

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la
Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple - Un But - Une Foi



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO - STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2009-2010

**LA CO-INFECTION *WUCHERERIA BANCROFTI*
ET *MANSONELLA PERSTANS* DANS L'AIRE
DE SANTE DE SABOUGOU :
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET
BIOLOGIQUES**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 31/07/2010
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie

Par M. Salif Sériba DOUMBIA

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

Jury

Président : Pr. Seydou DOUMBIA

Membres : Dr. SOUMARE Massitan DEMBELE

Co-directeur: Dr. Yaya Ibrahim COULIBALY

Directeur de thèse : Pr. Sékou Fantamady TRAORE

Cette étude a été financée par le NIH (fonds intramuros) à travers la section
« Immunologie des Helminthes »

DEDICACES

A **DIEU** Le Tout Puissant,
Clément, Miséricordieux,

Omnipotent, Omniprésent,
Omniscient.

A toutes les victimes de l'injustice à travers le monde.

A tous ceux qui souffrent d'affections chroniques dues à l'infection par la
filaire de Bancroft.

A Mon Père Feu Sériba DOUMBIA

Les leçons de loyauté, de bonté, de sincérité apprises au près de Toi nous honorent tout au long de notre parcours.

Nous aurions souhaité passer ces instants de bonheur à tes cotés, mais le destin en a décidé autrement. Papa, que la terre te soit légère, qu'Allah t'accepte dans son paradis éternel.

A Ma Mère Nènè CAMARA

Ménagère et Fière de l'être, ce travail est le couronnement de tous les efforts consentis pour enfin voir ton enfant réussir. Tu es un exemple vivant de générosité et de service envers le prochain.

Mère qu'Allah Le Tout Puissant t'accorde encore beaucoup plus d'années au près de tes enfants.

A Mon Epouse DOUMBIA Aminata TAMBOURA

Humble, décisive, courageuse ; grâce à tes qualités humaines, nous avons pu mener avec loyauté ce modeste travail. Que tu aies le courage de transmettre ces qualités à nos enfants.

A Mes enfants

Comprenez que la vie ne sera pas toujours facile. Inspirez vous de l'exemple de ce travail et vous aurez moins de surprises.

REMERCIEMENTS

A mes Mamans

Kadia COULIBALY et Sira SAMAKE ; vos conseils, votre attention particulière, votre amour pour Moi m'ont servi et continuent toujours à me servir. Que vous en soyez remercié très chères Mamans.

A mes regrettés Frères

Alassane, Djibril, Moussa; vous avez participé à l'élaboration d'une phase de ce travail, mais le destin aurait décidé autrement avant son couronnement. Qu'ALLAH le Tout Puissant vous accepte dans son paradis éternel.

A mes Frères et Sœurs

Maimouna, Ousseini, Mahamadou, Aoua, Nana, Amara, Kadia, Assanatou, Tiemoko; votre assistance morale, matérielle et financière n'a jamais fait défaut au cours du déroulement de ce travail. Que DIEU renforce ce lien de sang qui nous unit.

A Mes Beaux Parents

Monsieur et Madame TAMBOURA, vous avez contribué de façon significative à l'élaboration du socle de ce travail. Que Dieu vous accorde encore longue vie au près de nous.

A mes tantes Mme CISSE Oumou CAMARA, Mme DIANE Fatalmoudou CAMARA, Feue MAIGA Minatou BABY, Mme Lalla BABY ; vos conseils, vos encouragements ne m'ont jamais fait défaut au cours de la réalisation de ce travail.

A mes amis : Dr SIDIBE Youssouf Diam, Dr DEMBELE Soumela, Feu Dr MARIKO Mamadou, Dr GUINDO Mahamadou, Dr BORO Bruno, Dr DIARRA Issa, Dr MALE Aissata DIARRA, Dr MAIGA Oumar Ina, Dr KASSAMBARA Abdoulaye, Dr SIDIBE Bakary, Dr Mohamed SIDIBE, , Dr Seydou SIDIBE, Dr

Boubacar DIASSANA, M. Alamako CAMARA M. Moctar HAIDARA, M. Ousmane GUINDO, M. Gaoussou SAMAKE, M. Moulaye DIARRA, Mme TRAORE Aminata SAMAKE, Mlle Mariam COULIBALY, Mlle Salimata DIARRA ; votre disponibilité et vos encouragements ne m'ont jamais fait défaut, ce travail est le votre.

Aux familles du Dr DIAKITE Adama, Dr KEITA Jean Baptiste Moctar, Mme DOUMBIA Mariam NIAKATE ; ainsi qu'à tout le personnel du Cabinet Binky et de la Mutuelle Socio Sanitaire de Kalaban Coro ; je vous remercie pour votre attention particulière à mon endroit. Que DIEU vous bénisse ainsi que vos familles respectives. Qu'il instaure dans vos familles la paix, le pardon, la tolérance et l'amour. Qu'il vous aide à bien éduquer vos enfants.

Aux familles de M. Cheick Oumar DOUMBIA, M. Ibrahim Coulibaly, Commandant Lassine TOURE, Dr SANOGO Dramane Daba , Madame SANGARE Natenin, M. Lassine SIDIBE, Madame DIARRA Kadia DOUMBIA, Madame Aminata FAYE, Madame DIASSANA Kadia COULIBALY, M. Cheickna SIDIBE, M. Mamadou FOFANA, Madame SERETA Fatoumata K TRAORE ; merci pour l'assistance, que Dieu renforce davantage les liens qui nous lient.

A mes aînés Médecins : Professeur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP, Dr Bakary SIDIBE, Feu Mohamed THIERO, Dr Mahamadou Soumana SISSOKO, Dr Ydrissa SOW, Dr Brehima Adama DIALLO, Dr Drissa Makan TOURE ; recevez ici l'expression de ma profonde gratitude pour tous les conseils prodigués tout au long de ce parcours.

A tous mes cousins et cousines ; très particulièrement à Madame Haidara Zeinabou Maiga ; merci pour ton caractère optimiste.

Aux collègues, camarades, amis des Clubs UNESCO, de l'AEEM, de l'ASUK, du CLAP, du Lycée de Markala ; ce travail qui est le vôtre, est la juste concrétisation de tous les efforts consentis ensemble. Qu'Allah vous aide à surmonter les difficultés qui se dresseront sur votre chemin.

Je voudrai remercier ceux qui m'ont permis de réaliser ce travail:

-Le chef de village, les autorités coutumières, le chef de poste médical, le directeur de l'école fondamentale et toute la population de Sabougou pour leur contribution à la réalisation de ce travail. Puisse Allah renforcer notre collaboration.

-Tous mes encadreurs et personnels du **DEAP/MRTC** de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (**FMPOS**) et des Instituts Nationaux de la Santé (**NIH**) ; plus particulièrement à mes maîtres :

- Professeur Yeya Tiémoko TOURE ;
- Docteur Richard SAKAI ;
- Professeur Ogobara DOUMBO ;
- Professeur Sékou F TRAORE ;
- Professeur Seydou DOUMBIA ;
- Docteur Guimogo DOLO ;
- Docteur Djibril SANGARE ;
- Docteur Mahamadou DIAKITE ;
- Docteur Mamadou B COULIBALY
- Docteur Yaya Ibrahim COULIBALY ;
- Docteur Ibrahim BABER ;
- Monsieur Nafomon SOGOBA;
- Docteur Thomas NUTMAN ;
- Docteur Amy KLION ;

-Docteur Siddharta MAHANTY ;

-Docteur Simon METENOU

Je vous remercie très profondément d'avoir forcé mon admiration en m'orientant vers le monde de la recherche.

A M. Souleymane KAREMBE, M. Adama DAO, M. Adama SACKO, M. Abdramane FOFANA, M. Alpha Seydou YARO, M. Aboubacar COULIBALY, M. Moussa DIALLO, M. Ibrahim M. SISSOKO, M. Cheick Oumar COULIBALY, Mme Oumou NIARE, Dr Mahamadou B. TOURE, Dr Adamou Alpha, Dr Boubacar GUINDO, Dr Sibiri SAMAKE, Dr Saidou BALAM, Dr Mohamed Moumine TRAORE, Dr Madjou SACKO, Dr Ibrahima DIAKITE, Dr Yaya KASSOGUE, Dr Mahamoudou MAIGA, Dr Ibrahima DIALLO, Dr Aissata DOLO. Dr Soibou DOUMBIA, Dr Seidina DIAKITE, Dr Karim TRAORE, ; trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude pour votre franche collaboration et vos conseils sincères.

A tout le personnel de l'Unité de Recherche et de Formation sur les Filarioses

Dr Yaya Ibrahim COULIBALY, Dr Housseini DOLO, Dr Siaka KONATE, Dr Siaka Yamoussa COULIBALY, Dr Batenin SACKO, M. Abdallah A. DIALLO, M. Lamine SOUMAORO, M. Michel E. COULIBALY, M. Mama CAMARA, M. Baba DIARRA, M. Moussa Brema SANGARE, M. Ilo DICKO, Mlle Rosine KWISU, M. Zana Lamissa SANOGO, M. Sory Ibrahima KEITA; je vous dis merci de tout cœur. Que Dieu le Tout Puissant renforce nos liens de collégialité.

Aux informaticiens du laboratoire

M. Sidy SOUMARE, M. Mady DIARRA, M. Amadou DIALLO et Mme SOUMARE Salimata TRAORE ; merci pour votre constante disponibilité.

Aux chauffeurs, manœuvres, gardiens et surveillants du **DEAP/MRTC** ;
merci pour votre courtoisie.

A tous mes enseignants du primaire, du secondaire et de l'université, je
vous remercie pour tous les efforts consentis.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réussite de mes
études ; trouvez en ce travail le fruit de vos efforts.

HOMMAGES AUX

MEMBRES DU

JURY

A notre Maître et Président du Jury
Professeur Seydou DOUMBIA
Maitre de conférences agrégé en Santé Publique à la FMPOS
Coordinateur de l'Unité Leishmaniose au MRTC

Cher maître,

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

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

A notre Maître et Juge

Docteur SOUMARE Massitan DEMBELE
Médecin Epidémiologiste
Coordinatrice du Programme National d'Élimination de la Filariose
Lymphatique

Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de ce travail. Vos qualités humaines, votre détermination nous ont fortement marqué.
Veuillez accepter cher maître, nos sentiments les plus respectueux.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Docteur Yaya Ibrahim COULIBALY
Docteur en Médecine Générale
Master en Epidémiologie et Santé Internationale, Chef de l'Unité
de Recherche et de Formation sur les Filarioses au MRTC.

Ce modeste travail est la concrétisation de la confiance que vous nous avez placés, en nous acceptant dans votre service. Vous avez forcé notre admiration en nous orientant vers le monde de la recherche. Cher maître nous vous serions toujours reconnaissant pour tous les services rendus avant et pendant cette thèse.

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

A notre Maître et Directeur de thèse
Professeur Sékou Fantamady TRAORE

**PhD en Entomologie Médicale,
Maître de conférences en Entomologie Médicale,
Co-directeur du MRTC,
Responsable du cours de biologie cellulaire à la FMPOS**

Cher maître,

Vos qualités professionnelles, sociales et pédagogiques font de vous un maître apprécié de tous. Nous avons été séduits par votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait et, votre souci constant de la formation de futurs cadres.

Cher maître, soyez assuré de notre estime et de notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

Acm : Anticorps Monoclonal

Acp : Anticorps Polyclonal

ADN : Acide Desoxynucleique
ALAT : Alanine Transférase
AMEFL : Alliance Mondiale pour l'Élimination de la Filariose Lymphatique
ASUK : Association des Scolaires et Universitaires de Kirango
CLAP : Club des Amis de Pedro
DEAP : Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires
DEC : Diethylcarbamazine
EDTA : ethylene diamine tetraacetic acid (acide éthylène diamine tetra acétique)
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
Fig : Figure
FL : Filariose Lymphatique
FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie
GE : Goutte Epaisse
GIS : *Geographical Information System* (Système d'Information Géographique)
HCG: Hormone ChorioGonadotrophine
ICT : *Immunochromatographic Card Test* (Carte pour le Test Immunochromatographique)
L1 : Larve de stade 1
L2 : Larve de stade 2
L3 : Larve de stade 3
MF : Microfilaires
MGG: May-Grunwald Giemsa
MHZ: Megahertz
Mn : Minute
MRTC : *Malaria Research and Training Center* (Centre de Recherche et de Formation sur la malaria)
NFS : Numération Formule Sanguine
NIH : *National Institutes of Health* (Instituts Nationaux de la Santé des Etats-Unis d'Amérique)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : *Polymerase Chain Reaction* (Réaction de polymérisation en Chaîne)
PET : Poumon Eosinophile Tropical
Ph : Potentiel hydrogène
PNEFL : Programme National d'Élimination de la Filariose Lymphatique
TDM : Traitement de Masse
UNESCO : Organisation des Nations Unies pour la Science, l'Éducation et la culture

USA : *United States of America* (Etats Unis d'Amérique)

W. bancrofti : *Wuchereria bancrofti*

WHA : *World Health Alliancy* (Alliance Mondiale de la Santé)

WSP : *Wolbachia* Surface Protein

%: Pourcentage

1. INTRODUCTION

La filariose lymphatique est une maladie due à des vers parasites du genre *Wuchereria bancrofti* (*W.bancrofti*), *Brugia malayi* et *Brugia timori*.

Ces parasites sont transmis d'une personne à l'autre par des moustiques du genre *Anopheles*, *Aedes*, *Culex* et *Mansonia* (11, 37, 28).

Actuellement 1,3 milliard d'individus sont à risque d'infection à la filariose lymphatique dont, 120 millions sont affectés dans près de 83 pays environ (38). La plupart des cas de filariose lymphatique au monde et tous les cas en Afrique sont dus au nématode *W.bancrofti* (29).

Au Mali, la distribution géographique de *W.bancrofti* se superpose avec celle d'un deuxième parasite filarien, *Mansonella perstans* (*M. perstans*) transmis par un moucheron du genre *Culicoïdes* (23).

