consentement

éclairé. Les guérisseurs traditionnels et les chefs de quartiers ont été consultés avant le début de l'étude, les objectifs et la procédure de l'enquête ont été expliqués.

L'assentiment des parents était demandé avant l'inclusion de chaque volontaire, toutes les informations sur l'étude et les procédures de consentement ont été données dans les langues locales ( Dogon, Peuhl ou Bamanan, etc. ).

#### 5.15.1. La confidentialité

Tous les dossiers étaient gardés dans des cantines placées dans des locaux fermés à clé. Le respect de l'anonymat était de règle à la saisie des données à l'ordinateur. Les informations cliniques n'étaient fournies que sur autorisation écrite du participant, sauf si cela était nécessaire pour le contrôle.

#### 5.15.2. Interruption de l'étude

L'étude pouvait être interrompue à n'importe quel moment par les comités **IRBS** de NIAID, de la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université du Mali, et de l'Université de Maryland, Ecole de Médecine.

#### 5.15.3. Plans de diffusion des résultats de la recherche

Tous les résultats ont été présentés à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université du Mali, et à d'autres conférences appropriées. Des mises à jour périodiques étaient présentées à la communauté de Bandiagara au cours des rencontres bi-annuelles avec les anciens du village et les guérisseurs traditionnels. Les résultats de l'étude ont aussi été mis à la disposition des autorités officielles chargées du contrôle du paludisme au Mali au Ministère de la santé ainsi qu'à ses représentants locaux. Ils ont été en outre soumis pour publication dans les revues locales et internationales.

#### 5.15.4. Protection des sujets, du personnel et la gestion des déchets

Dans le but d'évaluer l'interaction immunologique entre le paludisme et la schistosomose, le sang et les urines ont été collectés chez tous les participants. La protection de l'ensemble des patients et du personnel de santé contre les pathogènes liés au sang et aux liquides était privilégiée. Des précautions standards universelles ont été prises par les travailleurs des équipes maliennes et américaines sur le terrain qui ont été renforcées par une observation directe, un enseignement et une distribution de guides aux membres des équipes. Des gants ont été toujours disponibles pour le clinicien que pour le biologiste. Tous les objets de laboratoire contaminés (sang, liquide contaminés): matériels non tranchants sont gardés dans des dispositifs (sachets) sous contrôle. Tous les déchets chimiques étaient placés dans des containers en verre, gardés dans un laboratoire fermé à clé et transportés à Bamako pour leur destruction appropriée.

## VI. RESULTATS

### 6.1. Résultats descriptifs de la schistosomose a Bandiagara

**Tableau I :** Distribution de la schistosomose à *S. haematobium* en fonction du sexe dans la population d'étude.

<i>S. haematobium</i> Sexe	Cas +	Cas -	Total	Prévalence (%)
Masculin	69	72	141	48,9
Féminin	77	77	154	50
Total	146	149	295	49,5

La prévalence de *S. haematobium* était de 48,9% chez les garçons contre 50% chez les filles. La prévalence de l'infection ne variait pas statistiquement de façon significative selon le sexe :  $\chi^2 = 0,03$  ;  $p=0,85$ .

**Tableau II :** Distribution de la schistosomose à *S. haematobium* par classe d'âge dans la population d'étude.

<i>S. haematobium</i> Classe âge	Cas +	Cas -	Total	Prévalence (%)
4-9 ans	87	91	178	48,8
≥ 10 ans	59	58	117	50,4
Total	146	149	295	49,5

La prévalence de *S. haematobim* était de 48,8% chez les enfants âgés de 4-9 ans contre 50,4% chez ceux d'âge supérieur ou égal à 10 ans. Il n'existe pas de différence statistiquement significative quant à la répartition de l'infection selon les classes d'âge.  $\chi^2 =0,07$  ;  $p=0,79$ .

### 6.2. Résultats descriptifs du paludisme a Bandiagara.

**Tableau III :** Distribution des cas de paludisme par sexe dans la population d'étude.

Paludisme Sexe	Cas +	Cas -	Total	Prévalence (%)
Masculin	85	56	141	60,2
Feminin	101	53	154	65,5

Total	186	109	295	63
-------	-----	-----	-----	----

La prévalence du paludisme était de 63% dans l'échantillon, les garçons avec 60,2% contre 65,5 chez les filles. Il n'existe pas de différence statistiquement significative quant à la répartition de l'infection selon le sexe.  $\chi^2 = 0,89$ ;  $p = 0,34$ .

**Tableau IV :** Distribution des cas de paludisme par classe d'âge dans la population d'étude.

Paludisme Classe âge	Cas +	Cas -	Total	Prévalence (%)
4-9 ans	114	64	178	64
≥ 10 ans	72	45	117	61,5
Total	186	109	295	63

La prévalence du paludisme était de 64% dans la classe d'âge de 4-9 ans contre 61,5% chez les 10 ans et plus. Il n'existe pas de différence statistiquement significative quant à la répartition de l'infection selon les classes d'âge.  $\chi^2 = 0,19$ ;  $p = 0,66$ .

**Tableau V :** Evolution de la prévalence des indicateurs paludométriques au cours des passages dans la population d'étude.

Indices	(n=1683)	Pourcentage
Pasmodique		40,5
Gametocytaire		2,0
Splénique		5,1
Anémie		16,9

La prévalence du portage de *Plasmodium falciparum* était de 40,5%, l'indice gamétocytaire était de 2%, l'indice splénique était de 5,1% et l'anémie était retrouvée dans 16,9% des cas.



### 6.3. Effets de la coinfection paludisme/schistosomose à Bandiagara.

**Tableau VI :** Distribution du taux d'incidence du paludisme en fonction de la coinfection par *S. haematobium*.

	Nombre de cas de paludisme	Nombre de personnes / jours	Taux d'incidence/1000 personnes/jour
<i>S. h +</i>	134	23904	5,606
<i>S. h -</i>	179	23508	7,614
Total	313	47412	6,602

Le taux d'incidence du paludisme était plus élevé chez les enfants non infectés par *S. haematobium* (7,614‰ personnes par jour) que chez ceux infectés (5,606‰ personnes par jour). La différence entre les taux d'incidence des deux groupes était statistiquement significative :  $p < 10^{-6}$ .

**Tableau VII :** Distribution de l'incidence du premier accès palustre en fonction de la coinfection par *S. haematobium*.

Paludisme/ <i>S.h</i>	Palu +	Palu -	Total	Incidence
<i>S. h +</i>	83	63	146	56,8
<i>S. h -</i>	103	46	149	69,1
Total	186	109	295	63,1

L'incidence du paludisme était de 56,8% chez les porteurs de schistosomose contre 69,1% chez les non porteurs. RR=0,82 [0,35-0,98],  $\chi^2 = 4,77$  ;  $p=0,028$ .

**Tableau VIII :** Distribution de l'incidence du premier accès palustre en fonction de la co-infection par *S. haematobium* dans les différentes classes d'âge.

Accès palustre Classe-âge		Accès +	Accès -	Total	Incidence
4-9 ans	<i>S. h +</i>	47	40	87	54,0
	<i>S. h -</i>	67	24	91	73,6
	Total	114	64	178	64,0
≥ 10 ans	<i>S. h +</i>	36	23	59	61,0
	<i>S. h -</i>	36	22	58	62,1
	Total	72	45	117	61,5

Dans la classe d'âge de 4-9 ans, l'incidence du paludisme était de 54% parmi les porteurs de schistosome contre 73,6% chez les sujets non infectés. L'incidence était significativement plus élevée chez les sujets non infectés par *S. haematobium*. RR= 0,42 [0,21-0,83],  $\chi^2 = 7,42$  ; p= 0,006.

Dans la classe des 10 ans et plus, cette prévalence remontait à 61% parmi les enfants infectés contre 62,1% chez les non porteurs de *S. haematobium*. Dans ce groupe, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les porteurs et les non porteurs de schistosomose quant à la survenue du paludisme. RR=0,98 [0,74-1,31],  $\chi^2 = 0,01$  ; p=0,90.

**Tableau IX :** Distribution de l'incidence du premier accès de paludisme en fonction de la co-infection par *S. haematobium* et du sexe dans la classe d'âge de 4 à 9 ans.

Accès palustre Sexe		Accès +	Accès -	Total	Incidence
Garçons	<i>S.h +</i>	24	20	44	54,5
	<i>S. h -</i>	33	14	47	70,2
	Total	57	34	91	62,6
Filles	<i>S. h +</i>	23	20	43	53,4
	<i>S. h -</i>	34	10	44	77,3
	Total	57	30	87	65,5

Dans la classe 4-9 ans, l'incidence du paludisme était comparable dans les deux sexes, soit 62,6% chez les garçons contre 65,5%. Chez les filles il existait un effet protecteur du portage de *S. haematobium* vis à vis du paludisme : {RR=0,61[0,40-0,91] p=0,019}. Par contre chez les garçons les deux groupes étaient comparables : {RR=0,72[0,47-1,08] p=0,12}.

**Tableau X :** Répartition du nombre d'épisodes de paludisme en fonction de l'infection à *S. haematobium*.

<i>S. haematobium</i> Nbre d'épisodes			Total	Incidence
	<i>Cas +</i>	<i>Cas -</i>		
1 épisode	83	103	186	44,6
2 épisodes	37	53	90	41,1
3-5 épisodes	14	23	37	37,8

Total	134	179	313	42,8
-------	-----	-----	-----	------

Le nombre d'épisodes de paludisme observé chez les sujets non excréteurs de *S. hæmatobium* était plus élevé que celui des porteurs de schistosome, mais il ne varie pas significativement entre les deux groupes.  $\chi^2 = 0,73$  ;  $p=0,69$ .

**Tableau XI :** Répartition de la splénomégalie dans la population d'étude selon l'infection par *S. hæmatobium*.

<i>S. hæmatobium</i> / Splénomégalie	Cas +	Cas -	Total	Prévalence
Rate Hypertrophiée	1	3	4	1,2
Rate Normale	82	100	182	98,8
Total	83	103	186	

Parmi les enfants atteints de schistosomose, la prévalence de la splénomégalie était de 1,2% contre 2,9% dans le groupe des enfants non atteints de schistosomose, mais la différence n'est pas significative ;  $p(\text{Fischer})=0,63$ .

**Tableau XII :** Comparaison des moyennes de la parasitémie et de l'Hb dans la population d'étude selon l'infection par *S. hæmatobium*.

Indicateurs	Parasitémie		Taux d'hémoglobine	
	n	m	n	m
<i>S. hæmatobium</i>				
<i>S. h +</i>	83	975,9	83	13,2
<i>S. h -</i>	103	1037,8	103	12,3
Total		186		186

Les moyennes de la parasitémie et du taux d'hémoglobine étaient comparables dans les deux groupes avec respectivement les valeurs F test de 0,039 ; p=0,84 et de 0,68 ; p=0,40.

**Tableau XIII :** Evolution du taux d'anémie au cours des différents passages dans la population d'étude en fonction de l'infection à *S. hæmatobium*.