Les taux de co-infection (*W.bancrofti*/*M.perstans*) atteignent 75% dans certaines localités (21).

En 2005, selon le Programme National d'Élimination de la Filariose Lymphatique (PNEFL), la prévalence nationale de la FL était de 7,07% avec la carte immunochromatographique (ICT). Cette prévalence variait de 1% à Tombouctou (au nord du pays) à 18,6% à Sikasso (au sud du pays).

La résolution de 1998, «WHA 50-29 », envisage éliminer la FL en tant que problème de santé publique d'ici 2020 par l'association diethylcarbamazine/albendazole ou ivermectine /albendazole (25). Ainsi, le Programme Mondial d'Élimination de la Filariose Lymphatique a été mis en place avec comme but de :

- Rompre le cycle de transmission de la filariose lymphatique par un traitement annuel des communautés ;

- Réduire les incapacités et les souffrances de ceux déjà affectés (6).

Les préjudices physiques infligés par la FL dans les zones d'endémie sont à la base d'un grand manque à gagner pour les populations qui sont généralement déjà pauvres. Le handicap causé par les manifestations aiguës de la FL (perte de 3 à 15 jours de travail par an), leurs caractères récidivants (2 à 3 fois par an) et le coût du traitement (0,25 dollar américain), contribuent à baisser le niveau socio-économique des populations (39). L'éléphantiasis et l'hydrocèle sont également des pathologies inesthétiques et frustrantes entraînant des limitations socioculturelles importantes.

Si l'hypereosinophilie sanguine (rencontrée dans toutes les helminthiases) n'a pas de signification particulière or mis la survenue d'un clocher éosinophilique lors d'une poussée lymphatique ; l'argument diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du parasite à l'état adulte ou à l'état embryonnaire (14, 11). Cet argument de certitude est soutenu actuellement par plusieurs éléments de diagnostic notamment l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbant Assay), la PCR (Polymerase Chain Reaction) et d'autres pouvant soutenir la certitude tels que la carte ICT (ne distingue pas une infection actuelle d'une ancienne) et la goutte épaisse (2).

Vu la prévalence élevée de *M.pertans* dans les zones endémiques pour *W.bancrofti*, nous avons trouvé opportun d'étudier les caractéristiques cliniques et biologiques de la co-infection *W.bancrofti* / *M.perstans*.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Déterminer la prévalence de la co-infection *M.pertans* /*W. bancrofti* et les caractéristiques cliniques/biologiques qui y sont associées dans l'aire de santé de Sabougou.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence de la microfilarémie et de l'infection par *W.bancrofti* avec la goutte épaisse nocturne et la carte ICT dans l'aire de santé de Sabougou chez les sujets infectés à *Mansonella perstans* (*M.perstans*) ;
- Comparer la prévalence des principaux signes cliniques de la filariose lymphatique chez les sujets infectés par *M.perstans* seulement à ceux infectés par *W.bancrofti* et *M.perstans*. ;
- Comparer la prévalence de l'hypereosinophilie et de l'anémie par la numération des cellules sanguines chez les sujets infectés par *M.perstans* seulement à celle des sujets infectés par *W.bancrofti* et *M.perstans* ;

3. GENERALITES

3.1. Définition

La filariose lymphatique ou Wuchereriose est l'ensemble des manifestations pathologiques déterminées par le parasitisme de l'organisme humain par les filaires appelées *Wuchereria bancrofti* (15).

3.2. Historique

- * Les premières microfilaires de *Wuchereria bancrofti* (*Filaria sanguinis hominis*, *Filaria bancrofti*, *Filaria nocturna*) furent observées à Paris en 1863 par Demarquay (chirurgien) dans le liquide d'hydrocèle d'un cubain (13).
- * Wucherer isola au Brésil en 1866, les microfilaires d'une chylurie.
- * En 1876-77, en Australie, un médecin anglais nommé Bancroft mis en évidence des filaires femelles adultes dans une lésion lymphatique du bras. Ces vers ont été décrits après par Cobbold sous le nom de *Filaria bancrofti*.
- * Manson détermina la périodicité nocturne des microfilaires sanguines en 1878 puis définit le rôle du moustique dans la transmission de la maladie.
- * La microfilarie de *Brugia malayi* (*Wuchereria malayi*), espèce orientale, fut décrite par Brug en 1927 et l'adulte par Rao et Maplestone en 1940.

3.3. Agents pathogènes

Les vers adultes ou macrofilaires sont ronds, filiformes avec des téguments lisses et blancs opalescents. Le mâle mesure environ 40 mm de long pour un diamètre de 0,1 mm ; l'extrémité postérieure recourbée est munie de spicules rétractiles d'inégales longueurs. La femelle, plus grosse et plus longue que le mâle, mesure 65-100 mm de long sur 0,25 mm de diamètre. La vulve de la femelle est située vers la partie antérieure et l'utérus contient dans sa partie supérieure des œufs ovoïdes qui mesurent 40 µm sur 25 µm. Les adultes de *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi* sont morphologiquement très voisins (11).

Les microfilaires sanguicoles présentent des caractères spécifiques faciles à mettre en évidence sur GE colorée au Giemsa (Figure1). Chez les moustiques vecteurs les microfilaires se transforment en formes saucisses (stade L1) puis en formes intermédiaires (stade L2) avant d'évoluer vers

des formes infectantes pour l'homme (stade L3). La larve infectante de *Wuchereria bancrofti* mesure 1200-1500 μm de long sur 20-30 μm de large. Elle est mobile contrairement aux deux autres formes précédentes.



Figure 1 : Image d'une microfilaire de *Wuchereria bancrofti* sur une goutte épaisse nocturne colorée au Giemsa, au grossissement 10x100

Source : coursdeparasitologie.ifrance.com/Parasites

3.4. Le vecteur

Les vecteurs de *Wuchereria bancrofti* sont de la famille des culicidae et varient suivant la localisation géographique de la bancroftose.

* *Culex pipiens fatigans* est considéré comme le vecteur principal dans de nombreuses régions du monde ; cependant ; il n'a jamais été trouvé spontanément infesté en Afrique de l'Ouest.

* *Aedes* est essentiellement responsable de la transmission de *Wuchereria bancrofti* pacifica en Polynésie.

* *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* sont les principaux vecteurs de *Wuchereria bancrofti* et du paludisme en Afrique de l'Ouest (11).

3.5. La parasite de *W. bancrofti* et sa transmission

- La Périodicité :

On distingue chez *Wuchereria bancrofti* deux sous-espèces sous les noms de forme périodique et de forme semi- périodique, selon que les microfilaires apparaissent ou non en plus grand nombre la nuit que le jour dans le sang périphérique de l'hôte.

- La transmission :

Seule l'intervention d'un vecteur assure sa transmission d'un individu à un autre. Dans les zones tropicales et subtropicales, les principaux vecteurs sont les moustiques du genre *Anophèles gambiae s.l* et *Anopheles funestus*. L'Homme est contaminé par des piqûres de moustiques femelles abritant les larves infectantes. Il est logique de distinguer les zones rurales

et les zones urbaines caractérisées par des peuplements culicidiens forts différents.

3.6. Cycle biologique

Le parasite

Le cycle du parasite se divise en deux grandes phases (Fig.2).

-Une phase asexuée qui se déroule chez l'hôte intermédiaire (moustiques femelles);

-Une autre sexuée, se déroulant chez l'hôte définitif (être humain).

*** Chez le moustique**

Au cours de son repas sanguin, le moustique pique les sujets infectés et ingère les microfilaires (MF) de *Wuchereria bancrofti* entre 22h-02h. Les microfilaires ainsi ingérées perdent leur gaine, atteignent l'estomac du moustique, pénètrent la paroi intestinale pour migrer vers les muscles thoraciques où elles vont subir une première mue. Elles évoluent vers le stade L1 en 5 à 6 jours. Du stade L1, elles passent au stade intermédiaire L2 [corps de saucisse] (33). Quelques jours après, une autre mue s'effectue donnant ainsi le stade L3 (infectant). Les larves sont alors très mobiles, longues et fines (4). L'ensemble du cycle dure en moyenne un peu moins de quinze jours à 25°C-30°C. Cette durée est fonction de la température, de l'espèce et de la souche (2).

*** Chez l'homme**

C'est lors de la piqûre infectante d'un moustique femelle hébergeant des larves infectantes de stade III que l'Homme est contaminé.

« Lorsque le moustique pique, la gaine de la trompe sans pénétrer dans la peau, s'infléchit, sa partie moyenne devient béante et laisse échapper des larves. Lorsque le moustique prend du jus sucré, les larves peuvent

s'échapper et ceci explique que le vecteur se déparasite spontanément. Les larves pénètrent ainsi activement dans la peau, puis gagnent les espaces lymphatiques. Les vers adultes vivent dans les canaux lymphatiques en amont des ganglions et parfois même à l'intérieur de ceux-ci.

Arrivée à la maturité sexuelle, la femelle expulse des embryons vivipares ou microfilaires. Ces microfilaires sont entraînées par la lymphe et se concentrent dans le sang circulant où elles peuvent vivre environ 3 mois. Le jour, les microfilaires se cachent dans le système artériel profond, essentiellement au niveau des artéριοles pulmonaires, du cœur gauche et de l'aorte (33).

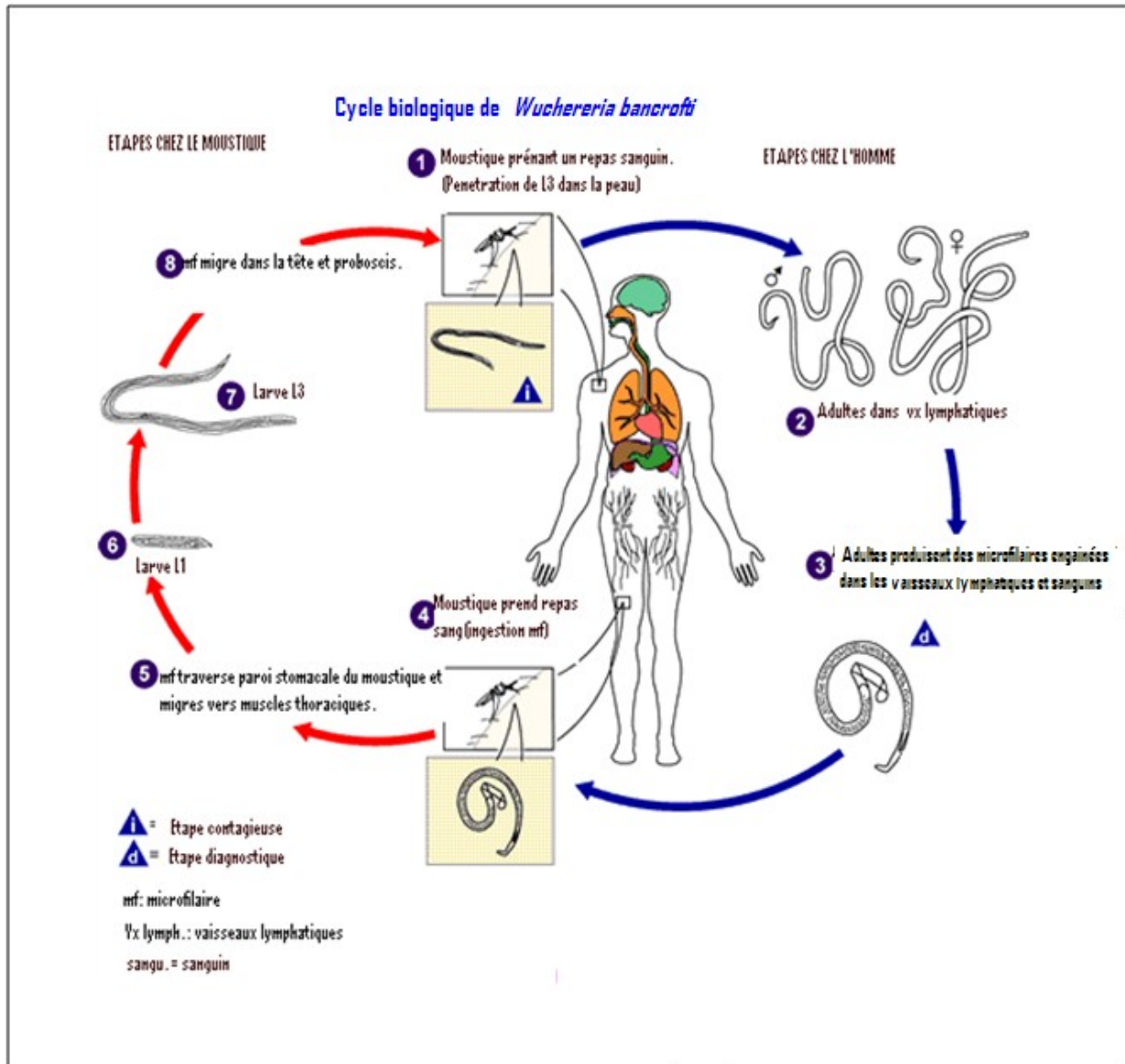


Figure 2 : Cycle biologique de *Wuchereria bancrofti* ; modifié de <http://www.dpd.cdc.gov>

3.7 Physiopathologie de la filariose lymphatique (22)

Le système lymphatique est constitué de vaisseaux lymphatiques (également connus sous le nom de lymphatiques), de ganglions lymphatiques et d'autres structures semblables aux ganglions lymphatiques, répartis dans tout le corps. Une des fonctions les plus importantes est de détruire les organismes microscopiques « intrus », tels que les bactéries, qui peuvent causer un certain nombre de maladies.

Les vaisseaux lymphatiques sont organisés en un réseau de tubes qui drainent des liquides et d'autres substances contenus dans les tissus du corps pour les ramener au cœur. Ce liquide s'appelle la lymphe. Des milliers de minuscules vaisseaux lymphatiques fusionnent ensemble pour former de plus gros vaisseaux. A l'intérieur des vaisseaux, la lymphe ne peut se déplacer que dans une seule direction, vers le cœur. La principale fonction des vaisseaux lymphatiques est de débarrasser les tissus du corps des déchets organiques qu'ils contiennent. Ce processus draine également l'excès d'eau qu'il y a dans les tissus et envoie divers organismes infectieux, telles que les bactéries, vers les ganglions lymphatiques où ils seront détruits.