Passages	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre	Janvier
<i>S. h</i>	n=275	n=292	n=284	n=280	n=278	n=274
<i>S. h +</i>						
%	5,7 (5/87)	16,8 (16/95)	25,0(23/92)	21,1(19/90)	19,1(17/89)	13,6(12/88)
<i>S. h -</i>						
%	7,6 (6/79)	12,4(11/89)	24,1(21/87)	25,6(21/82)	18,8(15/80)	19,5(15/77)
$\chi^2$	0,22	1,27	0,02	0,71	0,02	0,31
p	0,63	0,27	0,89	0,39	0,87	0,57

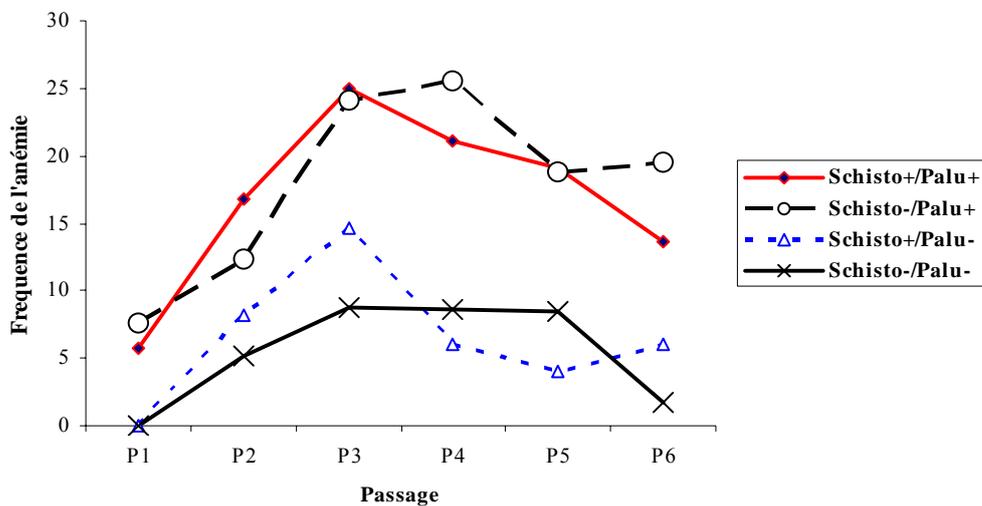
Le taux d'anémie variait d'un passage à l'autre et d'un groupe à l'autre, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différents taux quels que soient les passages et la présence ou non de *S. hæmatobium* (p>0,05) .

Tableau XIV : Evolution de l'anémie au cours des passages dans les deux groupes d'étude chez les enfants non paludéens.

Passage	Août n=275	Septembre n=292	Octobre n=284	Novembre n=280	Décembre n=278	Janvier n=274
<b>S</b>						
<i>S.h</i>						
<i>S.h</i> + %	0	8,2 (4/49)	14,6(7/48)	6,0 (3/50)	4,0 (2/50)	6,0 (3/50)
<i>S.h</i> – %	0	5,1 (3/59)	8,8 (5/57)	8,6 (5/58)	8,5 (5/59)	1,7 (1/59)
$\chi^2$		0,98	1,91	0,86	2,14	2,52
p		0,32	0,16	0,35	0,14	0,11

La prévalence de l'anémie était faible dans les deux groupes, avec un pic au troisième passage. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes quant à la survenue de l'anémie ( $p > 0,05$ ).

**Figure2: Evolution de l'anémie par passage dans la population d'etude en fonction de son origine.**



La fréquence de l'anémie variait par passage. Cette variation n'était pas significative quant on compare le sous groupe schistosomose+/paludisme+ au sous groupe schistosomose-/paludisme+ ( $p > 0,05$ ).

La comparaison du sous groupe schistosomose +/paludisme– au sous groupe schistosomose-/paludisme- ne montrait pas également de différence significative ( $p > 0,05$ ).

De façon générale la fréquence de l'anémie due au paludisme seul était plus élevée suivie de celle liée à la coinfection. L'anémie liée à la schistosomiase seule venait en troisième place suivie des autres causes.

## VII. DISCUSSIONS

Dans notre échantillon, la prédominance de l'infection à *S. haematobium* chez les jeunes enfants de 4-9 ans (59,6%) contre 40,4% chez les 10-14 ans pourrait s'expliquer par leur grande mobilité à cet âge. Mais d'une manière générale, les enfants vivant en zones d'endémie sont plus susceptibles à la schistosomiase que les adultes [6]. A l'Office du Niger, les enfants de 7-14 ans étaient 7 fois plus exposés à l'infection par *S. haematobium* que les adultes [14]. La différence dans la sévérité et la prévalence de l'infection s'expliquerait aussi bien par la différence des niveaux d'anticorps spécifiques de schistosome IgE et IgG4 [15] que par la réduction des contacts homme-eau avec l'âge [4 ; 20]. En Gambie, l'infection due à *S. haematobium* était rare et faible chez les enfants de plus de 15 ans [21]. Hamady M [22] trouvait que contrairement à cette tendance générale de la distribution de la maladie, les jeunes adultes de 15-20 ans étaient significativement plus touchés par *S. haematobium* à Sotuba. Une différence du niveau d'exposition des différentes classes d'âge dans les gîtes expliquerait ce phénomène. Le maraîchage, principale activité des jeunes adultes serait l'un des principaux facteurs d'exposition.

La prévalence du paludisme était de 63% dans notre échantillon, un taux de 64% a été retrouvé chez les enfants de 4-9 ans contre 61,5% chez les 10 ans et plus. Ces deux groupes étaient comparables quant à la survenue du paludisme, cette tendance avait été observée aussi à Sotuba et à Donéguébougou [22].

Les indices plasmodique et gametocytaire étaient respectivement de 40,5% et 2,0% au cours de nos passages ce résultat est comparable à celui observé en 1997 (39,2% et 1,7%) dans la même localité [32].

Le portage de la splénomégalie dans notre échantillon était comparable dans les deux groupes 1,2% chez les sujets coinfectés contre 2,9% chez les sujets non porteurs d'œufs de *S. haematobium*. Il n'y avait de différence significative entre les deux groupes ( $p=0,63$ ). Un résultat comparable au notre a été trouvé à Djikoroni Para [23].