L'exercice physique aide à drainer l'excès d'eau contenue dans les tissus. Lorsque les muscles se contractent autour d'un vaisseau lymphatique, ils poussent le liquide de l'intérieur du vaisseau vers le cœur.

La diminution de la capacité des vaisseaux lymphatiques à drainer ces substances contenues dans les tissus et à les transporter vers le cœur est connue sous le nom d'insuffisance lymphatique. Tout ce qui endommage les vaisseaux lymphatiques peut provoquer une insuffisance lymphatique. Deux exemples de ce phénomène sont les déficiences congénitales (qui

ont pour conséquence la diminution du nombre et de vaisseaux lymphatiques sains) et les vers adultes au cours de la filariose lymphatique. Toute insuffisance des vaisseaux lymphatiques mène à un dysfonctionnement du système lymphatique qui seul ou en combinaison avec d'autres facteurs, peut causer un lymphoedème.

De nombreux petits vaisseaux lymphatiques sont situés dans la peau, y compris la peau des pieds, du pénis et du scrotum. On peut trouver des bactéries en grand nombre à la surface de la peau, particulièrement à ces endroits sus cités. De temps à autre elles atteignent le système lymphatique mais sont habituellement détruites sans causer de signe d'infection. Les ganglions lymphatiques sont situés à certains points le long des vaisseaux lymphatiques. Les ganglions lymphatiques filtrent les bactéries du liquide lymphatique. Lorsque les ganglions lymphatiques bloquent un grand nombre de bactéries, ils grossissent et deviennent tendus au toucher. Ils sont comme des boules sous la peau.

Lorsque des vers filariens adultes se logent dans les vaisseaux lymphatiques, ils dilatent ces vaisseaux et les endommagent. Ce processus, connu sous le nom de dilatation, perturbe le fonctionnement des vaisseaux lymphatiques et peut changer le taux d'écoulement de la lymphe, conduisant à l'insuffisance lymphatique.

Le siège des dommages causés aux vaisseaux lymphatiques influence le type de maladie que le patient va développer.

Lorsque les vaisseaux lymphatiques endommagés sont ceux qui drainent la peau, le patient court le risque de développer un lymphoedème s'il s'agit des tissus plus profonds, tels que les testicules ou l'appareil

urinaire, d'autres manifestations cliniques peuvent se produire telle que l'hydrocèle et la chylurie (11).

Actuellement, on tenterait d'expliquer la symptomatologie de la FL par la présence de bactéries endosymbiotes que sont les *Wolbachia*. Ces bactéries vivent de façon symbiote chez la plus part des filaires pathogènes pour l'Homme. Chez les filaires, *Wolbachia* interfère dans le développement, la vitalité, la fertilité et le pouvoir pathogène. C'est ainsi qu'après suppressions des *Wolbachia* par un traitement antibiotique (tétracycline ou tétracycline rifampicine), la fertilité des filaires est compromise, la production des microfilaires diminue ou est suspendue (1,17). D'autres auteurs ont pu également démontrer la participation de *Wolbachia* dans les manifestations chroniques de la FL par le pic de WSP (*Wolbachia Surface Protein*) observé au début du lymphœdème et de l'hydrocèle chez les sujets atteints de FL. Ceci ne contredit pas l'aggravation des signes de chronicité par les surinfections bactériennes et le mécanisme des manifestations cliniques (30).

Dans la filariose lymphatique les manifestations cliniques sont diverses : les formes asymptomatiques, les formes symptomatiques aiguës et chroniques, et les formes avec manifestations extra lymphatique

3.7.1. Eléphantiasis ou lymphœdème

L'appareil circulatoire lymphatique débute en périphérie dans le tissu conjonctif par les capillaires à l'extrémité borgne drainant le liquide interstitiel. Le long de ce trajet, la lymphe aboutit aux troncs principaux (dans le canal thoracique) qui se jettent dans le système veineux. Un drainage inadéquat (obstruction lymphatique) entraîne en premier lieu un œdème transitoire puis stationnaire et irréversible.

Ce retour veineux peut être perturbé par :

- Une apoplexie lymphatique congénitale, un éléphantiasis ou un lymphoedème congénital ;
- Une altération des collecteurs survenant après obstruction des vaisseaux lymphatiques par les parasites (cas des filaires).

3.7.2. Hydrocèles

La physiopathologie de cette affection est l'ensemble de processus inflammatoires précédant l'agression de la membrane du feuillet pariétal. Ces pathologies urogénitales surviennent toujours à la suite d'une agression ou de traumatisme au niveau du feuillet pariétal de la région supérieure de la bourse. Les agents responsables ou suspects de ces traumatismes sont les infections sexuellement transmissibles, *Wuchereria bancrofti* (Bancroftose).

L'œdème vulvo-vaginal ou de(s) lèvre(s) chez la femme est l'équivalent physiopathologique de l'hydrocèle (22).

3.8. Formes cliniques (5)

Les tableaux cliniques sont dus aux vers adultes, vivants ou morts, aux microfilaires, aux infections bactériennes secondaires et aux réactions immunologiques sous jacentes.

On distingue les formes asymptomatiques et les formes symptomatiques.

3.8.1. Formes asymptomatiques

Chez de nombreux sujets, l'infestation n'a pas de manifestations cliniques extérieures. Même en l'absence de symptômes cliniques, des études ont maintenant révélé que ces victimes, apparemment saines, présentent en fait une pathologie lymphatique latente et des lésions rénales. La forme asymptomatique de l'infestation est caractérisée le plus souvent par la

présence dans le sang de milliers ou de millions de microfilaries et de vers adultes localisés dans le système lymphatique (3).

3.8.2. Formes symptomatiques

Dans certaines communautés où la maladie est endémique, 10-50% des hommes présentent des lésions génitales, notamment l'hydrocèle, l'éléphantiasis du pénis et du scrotum. L'éléphantiasis des membres, de la vulve ou des seins, affecte jusqu'à 10% des femmes et des hommes de ces communautés (3). Les manifestations aiguës et chroniques de la filariose tendent à se développer plus souvent et plus rapidement chez les réfugiés ou les nouveaux venus que chez la population locale, continuellement exposée à l'infestation (3).

1) Phase d'invasion

Elle est non spécifique et est due à la migration des microfilaries. Elle se caractérise par la fièvre, des arthralgies, et des manifestations respiratoires asthmatiformes.

2) Phase d'état

Les manifestations cliniques sont généralement dues aux filaires adultes : inflammation et blocage des vaisseaux lymphatiques.

Manifestations aiguës (inflammation)

- **lymphangites aiguës des membres** : Elles déterminent l'apparition d'un œdème inflammatoire, douloureux, au niveau surtout des membres inférieurs ; la peau est chaude et luisante. Ces lymphangites s'individualisent par leur progression centrifuge, de la racine vers l'extrémité des membres, leur caractère fugace, rétrocedant en quelques jours, mais récidivant, est assez particulier.

- **épisodes génitaux aigus** : La lymphangite du scrotum est isolée ou associée à une funiculite. L'orchite, d'installation brutale, laisse souvent

après elle une hydrocèle chyleuse. Des signes généraux sévères, fièvre, asthénie, parfois délire accompagnent ces accidents qui disparaissent rapidement mais récidivent fréquemment (33).

- **adénites satellites d'une lymphangite** (adénolymphangites) ou isolées, siégeant essentiellement au niveau inguinal, peuvent se fissurer et entraîner une lymphorrhée.

- **lymphangites aiguës profondes** : Le syndrome fièvre-douleur thoracique ou abdominale chez un filarien traduit souvent une lymphangite aiguë profonde.

Ces manifestations aiguës sont d'évolution capricieuse : car la guérison peut être spontanée, mais elles récidivent. En outre, les filaires entraînent dans les reins et le système lymphatique des lésions internes et cachées qui sont encore plus courantes que les anomalies constatées.

Manifestations chroniques ou tardives

Dix à quinze ans après la première crise, et d'autant que l'infection filarienne est négligée, nous pouvons ainsi observer plusieurs formes de manifestation chroniques mais nous décrivons les formes les plus fréquentes (hydrocèle, l'éléphantiasis ou le lymphœdème et le poumon éosinophile tropicale (PET) (14, 18).

- **une hydrocèle** : Après plusieurs mois ou années d'évolution les filaires peuvent causer au niveau génital masculin soit des orchio-épididymites chroniques ou l'hydrocèle de la vaginale.

L'installation de cette masse scrotale est lente et progressive. Elle est très souvent récidivante chez les porteurs de microfilaries. L'hydrocèle peut évoluer chez les patients en donnant des urines laiteuses appelées la

<<chylurie>>. Ces pathologies s'associent plus facilement aux mycoses superficielles (intertrigo inguinal).

L'inspection de la bourse, la palpation, la transillumination et l'échographie scrotale permettent de faire un diagnostic de certitude de l'hydrocèle.

Le diagnostic différentiel se pose avec les hernies, les bourgeonnements du testicule, les œdèmes de la bourse acquis ou congénitaux. La transillumination, les examens parasitologiques et venerologiques permettent de confirmer ces étiologies (34).

- **une varicocèle lymphatique**, lymphangiome pédiculé

- **une adénolymphocèle** : tumeur ganglionnaire molasse, indolente, non inflammatoire, elle est partiellement réductible derrière une peau normale au niveau des creux inguinaux ou axillaires ;

- adénopathies fréquentes et peu spécifiques ;

- des varices lymphatiques ou lymphangectasies :

Siègent électivement à la racine des membres. Leurs ruptures externes entraînent une lymphorragie en cas d'atteinte superficielle. En cas de ruptures internes, on observe une ascite, un chylothorax et/ou une chylolymphurie.

- **l'éléphantiasis** : une lésion dermo-hypodermique avec une peau pachydermique, desséchée, craquelée, constitue la manifestation clinique la plus grave et la plus spectaculaire. Aux membres inférieurs (atteinte plus fréquente), le début est marqué par la survenue d'un œdème permanent de la jambe augmentant progressivement de volume. Des plis transversaux se développent sur le membre au fond desquels se forment des ulcérations sous l'effet de la macération des traumatismes occasionnés par les soins

locaux. Aux membres supérieurs, l'œdème débute habituellement par l'avant-bras puis gagne le bras.

L'éléphantiasis aboutit au développement d'un membre énorme cylindrique avec une grosse masse correspondant aux ganglions épithrochléens et une main en « gant de boxe » (18).

- Les infections microbiennes : elles sont secondaires à la maladie chronique et sont dues aux streptocoques et aux staphylocoques. Elles sont la cause de manifestations aiguës (dermatolymphangioadénite) avec une extension centripète ou ascendante. Elles jouent un rôle important dans l'évolution péjorative de la maladie.

- Les manifestations « induites » par les microfilaires :

* le syndrome d'éosinophilie tropicale d'étiologie filarienne

* le poumon éosinophile tropical (PET) ou syndrome de Weingarten. Décrit en 1969 par Carrington, il est caractérisé par une infiltration du parenchyme pulmonaire par des éosinophiles avec ou sans éosinophilie sanguine. Le PET est responsable des filarioses dites occultes dans les zones d'endémie chez un nombre très limité de personnes. C'est une filariose chronique qui ne s'accompagne d'aucune manifestation clinique classique et ni de filarémie habituelle.

Il est caractérisé par :

** dyspnée, toux quinteuse, atteinte marquée de l'état général du malade

** râles sibilants ou sous crépitant

** nodules à la radiographie pulmonaire et/ou au scanner (micro ou macronodules)

** hyperéosinophilie sanguine

** microfilarémie non décelable

** microfilaires dans poumons, foie, rate, ganglions.

- La maladie rénale se rencontre chez les sujets microfilaremiques qui souffrent généralement d'hématurie.

3.9. Diagnostic

Jusqu'à un passé récent, le diagnostic de la FL posait encore de grandes difficultés. La recherche au microscope des microfilaires dans le sang périphérique après une GE s'effectue entre 22h-02h dans les zones tropicales et subtropicales à travers le monde. Actuellement, la recherche dans le domaine de la filariose a permis de développer un test diagnostique sanguin simple, l'ICT (Immunochromatographic Card Test), ne nécessitant qu'un prélèvement de sang au bout du doigt. L'ICT est assez spécifique à la filariose et sensible. Il permet de diagnostiquer l'infection en quelques minutes à tout moment de jour ou de nuit sans nécessiter l'infrastructure d'un laboratoire (40, 4, 19).

3.9.1 Diagnostic de présomption

3.9.1.1. Hyperéosinophilie sanguine

Dans les pays endémiques à la filariose, l'hyperéosinophilie peut être considérée comme un élément diagnostique de présomption.

3.9.1.2. Imagerie médicale

- avant : une lymphographie par ponction bipédieuse montrait des blocages lymphatiques étagés, des fistules lymphatico-urinaires, et des hypertrophies ganglionnaires, granuleuses, lacunaires

- actuellement l'échographie montre le «Filaria Dance Sign» (vers adultes en mouvement) au niveau des relais ganglionnaires.

3.9.2. Diagnostic biologique de certitude

Le diagnostic de la filariose de Bancroft porte sur la découverte des macrofilaires, soit des microfilaires.

3.9.2.1. Mise en évidence des macrofilaires

Les macrofilaires, ne sont trouvées qu'accidentellement lors de l'examen d'une pièce opératoire, soit au cours d'une biopsie ganglionnaire, soit dans le liquide d'épanchement de l'hydrocèle. Sur les préparations anatomopathologiques, les secrétions de vers entourés d'un tissu réactionnel sont souvent retrouvées.

En aucun cas, il ne faut recommander de biopsies ganglionnaires lorsqu'on soupçonne une filariose lymphatique car les risques de lymphangite sont à redouter (3, 35).

3.9.2.2. Recherche de microfilaires dans le sang

La mise en évidence des microfilaires de *W. bancrofti* se fait essentiellement au niveau du sang. Les prélèvements doivent tenir compte de la périodicité nocturne des microfilaires et être pratiqués la nuit dans les zones comme le Mali où *W. bancrofti* a une périodicité nocturne.

3.9.2.2.1. Examen du sang à l'état frais

Après piqûre au bout du doigt, nous déposons une goutte de sang sur une lame que l'on recouvre d'une lamelle puis qu'on examine extemporanément au microscope en utilisant un objectif avec faible grossissement. Les microfilaires mobiles sont très facilement détectées, cependant il est difficile d'en faire un diagnostic d'espèce.

3.9.2.2.2. Examen du sang sur goutte épaisse

C'est la méthode de choix. Après avoir effectué une bonne défibrination en effectuant un mouvement oscillatoire de l'intérieur vers l'extérieur lors de la confection de la goutte épaisse, on laisse sécher la goutte épaisse lentement de manière à éviter que les microfilaires ne meurent en

contraction. On colore à l'aide d'une solution de Giemsa à 10% dans de l'eau distillée (Ph=7).

3.9.2.2.3. Frottis sanguin

La coloration au May-Grunwald Giemsa des microfilaires de Bancroft donne d'excellents résultats lorsqu'on veut mettre en évidence la structure du parasite. Comme pour la GE, on peut doubler le temps de coloration. Les microfilaires seront rassemblées à l'extrémité de l'étalement. Leur posture est artificielle, souvent elles sont absolument rectilignes.

Enfin la quantité de sang utilisée étant plus faible que celle d'une GE, on peut conclure à des examens faussement négatifs si la parasitémie est peu élevée.

Les méthodes d'enrichissement

- Centrifugation de sang citraté

On prélève 2ml de sang à l'aide d'une seringue contenant 1ml de citrate de sodium à 4 pour mille. Le mélange est centrifugé à faible vitesse (1500 tours/minute) pendant 10 minutes. Le fond du culot est prélevé à l'aide d'une pipette Pasteur et examiné soit à l'état frais soit sur frottis coloré.

- Méthodes de sang laqué

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

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

Les filtres de 25 mm de diamètre sont colorés au Giemsa, puis, après séchage, sont imprégnés d'huile à immersion, disposés sur une lame porte-

objet et recouverts d'une lamelle. L'huile d'immersion a pour but de rendre translucide le filtre.

La cellule de numération facilite la détermination de la charge parasitaire d'une lame positive. Elle est utilisable dans les régions où l'on a déjà identifié le parasite. Il est préférable de ne pas s'en servir dans les régions où il existe des infestations mixtes.

- La technique de concentration de knott

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

- Recherche des microfilaires dans les autres milieux

Les microfilaires sont parfois absentes du sang alors qu'on peut en observer dans le liquide d'hydrocèle ou les urines ou les épanchements chyleux (ascite chyleuse, chylurie).

Les échantillons doivent être examinés par une des techniques de concentration décrites ci-dessus.

- Dans les urines

On peut retrouver les microfilaires de Bancroft dans un culot de centrifugation urinaire, surtout si l'on est en présence d'une chylurie.

Cependant, il faut prendre garde de ne pas confondre les microfilaires de Bancroft avec celles d'*Onchocerca volvulus*.

En effet l'élimination des microfilaires d'*Onchocerca volvulus* par les urines est particulièrement fréquente, surtout après une prise de DEC (Diethylcarbamazine).

- Dans les épanchements chyleux

Lors d'une intervention chirurgicale sur une hydrocèle, on peut recueillir le liquide chyleux, le centrifuger, l'examiner au microscope et y mettre en évidence des microfilaires de Bancroft. En pratique, il faut souligner que ces examens sont souvent négatifs.

3.9.3. Méthodes immunologiques

L'absence de microfilaires chez de nombreux filariens (notamment ceux atteints d'éléphantiasis) a conduit à la mise au point de tests immunologiques à partir d'antigènes de vers adultes, en particulier de *Dipetalonema vitae*.

- Test rapide d'immunocapture

Il y a vingt ans, il était extrêmement difficile de déterminer si la filariose était endémique dans une communauté particulière. Le développement de l'ICT a permis de cartographier les communautés de manière plus efficace. Cette méthode, associée à de nouvelles techniques d'évaluation rapide de la prévalence de la FL et à l'analyse spatiale offre des moyens rentables d'identification de zones où une lutte ciblée est nécessaire (5,40, 19, 16).

3.9.4. Les méthodes de biologie moléculaire (Amplification génomique)

La Polymérase Chain Réaction (PCR) est une technique d'amplification génétique. Elle permet de récupérer un fragment d'ADN ou de gène précis même présent en quantité infime dans un mélange puis de le multiplier

rapidement. Des amorces spécifiques à *W. bancrofti* sont utilisées pour détecter la séquence d'ADN du parasite et de la multiplier dans les substances testées.

L'ADN de *W. bancrofti* a pu être détecté dans le sang, le crachat, le liquide d'hydrocèle et l'urine par PCR (35, 36, 31, 26).

3.9.5 . **Méthode de l'imagerie médicale**

Le développement des techniques d'imagerie a fait progresser la prise en charge de la maladie. L'échographie apporte ainsi sa pierre à l'édifice dans la lutte contre la filariose lymphatique. Elle permet de visualiser les vers adultes et les dilatations lymphatiques anormales même chez des personnes asymptomatiques néanmoins porteuses du parasite (36). A l'aide de sonde 3,5 ou 5 MHz sur un appareil d'échographie, cette méthode nous montre la fameuse image de la « FDS » des microfilaires adultes même chez certains sujets porteurs de signes cliniques chroniques et microfilarémiques (12, 13, 5).

3.9.6 .**Examen histologique**

Un prélèvement histologique permet la mise en évidence de filaires adultes et des microfilaires au niveau des ganglions.

3.10. Traitement

But du traitement

Un des deux buts principaux du Programme d'Élimination de la Filariose Lymphatique est d'interrompre la transmission de la filariose par le traitement de masse de la population à risque à l'aide de programmes de « chimiothérapie de masse ».

L'autre but principal du Programme global d'élimination de la filariose lymphatique est d'atténuer le fardeau des personnes handicapées par la filariose (5,40, 19).

4. METHODOLOGIE

4.1. Type d'étude

Cette étude était de type transversal avec un seul passage.

4.2. Période d'étude

L'étude s'est déroulée en février 2005.

4.3. Sites d'étude

L'étude s'est déroulée dans quatre villages de l'aire de santé de Sabougou, cercle de Kolokani : Ben, Fougan, Sabougou et Yerba.

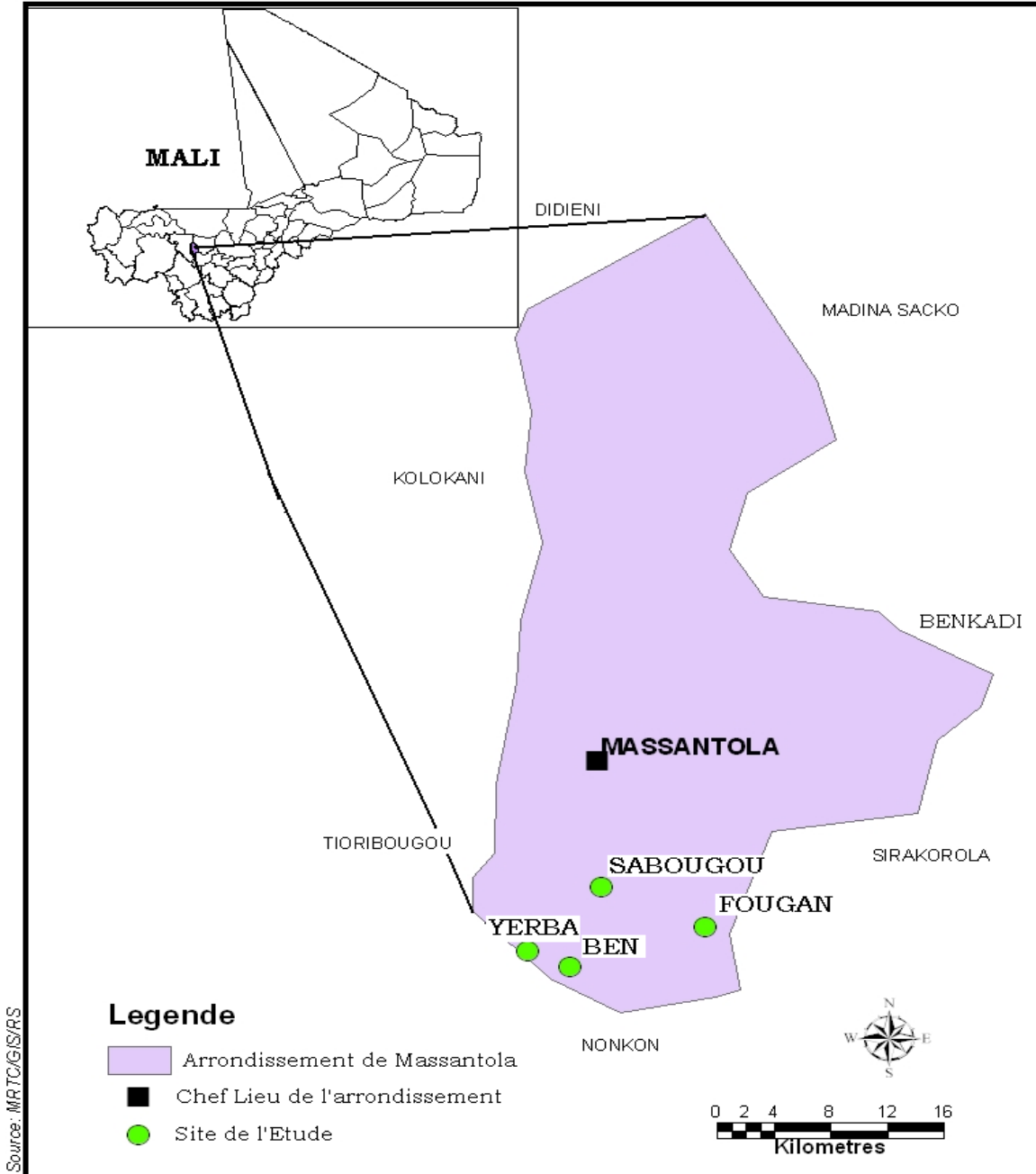


Figure 3 : Carte du site d'étude

Source : DEAP/MRTC/Entomologie/GIS/RS, Bamako, Mali (2005)

4.3.1. Situation géographique

Sabougou est un village situé à 180 Km au Nord-est de Bamako et à une trentaine de kilomètres au Sud Est de Kolokani (chef lieu de cercle). Il est sous tutelle de la commune rurale de Masantola distante de 12 km.

Pour la réalisation de cette étude trois autres villages voisins situés dans un rayon moyen de 5 Km ont été associés à Sabougou.

4.3.2. Justification du choix du site

Sabougou et les trois villages voisins ont été sélectionnés pour des raisons diverses :

- La prévalence élevée des infections à *M.perstans* et *W.bancrofti* dans le village de Sabougou au cours d'une étude menée en 2003 par Keiser PB et al. (21).
- La prévalence de l'infection à *W.bancrofti* déterminée par la détection de l'antigène filarien circulant était de 48% et celle de la détection des microfilaires de *M.perstans* était de 75% chez les sujets infectés par *W.bancrofti* (21).
- Ces villages sont aussi situés à approximativement 2 heures par voiture de Bamako (la capitale) et sont accessibles durant la période d'étude.
- la population a de très bonnes relations de collaboration avec les agents de santé, pour avoir déjà participé à des études de recherche en santé.
- Les trois autres villages ont été associés non seulement à cause de leur proximité mais aussi et surtout par l'existence de l'infection.

4 .4. Population d'étude

La population totale des sites d'étude s'élève à 7447 habitants .Cette population se compose essentiellement de bambaras originaires de la

région de Ségou. Elle est, sédentaire vit de l'agriculture et de l'élevage. Pendant la saison sèche, elle opte pour l'exode rural en destination de Bamako ou de Koulikoro, à la recherche de ressources financières.

4.5. Taille de l'échantillon

L'échantillonnage a porté sur les 216 sujets volontaires ayant participé au dépistage préliminaire de l'étude pilote de l'effet de la doxycycline sur *M.perstans* et qui ont été retrouvés infectés par ce parasite. Bien que l'échantillonnage a été exhaustif dans les 4 villages (tous les consentants), nous avons évalué la taille minimale en considérant que la prévalence attendue de l'infection à *W.bancrofti* (67%) chez les sujets déjà infectés à *M. perstans* dans la zone de Sabougou. Le nombre de sujets infectés à *M. perstans* était 694 dans les villages d'étude.

4.6. Critères d'inclusion (sont ceux de l'essai clinique destiné à évaluer l'effet de la doxycycline sur *M.perstans*)

- Etre volontaire ;
- Etre âgé de 14 à 65 ans ;
- Etre capable de donner un assentiment ou un consentement éclairé ;
- Etre femme non enceinte ou non allaitante.

4.7. Critères de non inclusion (sont ceux de l'essai clinique destiné à évaluer l'effet de la doxycycline sur *M. perstans*)

- Les sujets non volontaires ;
- Les sujets ne pouvant pas donner un assentiment ou un consentement éclairé ;
- Les sujets âgés de moins de 14 ans ou de plus 65 ans.
- Les femmes enceintes ou allaitantes.

4.8. Examen des sujets d'étude

Il a été effectué dans une chambre aménagée pour la circonstance.

4.8.1. L'interrogatoire

L'interrogatoire a été orienté vers la recherche de notions de prurit, d'adeno-lymphangite, de chylurie, de lymphoedème, d'hydrocèle d'éléphantiasis.

4.8.2. L'examen physique

Il a été réalisé suivant les signes d'appels. La prise du poids, de la pression artérielle, de la fréquence respiratoire, de la température ; la recherche d'organomegalie (foie et rate) ; la palpation des orifices herniaires ont été effectuées chez tous les sujets d'étude.

Tous les volontaires ayant des affections courantes ont reçus des traitements appropriés sur place.

4.9. Examens parasitologiques

4.9.1. La Carte ICT

Tous les volontaires d'étude répondant aux critères d'inclusion ont été soumis à ce test.