L'incidence du paludisme dans notre étude était de 56,8% dans le groupe porteur de schistosomose contre 69,1% chez les non porteurs,  $RR=0,82$  IC 95% (0,35-0,98)  $p=0,028$ . Le portage chronique de *Schistosoma haematobium* constituait un facteur de

protection contre le paludisme maladie dans notre étude. Il avait été rapporté auparavant dans la même localité et à Djikoroni Para qu'il n'existait de relation statistiquement significative entre le portage de *S. hæmatobium* et le paludisme maladie [23]. Mais l'étude menée sur *Schistosoma mansoni* a plutôt montré un effet prédisposant au paludisme maladie [22]. A Donéguébougou une localité rurale située à 30 km de Bamako, une étude similaire menée n'a pas également permis d'observer de différence significative entre les paramètres paludométriques (IP, IG, anémie, incidence des accès palustres) et le portage de *S. hæmatobium* [22]. Par contre à Sotuba un résultat contraire au nôtre a été trouvé avec un RR=5,20 IC95%(1,44-18,75) chez les sujets coinfectés cette différence pourrait s'expliquer par le fait que Sotuba est une zone périurbaine et une structure par tranche d'âge non comparable à la notre. Dans une étude clinique menée sur une population de 731 villageois de la Thaïlande, il a rapporté une augmentation de l'incidence du paludisme chez les sujets co-infectés par les helminthes [24], alors qu'en 2001, les mêmes auteurs observèrent une association entre la présence d'helminthes intestinaux et la protection contre les complications sévères du paludisme [25]. Au Zimbabwe, au cours d'une étude immunologique chez 148 scolaires âgés de 5-17 ans, les auteurs ont décrit un effet protecteur de l'infection chronique à *S. mansoni* pour le paludisme [26]. L'interaction immunologique entre *P. falciparum* et *S. hæmatobium* a été mise en évidence à Madagascar par la réduction significative de l'incidence des accès palustres graves à la suite d'un traitement anti-helminthique [27]. Des études antérieures réalisées sur le modèle animal ont montré que la parasitémie palustre ou le taux d'anémie des souris coinfectées ne variaient pas significativement en présence de *S. mansoni* et *P. berghei* [28]. Plus tard, d'autres expériences utilisant différents isolats et souches de Plasmodium ont permis d'obtenir des résultats variables selon la souche utilisée [29]. La coinfection des souris C57BL6 (souche normalement résistante au paludisme) par *S. mansoni* et *P. chabaudi* a montré que la parasitémie était significativement plus élevée chez les souris coinfectées que chez celles infectées seulement par *P. chabaudi* [30]. Aussi, les auteurs conclurent-ils qu'une infection patente à *S. mansoni* ne peut inhiber la réponse Th-1 induite par *P. chabaudi*, mais rendrait plutôt les macrophages incapables de répondre aux stimulations de l'IFN- $\gamma$ , responsable de la chute de la production de TNF- $\alpha$  *in vitro*. En somme, l'augmentation de la parasitémie palustre chez la souris et celle de l'indice plasmodique des sujets de la cohorte coinfectés traduisent ensemble le même

phénomène d'aggravation du paludisme infection en présence d'une infection patente à *S. mansoni* ou *hæmatobium*.

Dans la tranche d'âge de 4-9 ans l'incidence du paludisme était de 54% parmi les sujets infecté par *S. hæmatobium* contre 73,6% chez les enfants négatifs RR=0,42 IC95%(0,21-0,83) p=0,006. Il existe une association négative entre le portage chronique de *S. hæmatobium* et l'incidence du paludisme dans cette tranche d'âge. Par contre dans la tranche d'âge 10-14 l'incidence du paludisme était comparable dans les deux groupes. Au début de l'étude la prévalence de l'anémie était comparable dans les deux groupes (p=0,53) 16,9% chez les enfants infectés contre 13,6% chez les enfants *S. hæmatobium*. A Sotuba, des taux de 12,9% ont été observés chez les sujets infectés par *S. hæmatobium* et une différence statistiquement significative entre l'anémie de la coinfection et celle liée aux autres causes avait été aussi enregistrée (p<10<sup>-4</sup>) [22]. Dans une étude clinique effectuée sur 2104 femmes enceintes presque à terme au Nigeria, une augmentation de l'anémie, du petit poids à la naissance et de l'hépto-splénomégalie chez les sujets co-infectés par le paludisme et les helminthiases a été observée [31]. L'incidence de l'anémie mesurée au cours des passages mensuels variait peu ; Son pic était atteint au 3<sup>ème</sup> passage dans le groupe de sujets co-infectés et au 4<sup>ème</sup> passage dans le groupe des sujets non atteints de schistosomose. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. A la fin de l'étude nous avons trouvé une incidence de 14,8% de *S. hæmatobium* chez les sujets non excréteurs d'œufs de schistosome.

## VIII. CONCLUSION

Au terme de notre étude, il apparaît que l'incidence du paludisme était de 56,8% chez les enfants coinfectés contre 69,1% chez les non infectés par *S. hæmatobium*. Le portage chronique de *S. hæmatobium* constituait un facteur de protection contre le paludisme dans notre étude ( $p=0,028$ ), contrairement à ce qui avait été décrit dans la zone. Dans la tranche d'âge de 4-9 ans, il existe une association négative entre le portage chronique de *S. hæmatobium* et l'incidence du paludisme ( $p=0,006$ ). La prévalence de l'anémie était comparable dans les deux groupes d'étude et aucune différence significative n'a été notée dans la survenue de la splénomégalie et le portage des gamétocytes dans les deux groupes d'étude.

## IX. RECOMMANDATIONS

En raison du poids de la morbidité et de la mortalité palustres dans les zones d'endémie, il serait vital de réussir un programme de vaccin potentiel anti-malarique. Les phénomènes pouvant atténuer cet espoir doivent attirer toute notre attention. Au nombre de ces phénomènes la coinfection parasitaire fait l'objet d'études depuis 1999 dans les zones retenues pour nos futurs essais vaccinaux. Et devant certaines suggestions rapportées par ces études, nous préconisons:

- ❖ La poursuite des études de coinfection parasitaire dans toutes les zones touchées, en vue de mieux appréhender le phénomène dans sa globalité ;

L'exploration de l'immunité cellulaire et humorale des sujets coinfectés et ceux infectés seulement par le Plasmodium pour mieux comprendre le mécanisme d'action de la coinfection sur les paramètres paludométriques.