Principe du test

Le test de diagnostic (ICT) NOW de la filariose est un test immunodiagnostique destiné à la détection de l'antigène de *Wuchereria bancrofti* dans le sang complet, le sérum ou le plasma. Le test utilise un anticorps polyclonal (Acp) et un anticorps monoclonal (Acm) spécifiques de *W.bancrofti*. On fixe l'Acp à l'or colloïdal et on imprègne le tampon rose et blanc de sang. Pour commencer, le prélèvement est versé sur la partie supérieure du tampon rose blanc. En utilisant du sang total, la plupart des globules rouges sont retenus dans la partie blanche du tampon, le sérum se répand dans la partie rose, permettant à tout l'antigène de *W. bancrofti*

présent de se lier à l'Acp marqué à l'or colloïdal. L'Acm est immobilisé sur une ligne qui barre la membrane. Lorsque la carte est refermée, le prélèvement et les anticorps polyclonaux sur la partie rose du tampon entrent en contact avec l'extrémité de la membrane. Le prélèvement et les anticorps polyclonaux marqués migrent alors le long de la membrane et franchissent les lignes d'anticorps monoclonaux immobilisés. Dans un prélèvement positif, tout antigène de *W. bancrofti* combiné aux anticorps polyclonaux à l'or, est capturé par ces anticorps monoclonaux sur la membrane et il se forme une ligne rose. Dans un prélèvement négatif, aucun anticorps polyclonal marqué à l'or n'est capturé par les anticorps monoclonaux et il ne se forme pas de ligne rose. Une ligne de contrôle procédurale apparaît toujours dans la zone C de la fenêtre du test si le test a été effectué correctement.

Procédure du test

Sortir la carte de sa pochette juste avant l'utilisation. Ouvrir la carte et la poser à plat sur le plan de travail.

Remplir le tube capillaire par action capillaire jusqu'à la marque des 100µl de sang obtenus par ponction d'un doigt ou du talon. **Remarque :** si l'on utilise du sang veineux, du sérum ou du plasma, on peut se servir d'un tube capillaire gradué ou d'une pipette graduée.

Déposer lentement les 100µl de sang complet du prélèvement du capillaire ou de la pipette sur la partie supérieure du tampon rose et blanc, comme illustré dans la notice fournie par le fabricant. Remarque : repère la flèche sur la carte-test qui indique le déplacement correct du prélèvement sur la partie supérieure du tampon. S'il reste du sang dans le tube capillaire qui ne s'écoule pas librement, presser doucement l'extrémité du tube contre le

tampon. Attendre que la goutte précédente soit absorbée avant d'en déposer une nouvelle. L'ajout intempestif du prélèvement peut entraîner l'échec de l'analyse.

Attendre que le prélèvement se soit répandu sur la partie rose et celle-ci soit complètement humectée (ceci prend entre 30 secondes et 1 minute).

Enlever et jeter la protection adhésive. S'assurer que la bande adhésive située sur la droite de la carte est exposée.

Refermer la carte, pour assurer une bonne répartition. Presser très fermement sur toute la surface située à droite de la fenêtre et commencer le décompte.

Lire le résultat dans la fenêtre de contrôle après 10 minutes.

Il est possible que les résultats positifs soient visibles plutôt.

Résultat positif au test

Le test est positif si deux lignes (T et C) sont visibles dans la fenêtre de contrôle. Toute ligne visible dans la zone de la ligne T indique un résultat positif. Le résultat est positif même si la ligne est plus claire ou plus sombre que la ligne C.

Résultat négatif au test

Le résultat est négatif si la ligne C seule apparaît dans la fenêtre. Afin de donner aux prélèvements faiblement positifs suffisamment de temps pour se développer, attendre 10 minutes après la fermeture de la carte avant d'enregistrer le résultat comme négatif.

Le résultat est non valable si la ligne C n'apparaît pas. Dans ce cas, il faut effectuer un autre test.

Limite de la procédure

Ce test est structuré pour indiquer la présence ou l'absence de l'antigène de *W. bancrofti* dans le prélèvement. L'absence d'antigène n'exclue pas la filariose causée par d'autres espèces de nématodes. Il ne distingue pas une récente d'une infection ancienne.

4.9.2. Technique de la goutte épaisse

Réalisée entre 22 heures et 02 heures du matin, la goutte épaisse a été systématique chez tous les volontaires de l'étude.

Principe de la technique

La goutte épaisse consiste à réaliser un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ 1 cm de diamètre sur une lame porte objet dégraissée. C'est la méthode standard pour le diagnostic de *W. bancrofti* et de *M. perstans*. La goutte épaisse permet d'identifier l'espèce filarienne et de quantifier la charge parasitaire.

Matériel et équipement

- Microscope binoculaire et annexes,
- Lames porte-objets propres et dégraissées,
- Lancettes stériles,
- Marqueur indélébile ou crayon de papier,
- Alcool à 70%,
- Solution de Giemsa,
- Coton hydrophile ou compresse,
- Eau distillée ou desionisée,
- Minuterie,
- Compteur,
- Boîtes de rangement de lames de type OMS,
- Huile d'immersion,

- Gants,
- Blouses de laboratoire,
- Poubelles,
- Micropipettes,
- Embouts,

Procédure de la technique

Elle est réalisée de nuit entre 22 heures et 02 heures.

Goutte épaisse à partir d'une ponction digitale

- Installer confortablement le participant, l'informer de ce qui va être fait,
- Prendre une lame propre et dégraissée,
- Inscrire sur la bordure la date, le n° d'étude du volontaire, les initiales du technicien à l'aide d'un marqueur indélébile ou du crayon de papier, la date de prélèvement.
- Nettoyer le doigt choisi avec un tampon d'alcool. Nettoyer ensuite avec du tampon sec pour s'assurer d'avoir enlevé toute trace d'alcool,
- A l'aide d'une lancette stérile, piquer la partie choisie, d'un mouvement rapide et contrôlé,
- Prendre 20 µl de sang à trois reprises à l'aide d'une micropipette et déposer ensuite au centre des trois lames dégraissées.
- Maintenir fermement le tampon sec sur le point de piqûre pendant au moins 3 mn pour assurer l'hémostase,
- Prendre une seconde lame propre et placer un coin au milieu de la goutte de sang. Imprimer des mouvements rotatoires de l'intérieur vers l'extérieur pour defibriner et étaler uniformément la goutte jusqu'à atteindre un diamètre de 1 cm environ,

- Ne pas utiliser le même coin de lame pour étaler 2 gouttes différentes de sujets différents par risque de contamination
- Laisser sécher au moins pendant 2 heures à l'abri des mouches, de l'humidité et de la poussière. Ce temps de séchage est nécessaire pour assurer une adhésion suffisante des cellules sur la lame et éviter les décollements au moment de la coloration.

Coloration des lames

Après séchage et fixation, les lames placées dans le bac de coloration sont colorées dans une solution de Giemsa diluée dans de l'eau desionisée (Ph=7,2) ou distillée (à une concentration de 10%) pendant 10 à 20 mn.

Lecture et quantification de la charge parasitaire :

- La goutte est lue à l'aide d'un microscope binoculaire, à l'objectif x 10, au grossissement 1000 (confirmé au 100 à immersion).
- La lame doit être parcourue de façon systématique horizontalement et verticalement.
- En présence de parasite, l'espèce doit être déterminée ainsi que le nombre de parasites quantifiés à l'aide d'un compteur manuel adapté.

N.B. : le résultat pour chaque goutte épaisse lue sera noté comme positif ou négatif suivant qu'on ait trouvé ou pas de microfilaries de *W. bancrofti*.

4.9.3. Interprétation des résultats parasitologiques

- Tous nos sujets d'étude étaient porteurs de microfilaries de *M.perstans*.
- Les sujets ayant une carte ICT positive (en plus de leur infection à *M.perstans*) ont été considérés comme co-infectés à *W. bancrofti/M.perstans* ; par contre ceux ayant une carte ICT négative ont été classés mono-infectés à *M.perstans* seulement.

4.10. Tests hématologiques

4.10.1 Procédures des tests

Il a été effectué chez tous les sujets d'étude une ponction veineuse, d'environ 5 ml de sang, conservé dans des tubes EDTA pour la numération globulaire et la détermination de la formule sanguine. Après prélèvement sur les sites d'étude, les tubes ont été directement acheminés au laboratoire d'hématologie du MRTC de la FMPOS pour différents examens. L'évaluation des taux d'hémoglobine et de l'éosinophilie a été choisie particulièrement pour évaluer leur tendance en cas de co-infection (*W.bancrofti/M.perstans*) ou de mono-infection (*M. perstans*) et aussi parce qu'il s'agit d'infections sanguicoles.

4.10.2 : Résultat des tests

Les femmes de l'étude ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl ont été considérées comme anémiées. Par contre, celles avec une valeur supérieure ou égale à 12g/dl ont été considérées comme non anémiées.

Les hommes de l'étude ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dl ont été considérés comme anémiés. Par contre, ceux avec une valeur supérieure ou égale à 13g/dl ont été considérés comme non anémiés.

Les sujets d'étude ayant un taux d'éosinophilie inférieur ou égal à 4% ont été considérés comme normaux. Tous les sujets ayant un taux excédant les 4% ont été classés comme présentant l'hyperéosinophilie.

4.11. Analyse des données

Toutes les données ont été enregistrées sur des fiches individuelles de base. Ces données rassemblées ont été saisies sur les logiciels SPSS 12.0, Microsoft Excel 2007 et Epi Info 2000.

Les tableaux et les représentations graphiques ont été faits avec les logiciels Microsoft Excel 2007.

4.12. Considérations éthiques

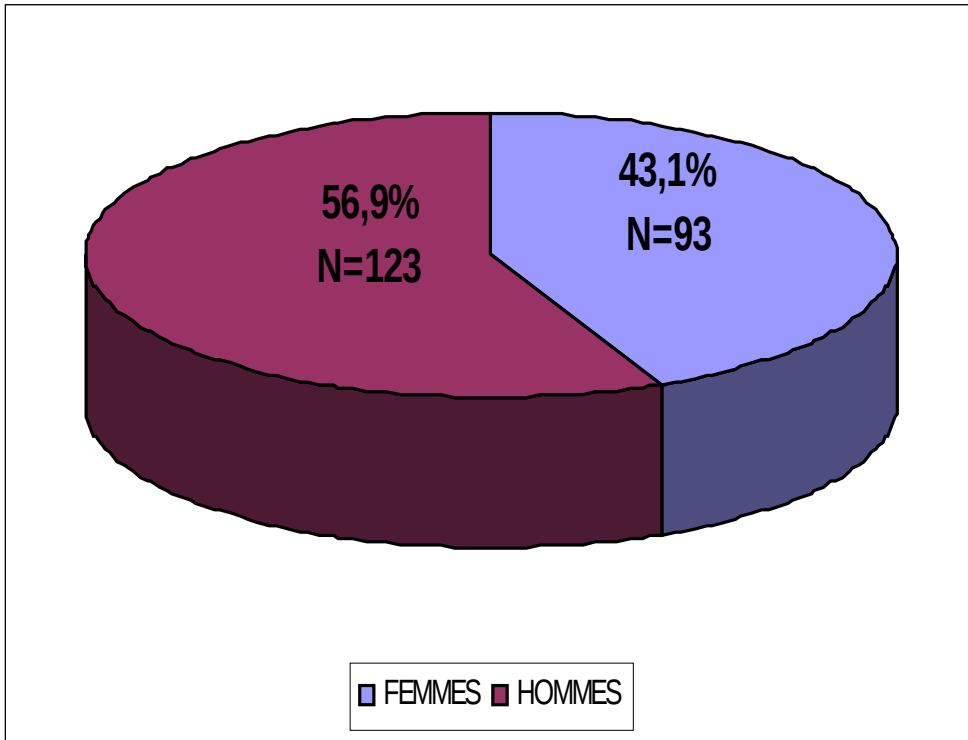
Les buts, procédures, risques et inconforts de l'étude ont été clairement expliqués en langue locale (bambara) à tous les volontaires de l'étude. Il leur a été demandé de signer un formulaire de consentement éclairé ou d'assentiment au début de l'étude.

Le protocole et le consentement donné à chaque volontaire, ont été approuvés par les comités d'éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) de l'Université de Bamako et du National Institutes of Health (NIH) des USA.

La confiance était faite sur les identités et les résultats. Une compensation a été également faite à leur égard pour la perte de temps engendrée par les activités de l'étude.

5. RESULTATS

Figure 4 : Répartition de la population d'étude par sexe



Le sexe ratio était de 1,3% en faveur des hommes.

Tableau I : Description de la population d'étude

Caractéristiques	Statut infectieux	
	Mono-infectés	Co-infectés
Age Médian (extrêmes) en années	45 (15-65)	46 (14-65)
Sexe Ratio (H/F)	1,6 (52/32)	1,2 (71/61)
Moyen. Géom. du poids (extrêmes) en kg	57,04 (42-96)	58,62 (38-80)
Moyen. Géom. de la Parasitemie à <i>W. b</i>/60µl de sang	0	21,23
Moyenne géométrique Hb	12,6	12,5
Eosinophilie moyenne	8,21	9,48
Prévalence de l'éléphantiasis	1,2% (1/84)	0,8% (1/132)
Prévalence de l'hydrocèle	3,6% (3/84)	1,5% (2/132)
Prévalence d'ADL	2,4% (2/84)	5,5% (7/132)
Prévalence de prurit	60,7% (51/84)	52,3% (69/132)

ADL= Adenolymphangite, F= Femme, Hb= Hémoglobine, H= Homme, Moyen. Géom.= Moyenne géométrique, *W. b*= *Wuchereria bancrofti*

L'âge médian était de 45 ans (15-65 ans) pour les mono-infectés et 46 ans (14-65 ans) pour les co-infectés.

Tableau II : Prévalence du taux d'antigène filarien circulant et de la microfilarémie à *W. bancrofti* dans la population d'étude

village	Statut infectieux Total	Taux d'antigène circulant (ICT)		Goutte épaisse nocturne (<i>W. bancrofti</i>)	
		positive	%	positive	%
Ben	58	23	39,7	3	5,2
Fougan	51	44	86,3	31	60,8
Sabougou	52	49	94,2	11	21,2
Yerba	55	14	25,5	1	1,8
Total	216	130	60,2	46	21,3

W. bancrofti=*Wuchereria bancrofti*

Le taux d'antigène circulant le plus élevé a été observé à Sabougou (94,2 % 49/52) et le plus faible taux à Yerba (25,5 ; 14/55). Il y avait une variation statistiquement significative de ce taux entre les différents villages ($\text{Chi}^2 = 77,53$; $p < 10^{-6}$; ddl = 3).

Le taux de microfilarémie le plus élevé fut enregistré à Fougan (60,8%, 31/51) et le plus faible à Yerba (1,8%, 1/55).

Une variation statistiquement significative de la microfilarémie a été également observée entre les villages ($\text{Chi}^2 = 68,89$; $p < 10^{-6}$; ddl = 3).

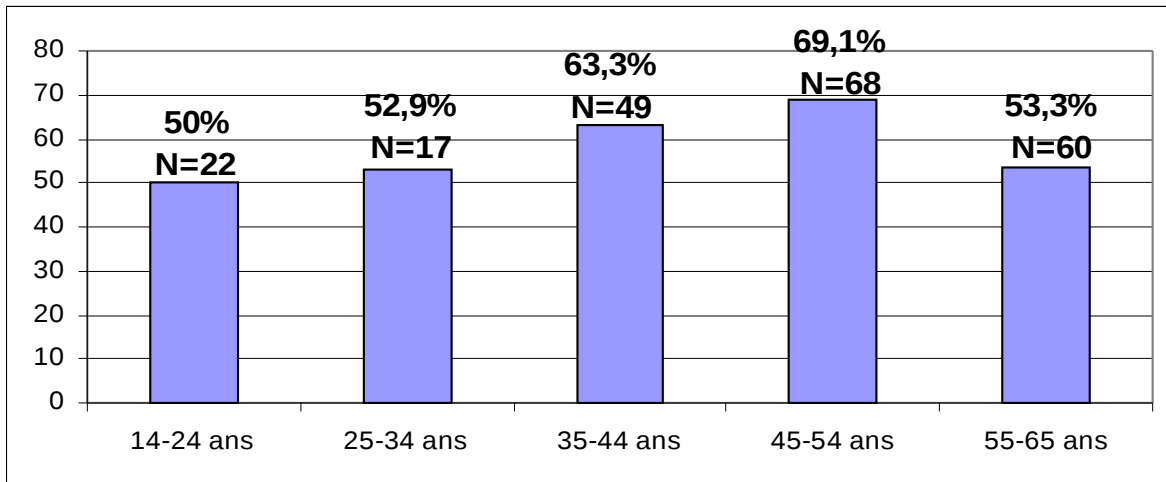
Tableau III : Distribution de la population d'étude selon le statut infectieux, le groupe d'âge et le sexe

Groupe infectieux	Sexe	Co-infectés		Mono-infectés	
		Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Groupes d'âge	Total	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
< à 45 ans	108	30 (46,2)	35 (53,8)	14 (32,6)	29 (67,4)
45 ans et plus	108	31 (46,3)	36 (53,7)	18 (43,9)	23 (56,1)
Total	216	61 (46,2)	71 (53,8)	32 (38,1)	52 (61,9)

N=effectif

Le taux de co-infection était plus élevé 46,3(31/67) chez les femmes dans la tranche d'âge 45 ans et plus, tandis que chez les hommes, ce taux a été plus élevé 53,8%(35/65) dans la tranche d'âge des sujets de moins de 45 ans. Il n'y avait pas de variation statistiquement significative entre les hommes et les femmes dans le groupe des co-infectés ($\text{Chi}^2=1,52$; $p=0,21$; $\text{ddl}=1$).

Figure 5 : Prévalence de la co-infection dans la population d'étude selon les groupes d'âge



N=effectif

Le taux de co-infection le plus élevé dans la population d'étude a été enregistré au sein du groupe d'âge de 45 à 54ans soit 69,1% (47/68). Le plus faible taux de co-infection a été observé dans le groupe d'âge de 14-24ans soit 50% (11/22).

Toute fois, une variation statistiquement significative de la co-infection a été observée entre les différents groupes d'âge dans la population d'étude ($\text{Chi}^2=47,12$, $\text{ddl}=4$, $p=10^{-6}$). Ce taux semble augmenter de 14 à 54 ans avant de diminuer entre 55 et 65 ans.

Tableau IV : Prévalence de l'éléphantiasis par sexe, par tranche d'âge et selon le statut infectieux

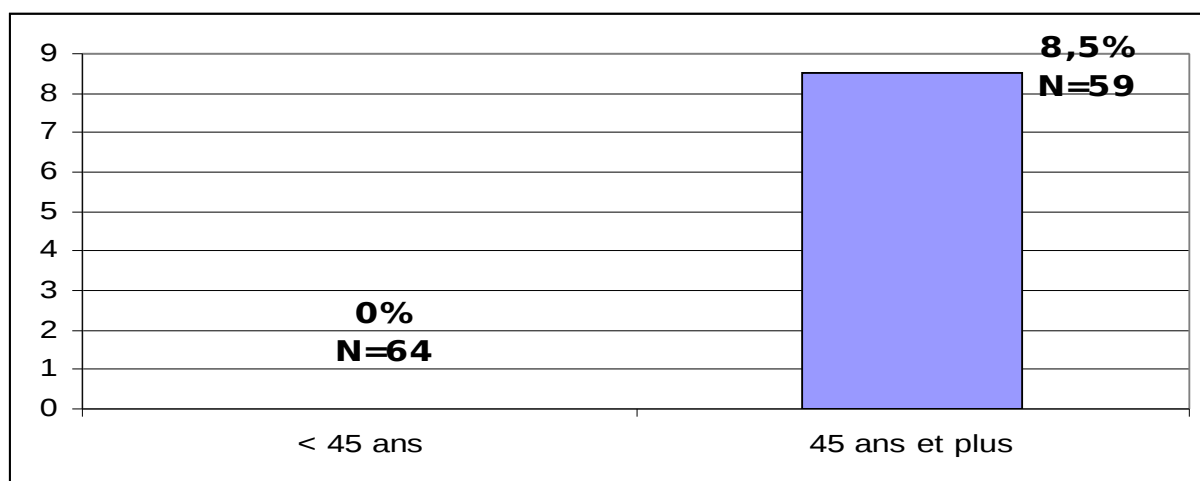
Statut infectieux	Sexe	Mono-infectés		Co-infectés	
		Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Présence d'éléphantiasis à l'examen physique					
	groupe d'âges	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)
	< à 45 ans	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	45 ans et plus	0 (0)	1(4,3)	0 (0)	1(2,77)
	Total	0 (0)	1(1,92)	0 (0)	1 (1,41)

N=effectif

Aucun cas d'éléphantiasis n'a été observé chez les 93 femmes examinées dans les 4 villages d'étude. Chez les hommes, une prévalence de 1,6% (2/123) a été observée. Les 2 sexes étaient comparables par rapport à la prévalence de l'éléphantiasis $p=0,51$ (test exact de Fisher). Les 2 cas d'éléphantiasis ont été observés dans la tranche d'âge 45 ans et plus.

Ces sujets co-infectés semblaient moins susceptibles de présenter l'éléphantiasis que les mono-infectés, mais cette observation n'était pas statistiquement significative [(OR=0,63 ; IC à 95% (0,02 à 23,52)], $p=1$.

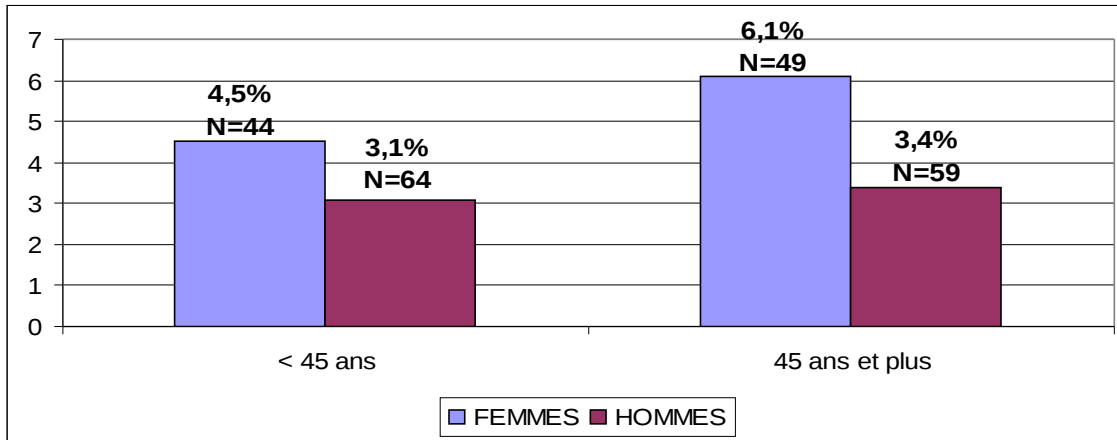
Figure 6 : Variation de la prévalence de l'hydrocèle clinique par tranche d'âge



N=effectif

Parmi les 123 sujets d'étude examinés, 8,5% (5/59) des 45 ans et plus ont présenté une hydrocèle clinique. Les sujets de moins de 45 ans n'avaient pas d'hydrocèle dans nos villages d'étude $p=0,02$ (test exact de Fisher).

Figure 7 : Variations de la prévalence des antécédents d'adeno lymphangite par sexe et par groupe d'âge



La prévalence des crises d'adenolymphangite était comparable entre les femmes (5/93 soit 5,4%) et les hommes (4/123 soit 3,3%) $p=0,5$ et entre les deux groupes d'âge dans chaque sexe $p=0,5$ (test exact de Fisher).

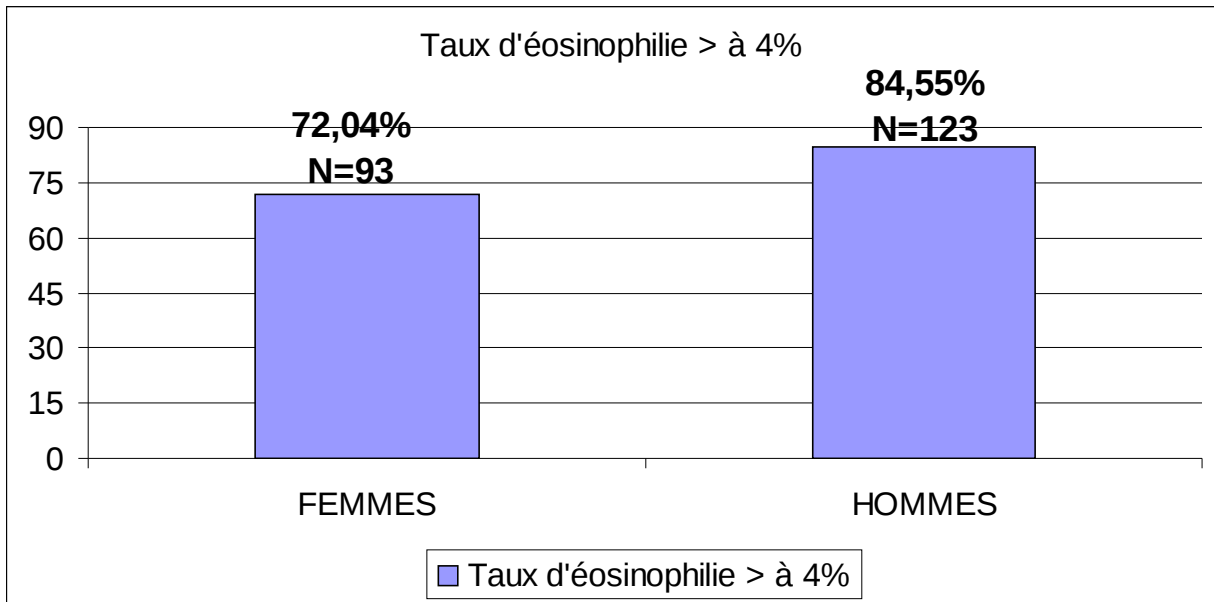
Tableau V : Variations de la prévalence des antécédents d'adenolymphangite selon le statut infectieux

Statut infectieux ATCD d'ADL	Total	Co-infectés N (%)	Mono-infectés N (%)
Présence d'ATCD d'ADL	9	7 (77,8)	2 (22,22)
Absence d'ATCD d'ADL	207	125 (60,38)	82 (39,61)
Total	216	132 (61,11)	84 (38,89)

ATCD= Antécédent, ADL= Adenolymphangite, N=effectif

Les sujets co-infectés semblaient plus susceptibles de présenter des antécédents d'adenolymphangite comparés aux mono-infectés (OR = 2,30 ; IC à 95% [0,42 à 16,42]). Ces observations n'étaient pas statistiquement significatives, $p=0,48$ (test exact de Fisher)

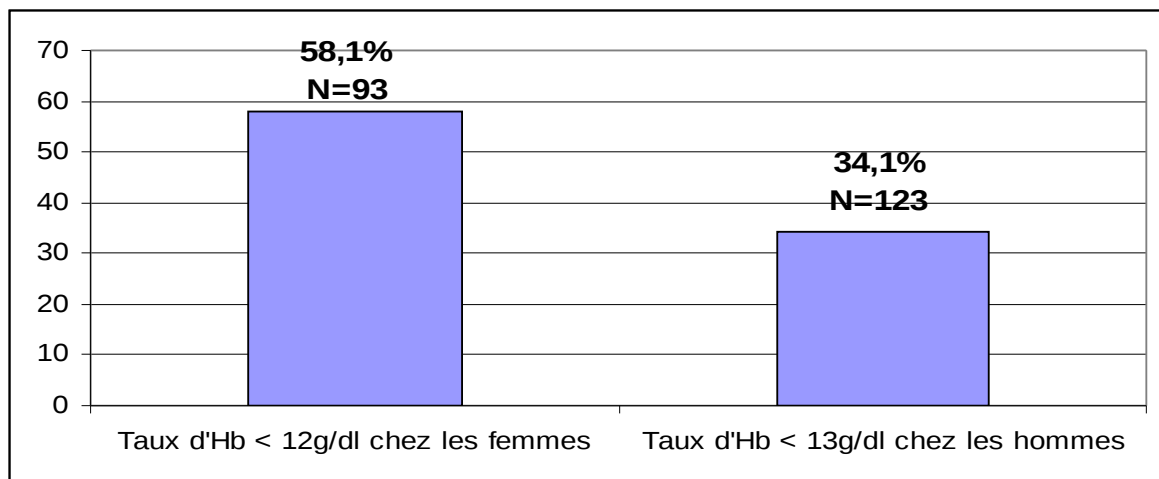
Figure 8 : Variations de l'hyperéosinophilie selon le sexe



N=effectif

Les prévalences de l'hyperéosinophilie ont varié de 84,55% chez les hommes à 73,63% chez les femmes ($\text{Chi}^2 = 5,03$; $p=0,02$; $\text{ddl}=1$).