## **X REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1 ANONYME:** OMS/28 Communiqués de presse 25 avril 2000.
- 2- Traore A:** Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré thèse de médecine Bamako 2001
- 3 - Keita M:** Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme à l'hôpital Gabriel Touré:clinique, évolution, coût Thèse de médecine Bamako 2002 02M7.
- 4-Turner, G. D., Morrison, H., Jones, M., Davis, T. M., Looareesuwan, S., Buley, I. D., Gatter, K. C., Newbold, C. I., Pukritayakamee, S., and Nagachinta, B.** An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria. Evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *Am J Pathol.* 145: 1057-69.
- 5-Ockenhouse, C. F., and Shear, H. L.** Oxidative killing of the intraerythrocytic malaria parasite *Plasmodium yoelii* by activated macrophages. *J Immunol.* 132: 424-31.
- 6-Ockenhouse, C. F., Schulman, S., and Shear, H. L.** Induction of crisis forms in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* by gamma-interferon-activated, monocyte-derived macrophages. *J Immunol.* 133: 1601-8.
- 7- DOUMBO O., SANKARE O., TOURE Y T.:** Le paludisme dans le Sahel : l'exemple du Mali. In : *Maladies tropicales transmissibles.* AUPELF-UREF, éd. Paris : Eurotex 1989, P 11-12.
- 8-Grau, G. E. and C. Behr.** T cells and malaria: is Th1 cell activation a prerequisite for pathology? *Res.Immunol.* 145:441-454.
- 9-Mshana, R. N., J. Boulandi, N. M. Mshana, J. Mayombo, and G. Mendome.** Cytokines in the pathogenesis of malaria: levels of IL-1 beta, IL-4, IL-6, TNF-alpha and IFN-gamma in plasma of healthy individuals and malaria patients in a holoendemic area. *J.Clin.Lab Immunol.* 34:131-139.
- 10-Clark, I. A., G. Chaudhri, and W. B. Cowden.** Roles of tumour necrosis factor in the illness and pathology of malaria. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 83:436-440.
- 11- von der, W. T., N. Honarvar, and J. Langhorne.** Gene-targeted mice lacking B cells are unable to eliminate a blood stage malaria infection. *J.Immunol.* 156:2510-2516.

- 12-Stevenson, M. M. and M. F. Tam.** Differential induction of helper T cell subsets during blood-stage *Plasmodium chabaudi* AS infection in resistant and susceptible mice. *Clin.Exp.Immunol.* 92:77-83.
- 14- A. Dabo, Diop S. et Doumbo O.** Distribution des mollusques hôtes intermédiaires des schistosomiasis humaines à l'office du Niger. Rôle des habitants dans la transmission. *Bull soc Path Ex* ; 87: 164 - 169.
- 15-Brinkmann U.K, Werler C. , Traoré M. , Doumbia S and Diarra A.** Expérience with mass chemotherapy in the control of schistosomiasis in Mali. *Trop Med Parasit*, 1988; 39, 169-174.
- 16-Allen, J. E. and R. M. Maizels.** Th1-Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? *Immunol.Today* 18:387-392.
- 17-Boros, D. L. and J. R. Whitfield.** Enhanced Th1 and dampened Th2 responses synergize to inhibit acute granulomatous and fibrotic responses in murine schistosomiasis *mansoni*. *Infect.Immun.* 67:1187-1193.
- 18-Rodrigues, V., Jr., K. Piper, P. Couissinier-Paris, O. Bacelar, H. Dessein, and A. J. Dessein.** Genetic control of schistosome infections by the SM1 locus of the 5q31-q33 region is linked to differentiation of type 2 helper T lymphocytes. *Infect.Immun.* 67:4689-4692.
- 19-Sabin, E. A., M. I. Araujo, E. M. Carvalho, and E. J. Pearce.** Impairment of tetanus toxoid-specific Th1-like immune responses in humans infected with *Schistosoma mansoni*. *J.Infect.Dis.* 173:269-272.
- Kullberg, M. C., E. J. Pearce, S. E. Hieny, A. Sher, and J. A. Berzofsky. 1992. Infection with *Schistosoma mansoni* alters Th1/Th2 cytokine responses to a non-parasite antigen. *J.Immunol.* 148:3264-3270.
- 20-Ockenhouse, C. F., Tegoshi, T., Maeno, Y., Benjamin, C., Ho, M., Kan, K. E., Thway, Y., Win, K., Aikawa, M., and Lobb, R. R.** Human vascular endothelial cell adhesion receptors for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes: roles for endothelial leukocyte adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1. *J Exp Med.* 176: 1183-9.
- 21-Clark, I. A., Rockett, K. A., and Cowden, W. B.** Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. *Lancet.* 340: 894-6.