Figure 9 : Variations de la prévalence de l'anémie selon le sexe



N= effectif

Les femmes anémiées représentaient 58,1% (54/93), contre 34,1% (42/123) pour les hommes. La prévalence de l'anémie était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes ($\text{Chi}^2=12,27$; $p=0,0005$; $\text{ddl}=1$).

Tableau VI : Variations de la prévalence du prurit selon le statut infectieux

Statut infectieux Antécédent de prurit	Co-infectés		Mono-infectés		Total
	N	%	N	%	
Présence de prurit	69	52,3	51	60,7	120
Absence de prurit	63	47,7	33	39,3	96
Total	132	100,0	84	100,0	216

N=effectif

Les sujets co-infectés (52,3%, N=132) semblaient moins susceptibles de présenter le prurit, comparés aux sujets mono-infectés (60,7% N=84). Il n'y avait pas une différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($\text{Chi}^2=1,48$; $p=0,22$; $\text{ddl}=1$, $\text{OR}=0,71$; IC à 95% ; [0,39 à 1,28]).

Tableau VII : Variations de la prévalence de l'hydrocèle clinique selon le statut infectieux

Statut infectieux Hydrocèle	Co-infectés		Mono-infectés		Total
	N	%	N	%	
Présence d'hydrocèle	2	2,8	3	5,8	5
Absence d'hydrocèle	69	97,2	49	94,2	118
Total	71	100,0	52	100,0	123

N=effectif

Les sujets mono-infectés présentant une hydrocèle clinique étaient 3/52 (5,8%) contre 2/71 (2,8%) pour les co-infectés ($\text{Chi}^2=0,67$; $p=0,41$).

Les sujets co-infectés semblaient moins susceptibles de présenter une hydrocèle comparés aux mono-infectés (OR = 0,47 ; IC à 95% [0,05 à 3,66]). Ces observations n'étaient pas statistiquement significatives.

Tableau VIII : Prévalence de l'hyperéosinophilie par rapport au statut infectieux

Statut infectieux éosinophilie	Co-infectés		Mono-infectés		Total
	N	%	N	%	

taux éosino. > 4%	102	78,5	69	82,1	171
taux éosino. =< 4%	28	21,5	15	17,9	43
Total	130	100,0	84	100,0	214

N=effectif

Taux éosino.=taux d'éosinophilie

Les mono-infectés, avec une prévalence plus élevée d'hyperéosinophilie représentaient 82,1% (69/84) contre 78,5% (102/130) pour les co-infectés (Chi² =0,43 ; p=0,5 ; ddl=1).

Les sujets co-infectés semblaient moins susceptibles de présenter l'hyperéosinophilie, comparés aux sujets mono-infectés (OR=0,79 ; IC à 95% [0,37 à 1,68]) ; mais cette observation n'était pas statistiquement significative.

Tableau IX : Variations de la prévalence de l'anémie chez les femmes selon le statut infectieux

Statut infectieux	Co-infectés	Mono-infectés	Total
--------------------------	--------------------	----------------------	--------------

Taux d'hémoglobine	N	%	N	%	
Taux d'Hb <12g/dl	33	54,1	21	65,6	54
Taux d'Hb >=12g/dl	28	45,9	11	34,4	39
Total	61	100,0	32	100,0	93

Taux d'Hb=Taux d'hémoglobine

N=effectif

Les femmes co-infectées avaient une prévalence d'anémie plus basse de 54,1% (33/61) contre 65,6% (21/32) pour les mono-infectées ; mais cette différence n'était pas statistiquement significative (Chi² = 1,15 ; p=0,28 ; ddl=1).

Ces sujets co-infectés semblaient moins susceptibles de présenter une anémie que les mono-infectés, mais cette observation n'était pas statistiquement significative [(OR=0,62 ; IC à 95% (0,23 à 1,63)].

Tableau X : Variations de la prévalence de l'anémie chez les hommes selon le statut infectieux

Statut infectieux	Co-infectés	Mono-infectés	Total
--------------------------	--------------------	----------------------	--------------

Taux d'hémoglobine	N	%	N	%	
Taux d'Hb < 13g/dl	24	33,8	18	34,6	42
Taux d'Hb >= 13g/dl	47	66,2	34	65,4	81
Total	71	100,0	52	100,0	123

Taux d'Hb=Taux d'hémoglobine

N=effectif

Les hommes co-infectés ayant une anémie représentaient 33,8% (24/71) contre 34,6% (18/52) pour les mono-infectés, mais cette différence n'était pas statistiquement significative

$\text{Chi}^2 = 0,01$; $p=0,92$; $\text{ddl}=1$).

Ces sujets co-infectés semblaient moins susceptibles de présenter une anémie, mais cette observation n'était pas statistiquement significative [(OR=0,96 ; IC à 95% (0,42 à 2,20)].

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

La méthodologie adoptée nous a permis d'atteindre nos objectifs.

Le choix du site d'étude a été guidé par le fait qu'il s'agissait d'une zone co-endémique à *W.bancrofti* /*M.perstans* selon une étude menée par Keiser PB et al en 2003 (21). L'échantillonnage a porté sur les 216 sujets volontaires dépistés positifs à *M.perstans* et recrutés au cours d'une étude d'essai clinique de l'effet de la doxycycline sur *M.perstans* dans l'aire de santé de Sabougou.

Les prélèvements pour la goutte épaisse nocturne à la recherche de *W.bancrofti* se sont déroulés entre 22h à 02h du matin. Cet examen nous renseignait sur la charge parasitaire de chaque sujet d'étude. La carte ICT pouvait se faire de jour comme de nuit. Sa positivité témoigne de l'existence de vers adultes et non pas de façon certaine de l'existence des microfilaires. Cet examen nous a permis de diviser les sujets d'étude en deux bras d'étude : co-infectés (à *W.bancrofti* /*M.perstans*) et mono-infectés (à *M.perstans* seulement), selon que le test soit positif ou négatif. L'examen clinique se déroulait dans une chambre offerte, aménagée pour la circonstance. Cet examen nous a permis :

- *de rechercher à l'interrogatoire certains antécédents de manifestations cliniques aigus (adenolymphangite, chylurie, prurit) incriminés dans les manifestations de la filariose lymphatique.

- * de diagnostiquer cliniquement certains signes cliniques chroniques de la filariose lymphatique tels que l'hydrocèle et l'éléphantiasis.

Une ponction veineuse de 5ml de sang a été effectuée chez tous les sujets d'étude pour déterminer la prévalence du faible taux d'hémoglobine (taux < à 12g/dl pour les femmes et taux < 13g/dl pour les hommes) et de l'hyperéosinophilie (taux \geq à 4%) chez les sujets mono-infectés ou co-infectés.

-Sur le plan démographique

Le sexe ratio était de 1,3% (123/93) en faveur des hommes.

La tranche d'âge 45-54 ans était la plus représentée avec 31,5% (68/216) tandis que celle de 24-34 ans était la moins représentée avec 7,9% (17/216). Ceci peut être dû au fait que la tranche d'âge 45-54 ans soit la plus représentée au niveau des villages d'étude. Le même constat a été fait par Coulibaly YI, en 2002 à Sirakoro Niaré et Balam S, en 2007 à Kolokoba, Sikasso

-Sur le plan parasitologique

Taux de co-infection *W.bancrofti* / *M.perstans*

Au cours de cette étude, nous avons observé le taux de co-infection *W.bancrofti* / *M.perstans* le plus élevé dans la tranche d'âge 45-54 ans (69,1% soit 47/68) et le plus bas dans la tranche 14-24 ans (50% soit 11/22) avec un taux global de 60,2% pour tout âge confondu. Ce taux était comparable à celui rapporté en 2003 dans la même localité (75%, $p=0,07$) par Keiser PB et al (21).

Taux d'infection avec la goutte épaisse nocturne

Les sujets porteurs de microfilaries de *W. bancrofti* représentaient 21,3 (46/216) de l'ensemble de nos sujets d'étude. La tranche d'âge 45-54 ans a été la plus infectée avec 28,9%. Les tranches d'âge inférieures étaient amicrofilaremiques. Donc la microfilaremie semblait augmenter avec l'âge.

Coulibaly YI, en 2002 retrouva à Banambani et à Sirakoro Niaré 1,52% de sujets amicrofilaremiques (N=460) et la tranche d'âge 65 ans et plus était la plus infectée.

Diarra B, en 1980 (40) à Selingué et Touré YT, (7) en 1979 à Banambani avaient fait le même constat de l'élévation de la prévalence de la microfilarémie avec l'âge.

Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que la microfilarémie à *W.bancrofti* est surtout décelable chez les sujets plus âgés qui ont eu le temps d'heberger les vers pendant longtemps pour qu'ils puissent s'accoupler et produire des microfilaires décelables par les gouttes épaisses nocturnes.

-Sur le plan clinique

A l'interrogatoire

Les signes (antécédents d'adenolymphangite ou de prurit) de l'interrogatoire ne sont ni assez objectifs ni pathognomoniques de la filariose lymphatique.

Leur prévalence n'est pas toujours un bon indicateur de la situation exacte de la filariose dans un site donné, mais pourrait être un élément de présomption. Le premier signe (adenolymphangite), peut être facilement confondu avec toute infection bactérienne s'accompagnant d'adénite, tandis que le second signe (prurit) est commun à toutes les filarioses.

Toutefois, ce sont des signes qui gardent toute leur importance en zone d'endémie filarienne.

Les prévalences des crises d'adenolymphangite (ADL) étaient comparables entre les femmes 5/93 soit (5,4%) et les hommes 4/123 soit (3,3%). Coulibaly YI, (8) en 2002 rapporta une prévalence de crises d'ADL de 2%. A Pondichéry (au Nord de l'Inde) Surendra K et al (32) rapportèrent une prévalence plus faible de 1% de notions d'ADL en 1957.

Cette prévalence pourrait s'expliquer d'une part par la fréquence des surinfections bactériennes ou fongiques plus fréquentes dans cette zone car ce sont ces surinfections qui déclenchent ou au moins favorisent les crises d'adenolymphangite chez les sujets infectés (détectés ou pas, par la présence de microfilaries dans le sang périphérique) et d'autre part qu'en zone d'endémie filarienne, seuls les sujets avec des vers adultes mâles et femelles peuvent produire des microfilaries détectables dans le sang périphérique. Ceux hébergeant un seul vers ou des vers trop vieux ou morts sont amicrofilaremiques.

A l'examen physique

L'hydrocèle, avec une prévalence de 5,8% (3/52) chez les mono-infectés et 2,8% (2/71) chez les co-infectés, a été le signe clinique chronique prédominant au cours de notre étude. La prévalence de l'hydrocèle n'était pas associée au statut infectieux (mono-infectés ou co-infectés) . Dembélé B, (10) en 2005, au cours d'une étude à Kolokoba rapporta une prévalence globale de 2,8% dans une population sans évaluation de l'infection à *M.perstans*.

-Sur le plan hématologique

Taux d'hémoglobine

Les femmes, étaient dans les 2 groupes comparables par rapport à l'anémie (p=0,28).

Les hommes étaient comparables dans les 2 groupes par rapport à l'anémie ($p=0,92$).

Taux d'éosinophilie

Par rapport à l'hyperéosinophilie, les sujets co-infectés étaient comparables aux sujets mono-infectés ($p=0,5$).

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. CONCLUSION

Les résultats obtenus permettent de conclure que :

L'hydrocèle et l'éléphantiasis constituent les signes cliniques chroniques de la filariose lymphatique.

L'hydrocèle, signe clinique rattaché à la filariose lymphatique en zone d'endémie, a été observée uniquement chez les sujets de 45 ans et plus.

Les sujets co-infectés étaient comparables aux mono-infectés quant à la prévalence de l'hydrocèle.

D'autres signes cliniques aigus tels l'adenolymphangite, la chylurie, le prurit constituent des effets morbides pour les patients qui en souffrent.

Le prurit avec une prévalence de 55,6% (120/216) a été le signe clinique aigu le plus fréquent à l'interrogatoire.

Les sujets co-infectés étaient comparables aux mono-infectés quant à la prévalence des manifestations d'antécédent de prurit.

Sur le plan biologique, la co-infection *W.bancrofti* / *M.perstans* ne semble pas avoir d'impact sur les variations du taux d'hémoglobine et de l'éosinophilie.

D'autres études avec des méthodes plus indiquées et dans d'autres sites co-endémiques pour l'étude d'impact sont nécessaires pour mieux élucider les aspects biologiques de la co-infection *W.bancrofti*/*M.perstans*, vue la forte prévalence du phénomène au Mali.

7.2. RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude nous recommandons :

***Aux autorités politiques et administratives**

-Renforcer le plateau technique et le personnel sanitaire pour une prise en charge adéquate des cas de filariose.

***Aux chercheurs**

-Plus d'investigations afin de mieux comprendre les interactions entre *W.bancrofti* et *M.perstans* qui sont en situation de co-endémicité dans beaucoup de zones du Mali.

***Aux populations :**

-Renforcer l'utilisation des mesures individuelle et collective de protection contre les vecteurs de la bancroftose et de la mansonelose.