- 22-Mahamadou Hamadou Assadou.** Interet de l'étude de la co-infection paludisme/schistosomes dans les villages d'essais vaccinaux antipaludiques au Mali. Thèse Medecine Bamako,2002 02M89
- 23-Sangaré Lansana .** Co-infection paludisme-schistosome : impact sur la morbidité palustre. Thèse Doctorat 3<sup>ème</sup> cycle ISFRA Bamako-Mali
- 24-Nacher M, Singhasivanon P, Yimsamran S, Manibunyong W, Thanyavanich N, Wuthisen R, Looareesuwan S.** Intestinal helminth infections are associated with increased incidence of plasmodium falciparum malaria in thailand. J Parasitol 2002 Feb; 88(1): 55-8
- 25-Nacher M, Treeprasertsuk S, Singhasivanon P, Silachamroon U, Vannaphan S, Gay F, Looareesuwan S, Wilairatana P.** Association of hepatomegaly and jaundice with acute renal failure but not with cerebral malaria in severe falciparum malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2001 Dec;65(6):828-33
- 26-MUTAPI F, NDHLOVU PD, HAGAN P & WOOLHOUSE ME.** Anti-schistosome antibody responses in children coinfectd with malaria. Parasite Immunol 2000, 22( 4) : 207-9.
- 27-Berendt, A. R., Simmons, D. L., Tansey, J., Newbold, C. I., and Marsh, K.** Intercellular adhesion molecule-1 is an endothelial cell adhesion receptor for Plasmodium falciparum. Nature. 341: 57-9.
- 28-Stevenson, M. M., Tam, M. F., Belosevic, M., van, der, Meide, Ph, and Podoba, J. E.** Role of endogenous gamma interferon in host response to infection with blood-stage Plasmodium chabaudi AS. Infect Immun. 58: 3225-32.
- 29-Luty, A. J., Lell, B., Schmidt, O. R., Lehman, L. G., Luckner, D., Greve, B., Matousek, P., Herbich, K., Schmid, D., Migot, N. F., Deloron, P., Nussenzweig, R. S., and Kremsner, P. G.** Interferon-gamma responses are associated with resistance to reinfection with Plasmodium falciparum in young African children. J Infect Dis. 179: 980-8.
- 30-Linke, A., Kuhn, R., Muller, W., Honarvar, N., Li, C., and Langhorne, J.** Plasmodium chabaudi chabaudi: differential susceptibility of gene- targeted mice deficient in IL-10 to an erythrocytic-stage infection. Exp Parasitol. 84: 253-63.
- 31- A O Egwunyenga JA Ajayi, OPG Nmorsi, DD Duhlinska-Popova**  
Plasmodium/intestinal Helminth Co-infections among Pregnant Nigerian Women

**32-COULIBALY D:** Epidémiologie clinique du paludisme dans la ville de Bandiagara et niveau de sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine.

Thèse de Médecine, Bamako 1998, N° 98-M-54.

**33-KOITA O:** Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la route transsaharienne au Mali. *Thèse de pharmacie, Bamako 1988 N° 88-P-26.*

## **XI. RESUME**

**Nom :** DIABATE

**Prénom :** Djelika

**Nationalité :** Malienne

**Année de soutenance :** 2005

**Ville de soutenance :** Bamako

**Titre :** Le Portage chronique de *Schistosoma haematobium* et l'infection palustre à *Plasmodium falciparum* à Bandiagara.

**Lieu de Dépôt :** Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

**Secteurs d'intérêt :** Santé Publique, Epidémiologie, Paludisme /Schistosomose.

### RESUME

La coinfection paludisme/schistosomose a été étudiée dans la ville de Bandiagara, une zone d'endémie palustre au Mali pendant une période allant de juillet 2002 à mars 2003. L'enquête a porté sur des enfants âgés de 4 à 14 ans dans le but de comparer le risque d'exposition au paludisme chez les sujets coinfectés à ceux des sujets non infectés par *S. haematobium*. L'indice plasmodique était de 63% dans notre échantillon ; Les enfants de 4-9 ans étaient plus touchés avec 64% contre 61,5% chez les 10 ans et plus. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les indices plasmodique, gamétocytaire, splénique et le taux d'anémie des deux groupes d'étude. L'incidence du paludisme était plus élevée chez les enfants non infectés par *S. haematobium* (7,614‰ personnes par jour) que chez ceux infectés (5,606‰ personnes par jour) ( $p < 10^{-6}$ ). Il en était de même de l'incidence du premier accès qui était de 56,8% chez les enfants coinfectés contre 69,1% chez les non infectés [RR=0,82 IC 95% (0,35-0,98)  $p=0,028$ ]. Le portage chronique de *S. haematobium* constituait un facteur de protection contre le paludisme dans notre étude, notamment dans la tranche d'âge de 4-9 ans [RR=0,42 IC95%(0,21-0,83)  $p=0,006$ ].

## Summary :

Malaria and schistomiasis coinfection was assessed in Bandiagara, a malaria endemic area from July 2002 to March 2003. Children aged 4-14 years were enrolled in this survey. The aim was to assess malaria risk in children infected with *Schistoma haematobium* and children with no infection.

Malaria prevalence was 63% in our survey, children of 4-9 years were more infected 64% against 61,5% at 10 years and more. These two groups were comparable for the malaria risk. No statistical difference was found between these two groups about gametocyte index, spleen index and anemia .

Malaria incidence was higher (7,614%) in children non infected by *S.haematobium* than children with *S.haematobium* infection (5,606%) :  $p < 10^{-6}$

Malaria first episode incidence was 56,8% in children with *S.haematobium* infection against 69,1% in children without *S.haematobium* RR=0,82 CI 95% (0,35-0,98)  $p=0,028$ . *Schistosoma haematobium* carriage was a protective factor against malaria in age group 4-9 years RR=0,42 CI 95%(0,21-0,83)  $p=0,006$ .

## **XII ANNEXES**

### **7.1. Définition de quelques termes**

#### **7.1.1. Paludisme non compliqué**

Tout patient se présentant à une visite passive avec des formes asexuées de *P. falciparum* à la goutte épaisse accompagnée d'une symptomatologie palustre aiguë qui cédant au traitement antipaludique en l'absence de toute autre maladie sous-jacente. Au cours de la surveillance active, l'accès palustre était défini comme une température axillaire supérieure à 37,5°C accompagnée d'une parasitémie à la goutte épaisse en l'absence de toute maladie sous-jacente.

#### **7.1.2. Paludisme sévère**

Les cas de paludisme grave étaient identifiés selon les normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (2000) avec une légère modification basée sur les limites du diagnostic local [27]. Ainsi le diagnostic devait mettre en évidence une parasitémie positive avec au moins un des critères suivants :

Coma (avec un score de Blantyre < 2)

Crises convulsives généralisées une ou plusieurs fois.

Insuffisance rénale

Prostration ou léthargie (jugement clinique où l'enfant de moins de 7 mois est incapable de se reposer sans aide)

Parasitémie > 500.000

Obnubilation ou coma stade 1

Anémie sévère ( hb < 5 g/dl )

Œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire aiguë

Ictère clinique

Hypoglycémie (taux de glucose < 40 mg/dl)

Insuffisance rénale (avec rétention d'urine > 1jour)

Incapacité de manger et de boire

Hématurie

Etat de choc (tension artérielle systolique < 50 millimètres de mercure, rétractions des extrémités)

Vomissements à répétition

**La résistance parasitologique** : a été définie comme :

**RI:** Absence de parasitémie à la goutte épaisse 7 jours après traitement suivie d'une parasitémie récurrente au jour 28.

**RII:** >75% de diminution de la parasitémie au jour 3 suivi d'une élévation subséquente de la parasitémie ;

**RIII:** <75% ou sans diminution de la parasitémie au jour 3 après traitement.

## 7.2. Méthodes cliniques

### Matériels

Thermomètre électronique

Stéthoscope

Tensiomètre

Pèse-personne

Alcool à 90°

Coton hydrophile

Seringues (5 ml et 10 ml)

Lot de médicaments (antipaludiques surtout, antipyrétiques, antiémétique)

Boîte de petite chirurgie

Registre de recensement, dossiers individuels

### **7.2.1. Examen clinique**

L'étude clinique a consisté à :

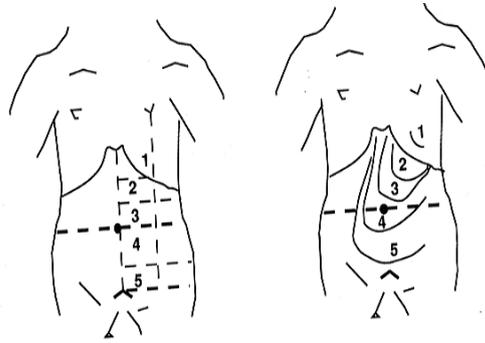
Un examen clinique général de tous les patients ;

L'établissement et la mise à jour des fiches d'enquête (dossiers) des malades ;

La prise du poids corporel à l'aide d'un pèse-personne. Le poids était exprimé en kilogramme poids ;

La prise de la température axillaire dans le dépistage des cas fébriles : la température a été prise à l'aide d'un thermomètre électronique placé dans le creux axillaire. L'audition d'un signal sonore en provenance du thermomètre signe la fin de la prise de température. La fièvre a été définie par une température axillaire, non corrigée, supérieure ou égale à 37,5° C ;

Le niveau de la splénomégalie a été déterminé selon la classification de Hackett (figure 4).



**Figure 4** : Classification de la splénomégalie selon Hackett. [Hackett L. W., 1944]

0 = rate non-palpable même en inspiration profonde ; 1 = rate palpable en inspiration profonde ; 2 = rate palpable en respiration normale sur la ligne mamellaire gauche ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic ; 3 = rate descendant au-dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic ; 4 = rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontal passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne ; 5 = rate descendant en dessous de cette ligne

### 7.3. Méthodes biologiques

#### 7.3.1. Goutte épaisse et frottis mince

Matériels

Lames porte-objet.

Vaccinostyles stériles.

Alcool à 90°.

Coton hydrophile.

Marqueur indélébile

Boîtes de collection de type OMS.

Bacs de coloration.

Eprouvettes graduées de 100cc et 500cc.

Râtelier, chronomètre, huile d'immersion.

Solution de Giemsa.

Eau distillée tamponnée (pH=7,2).

Comprimés tampons (1 comprimé pour un litre d'eau distillée).

Eprouvette graduée.

Râtelier.

Minuterie.

Microscope optique.

Crayon de papier

### ***a. Technique***

Elle consistait à déterminer l'espèce et la charge parasitaire à partir des frottis minces (FM) et des gouttes épaisses (GE).

### ***b. Mode opératoire***

#### ***b.1. Le prélèvement***

Il consistait à désinfecter le bout du troisième ou quatrième doigt de la main gauche avec un tampon d'alcool. A l'aide d'un vaccinostyle stérile, on effectuait une ponction capillaire d'un coup sec. La première goutte de sang est éliminée à l'aide d'un coton sec, la deuxième goutte est déposée à l'une des extrémités d'une lame porte-objet neuve ou dégraissée pour la confection de frottis mince et une autre goutte plus importante au milieu d'une deuxième lame pour la goutte épaisse. A l'aide du bord d'une troisième lame, la GE et le FM ont été élaborés suivant la technique standard OMS [OMS 1982].

Les prélèvements sont marqués au crayon indélébile et mis à sécher dans la boîte de collection de type OMS à l'abri de la poussière et des mouches.

#### ***b.2. La coloration***

Nous avons utilisé la technique de coloration au Giemsa à 3% dans l'eau tamponnée pH=7,2 à un seul temps 30 mn.

Les prélèvements de FM sont au préalable fixés à l'éthanol 90°, en un second temps toutes les lames ( FM et GE ) sont rangées sur un support placé sur un plan horizontal stable et immergé par la solution de Giemsa® à 3%. Les lames sont ensuite rincées et déposées sur le râtelier. Après leur séchage, on passe à l'examen microscopique.

#### ***b.3. Examen microscopique***

Nous avons utilisé un microscope optique binoculaire à immersion (objectif 100 et oculaire 10).

Les frottis minces ont été lus immédiatement dans un but de screening et d'identification d'espèces plasmodiales. Le nombre d'hématie parasité a été exprimé en nombre de croix comme suit :

+ pour au plus une hématie parasitée par champ microscopique.

++ pour 2 à 5 hématies parasitées par champ microscopique.

+++ pour plus de 5 hématies parasitées par champ microscopique.

La méthode leucocytaire quantitative a été utilisée pour la détermination de la parasitémie. Nous avons pris à cet effet la base de 7500 leucocytes comme la moyenne leucocytaire par  $\text{mm}^3$  de sang humain. La densité parasitaire est déterminée sur 300 leucocytes et est rapportée à 7500 leucocytes pour avoir la parasitémie par  $\text{mm}^3$  de sang. La lecture a été faite sur le terrain.

### **7.3. 2. Examens des urines: La Filtration**

#### ***a. Matériels et réactifs***

Papier Whatman n°3

Chambre de filtration

Seringue de 10 ou de 20cc

Ninhydrine solution à 5%

Pipette

Bocaux

Microscope

Les urines étaient recueillies dans des bocaux portant le numéro d'identification de l'enfant. Les échantillons d'urines étaient ensuite regroupés dans une bassine en plastique placée dans un coin de la cour des locaux de travail. Les urines étaient filtrées immédiatement après la collecte sur du papier Whatman. Les filtres étaient colorés à la ninhydrine à 5% et séchés puis conservés pour être lus.

#### ***b. Mode opératoire***

Inscrire le numéro d'identification de l'enfant sur le disque du papier Whatman n°3 ;

Placer le disque du papier Whatman dans l'un des compartiments d'une porte filtre, adapter le second compartiment puis viser de manière à éviter que l'urine ne s'écoule au moment de la filtration,

Prélever 10ml d'urine à l'aide d'une seringue, puis adapter la seringue au porte-filtre;

Pousser le piston pour chasser l'urine à travers le filtre tout en maintenant la seringue verticalement ;

Enlever la seringue du porte-filtre, tirer une nouvelle fois le piston, puis chasser le reste des urines restées sur le filtre,

Dévisser le porte-filtre, et déposer, à l'aide d'une pince, le filtre sur une plaque d'étalement ;

Déposer une goutte de Ninhydrine à 5% sur le filtre ;

Laisser sécher le filtre pendant quelques heures ;

Lire ensuite le filtre à l'objectif ( x4 ), en humectant auparavant celui-ci en y déposant quelques gouttes d'eau.

Le volume d'urine que nous avons filtré était de 10 ml selon. Nous avons défini la charge ovulaire de *S. haematobium* comme le nombre d'œufs/10 ml d'urine. Nous avons adapté la classification de l'OMS qui définit trois classes d'intensité pour caractériser les charges ovulaires de *S. haematobium*:

0 œuf----- non infecté  
1-49 œufs/20ml d'urine ----- moyennement infecté  
≥ 50 œufs : 20ml d'urine ----- fortement infecté

### **7.3.3 Examen des selles : Technique Du Kato-Katz**

#### ***a. Matériels***

Lame porte-objet (75x25mm),

Crayons gras ou marqueurs indélébiles,

Spatules,

Membranes de cellophane découpées en rectangles de 5cm x 2cm,

Tamis en mailles d'acier de 300-500µm de diamètre,

Calibreur,

Papier hygiénique,

Solution de vert de malachite glycérol ( 1ml d'une solution aqueuse de 3% de vert de malachite, ajouté à 100ml de glycérol et 100ml d'eau distillée). Les rectangles de cellophane sont trempés dans la solution au moins vingt quatre heures avant l'examen des selles.

Chambres humides ( bacs contenant une couche de papier hygiénique humectée d'eau ).

Pour le prélèvement des selles, chaque enfant a reçu un sachet en plastique portant son numéro d'identification. Les selles ont été prélevées le lendemain matin puis collectées dans une bassine placée dans un coin de la cour de l'école.

### ***b. Mode Opératoire***

Découper la membrane de cellophane en rectangle de 5cm x 2cm, puis les mettre dans la solution Kato-Katz au moins 24 heures avant le début des examens ;

Tamiser les selles et prélever un échantillon adéquat du tamisât à l'aide d'une spatule ;

Placer le calibreur ( capacité du trou 25mg de selles ) au milieu de la lame porte-objet sur laquelle est inscrit le numéro de l'élève ;

Remplir le trou du calibreur avec le tamisât et raser la surface de la selle pour enlever l'excès ;

Soulever le calibreur, et déposer sur la selle, la membrane de cellophane déjà découpée et trempée dans la solution de vert de malachite glycérol ;

Retourner la préparation sur la table recouverte de papiers absorbants, puis l'étaler de façon homogène à l'aide du pouce ou avec la paume de la main ;

Conserver la lame dans la chambre humide pendant 15-30mn, au bout desquelles la préparation est lue sous microscope à l'objectif 10x et/ ou 40x à la recherche d'œufs de *S. mansoni*;

Tous les œufs de *S. mansoni*, de même que ceux d'autres helminthes rencontrés dans la préparation étaient identifiés et comptés. Le nombre total d'œufs observés a été ainsi exprimé en nombre d'œufs par gramme de selles selon la formule suivante :

$$Y = (A \times 1000)/25\text{mg}$$

y = nombre d'œufs dans 1g ( ou 1000mg ) de selles,

A = nombre d'œufs dans 25mg de selles.

La charge ovulaire de *S. mansoni* et celle des helminthes intestinaux a été définie comme le nombre d'œufs/g de selles. Nous avons procédé à trois examens successifs sur toutes les lames négatives pour augmenter la sensibilité de la technique de diagnostic utilisée.

Pour mesurer les charges ovulaires de *S. mansoni*, nous avons retenu la classification de l'OMS ( WHO/CTD/SIP ) :

0 œuf -----	Infection nulle
1-99 œufs/g de selles -----	Infection faible
100-399 œufs/g de selles -----	Infection moyenne
≥ 400 œufs/g de selles -----	Forte infection

A la fin de l'étude, tous les enfants porteurs d'œufs de schistosomes ont été traités au praziquantel ( dose unique de 40mg/kg). Un traitement spécifique antiparasitaire a été également entrepris pour tous les autres parasites intestinaux rencontrés.

#### **7.3.4. Détermination du taux d'hémoglobine**

La détermination du taux d'hémoglobine a été faite en utilisant un appareil, l'HEMOCUE. Pour cela, une goutte de sang est mise dans une cuvette placée

dans l'appareil. Celui-ci affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur un écran.

L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 11g /dl de sang.