-Destigmatiser la filariose lymphatique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Achim H et al, 2003. Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis –depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *W. bancrofti* and stop microfilaremia production. *Med Microbiol Immunol*, 192:211-216
2. Williams SA et al, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2002. Development and standardization of a rapid, PCR-based method for

the detection of *Wuchereria bancrofti* in mosquitoes, for xenomonitoring the human prevalence of bancroftian filariasis, 96(2): 41-46

3. Anonyme, 2000. Aide-mémoire N°102 OMS. Révisé de septembre
4. Anonyme, Février 2004. Lymphatic filariasis: Ready for global elimination, Health and Développement International booklet
5. Aubry P, 2003. Filariose lymphatique actualités 2002. Médecine Tropicale.
6. Bockarie MJ, Tisch DJ, Kastens W, Alexander ND, Dimber Z, Bockarie F et al, 2002. Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea. N Engl J Med. 347(23):1841-1848
7. Carme B, Brengues J, Gentilini M, 1980. Filarioses Lymphatiques. Encycl. Med. Chir. Paris. Maladies infectieuses. 8112A10
8. Coulibaly YI, 2002. Etude des aspects parasitologiques, cliniques, entomologiques de la transmission de la filariose lymphatique en zone de savane soudanienne au Mali (Village de Banambani et de Sirakoro Niaré). Thèse de Médecine.de l'ENMP N° 02-M-38.
9. Diarra B, 1981. Filarioses à *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* et *Tretrapetalonema perstans*- Evaluation épidémiologique avant la mise en eau du barrage de Sélingué. Thèse de Médecine, de l'ENMP. N° 02-M-197
10. Dembélé B, 2005. Impact du traitement par l'association ivermectine albendazole sur l'infection et la transmission de la filariose lymphatique en zone Sud soudanienne, Commune Rurale de Kolokoba, Sikasso (MALI). Thèse de Médecine.de la FMPOS N° 05-M-151

11. Dreyer G, Addiss D, Dreyer P, Noroes J, 2003. Guide pratique pour la prise en charge des cas de lymphoedème. Traitement et prévention des affections liées à la filariose lymphatique. USA, Hollis Publishing Compagny.
12. Dreyer G, Santos A, Noroes J, Amaral F, Addiss D, 1998. Ultrasonographic detection of living adult *Wuchereria bancrofti* using a 3.5 MHz transducer. *Am J Trop Med Hyg* ; 59(3) :399-403
13. Faris F, Hussain O, El Setouhy M, Ramzy RM, Weil GJ, 1998. Bancroftian filariasis in Egypt: visualization of adult worms and sub-clinical lymphatic pathology by scrotal ultrasound. *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*; 59(6):864-867
14. Gentilini M, Dufflo B, 1977. Les Maladies parasitaires, Médecine Tropicale. Flammarion, 2ème, Paris.
15. Hunter JM, Rey L, Chu KY, Adekolu-John EO, Mott KE, 1994. Parasitoses et mise en valeur des ressources hydriques, un impératif : la négociation intersectorielle, OMS-Genève.
16. <http://devdat.worldbank.org/hnpstats/DALselection.asp> The Global Burden of Disease
17. http://www.edisan.timone.univ_mrs.fr Site Web de l'université de la Méditerranée. La filariose lymphatique, fin 2001; *Wolbachia* et les filaires.
18. <http://www.who.int>. Site Internet de l'OMS. Site visité le 11 juin 2009
19. <http://www.who.int/health-topics/lymphfil.html> WHO LF Fact Sheet
20. <http://www.ilm.pdf> . Institut Louis Malardé.
21. Keiser PB, Coulibaly YI, Keita F, Traore D, Diallo AD, Diallo DP, Semnani RT, Doumbo OK, Traore SF, Klion AD, Nutman TB, 2003. Clinical characteristics of post-treatment reactions to ivermectin /albendazole

- for *Wuchereria bancrofti* in a region co-endemic for *Mansonella perstans*. American Journal Tropical Medicine and Hygiene. 69(3):331-335
22. Keita F, 2002. Etude de la prise en charge de l'étiologie filarienne des grosses jambes non tumorales et des hydrocèles non infectieuses au Mali. Thèse de Pharmaciende l'ENMP N° 02-P-17
 23. Keïta MF, 1979. Aspects épidémiologiques des filarioses à *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* et *Tetrapetalonema Perstans*. Etude de leur association au Mali. Thèse de Médecine de l'ENMP N° 79-M-4
 24. Langy S, 7 juin 1998. Analyse moléculaire d'antigène de la filair *Wuchereria bancrofti*, agent de la filariose lymphatique, et évaluation de leur rôle dans la réponse immunitaire chez l'Homme. Thèse de Doctorat de l'Université de Paris VII, spécialité Microbiologie.
 25. L'Alliance Mondiale pour l'Élimination de la Filariose Lymphatique, 14-Juin-05. Un futur sans filariose lymphatique. Présentation de l'argumentation.
 26. Mc Carthy JS, Zhong M, Gopinath R, Ottesan EA, Williams SA, Nutman TB, 1996. Evaluation of a polymerase chain reaction-based assay for diagnosis of *Wuchereria bancrofti* infection. J Infect Dis; 173(6):1510-4
 27. Metenou S, Dembélé B, Konaté S, Dolo H, Coulibaly S.Y., Coulibaly YI, Diallo AD, Soumaoro L, Coulibaly ME, Sanogo D, Doumbia SS, Wagner M, Traoré SF, Klion A, Mahanty S, Nutman TB, 2009. Patent Filarial Infection Modulates Malaria-Specific Type 1 Cytokine Responses in an IL-10-Dependent Manner in a Filaria/Malaria-Coinfected Population. The Journal of Immunology : doi : 10.4049/jimmunol.0900257
 28. OMS- Aide- Mémoire N° 190, Janvier 1998. Fiche d'information pratique sur la filariose lymphatique
 29. Ottesen EA, Duke BOL, Karam M, Behbhani K, 1997. Strategies and tools for the control / elimination of Lymphatic filariasis. Bulletin of the world Health Organization. 75 (6):491-503

30. Punkosdy GA, Addiss D, Lammie PJ, 2003. Characterization of antibody Responses to *Wolbachia Surface Protein* in Humans with lymphatic Filariasis. *Infection and Immunity*, 71(9):5104-5114
31. Simonsen PE, Niemann L, Meryrowitsch DW, 1997. *Wuchereria bancrofti* in Tanzania: microfilarial intensities. *Trop Med Int Health*; 2(2):153- 8
32. Surendra K, et al, 1996. Natural history, trend of prevalence and spectrum of Bancroftian filarial disease in Pondicherry (South India). *Mars Acta Trop*; 61(1): 9-18
33. Traoré M, 1978. Etude d'un foyer de filariose en zone de savane soudanienne. Thèse de Médecine de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie. N° 23
34. Venbreuse G, Viroy CH, Takaskio M, 1978. Van-Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire. Paris Masson, N° 2229; 616-992
35. Wamae CN, Gatika SM, Roberts JM, Lammie PJ, 1998. *Wuchereria bancrofti* in Kwale district, coastal Kenya: patterns of focal distribution of infection, clinical manifestations and anti-filarial IgG responsiveness. *Parasitology*; 116(2):173-82
36. Williams SA, Nicolas L, Lizotte-Waniewski M, Plichart C, Luquiaud P, Nguyen LN, Moulia-Pelat JP, 1996. A Polymerase Chain Reaction assay for the detection of *Wuchereria bancrofti* in blood samples from French Polynesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 90(4):335- 47
37. World Health Organization. Lymphatic filariasis. *Wkly Epidemiol. Rec* 2001 76(20):149-154
38. World Health Organization 1994: Report of a Consultative Meeting, Lymphatic Filariasis Infection and Disease Control Strategies. *TDR/CTD/FIL/PENANG/ 1:1-2.*

39. www.caducee.net/DossierSpecialises/infection/filariose.asp Réseaux et systèmes d'information Santé au service des professionnels. Accédé le 12 avril 2010
40. www.taskforce.org/LFSC/french/overview___/Diagnosis___-French.pdf. L'Alliance Mondiale pour l'Élimination de la Filariose Lymphatique. Visité le 24-février 2004



Figure 10 :

Image d'un éléphantiasis de la jambe gauche, modifiée de <http://www.bio.davidson.edu/.../Heeren/eleph.html>

:



Figure 11 :
Image d'une hydrocèle de stade II chez un volontaire d'étude de Sabougou
Photo : MRTC/Filariose

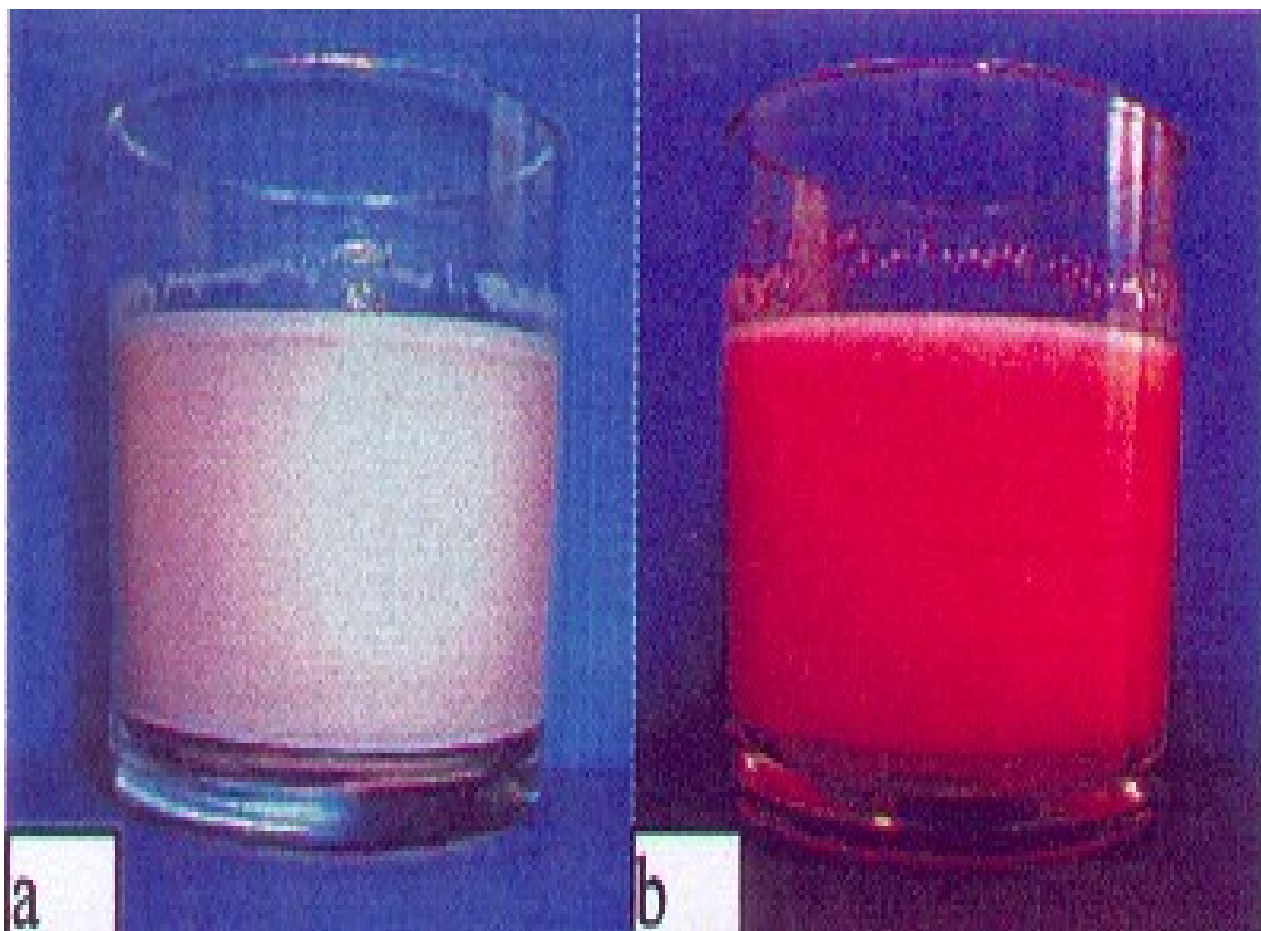


Figure 12 :
Aspects de :
a : chylurie
b : hématurie

FICHE SIGNALETIQUE

Nom: DOUMBIA

Prénom: Salif Sériba

Section: Médecine

Titre: La co-infection *Wuchereria bancrofti* / *Mansonella perstans* dans l'aire de santé de Sabougou : caractéristiques cliniques et biologiques

Année : 2009-2010

Pays : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako

Secteur d'intérêt : Epidémiologie, Parasitologie

Résumé

Avec 1,3 milliard de personnes à risque dans 83 pays environ, la filariose lymphatique est une maladie parasitaire due à *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* et *Brugia timori*.

Au Mali, la distribution géographique de *Wuchereria bancrofti* se superpose avec celle d'un deuxième parasite des filarioses, *Mansonella perstans* où les taux de co-infection peuvent atteindre 75% dans certaines localités.

L'objectif de cette étude était d'étudier les caractéristiques cliniques et biologiques de la co-infection *Wuchereria bancrofti* / *Mansonella perstans* chez les sujets devant participer à étude pilote de l'effet de la doxycycline sur *Mansonella perstans*.

Le prurit avec une prévalence de 55,6% a été le signe clinique le plus fréquent à l'interrogatoire. Les sujets co-infectés étaient comparables aux mono-infectés par rapport au prurit ($p=0,22$).

L'hydrocèle clinique a été observée uniquement chez les sujets de 45 ans et plus. Les sujets co-infectés étaient comparables aux mono-infectés par rapport à l'hydrocèle ($p=0,41$).

Sur le plan biologique, la co-infection *W. bancrofti* / *M. perstans* ne semble pas avoir d'impact sur les variations du taux d'hémoglobine et de l'éosinophilie. D'autres études dans d'autres sites co-endémiques sont nécessaires pour mieux élucider les aspects biologiques et cliniques de la co-infection *W. bancrofti*/*M. perstans*, vue la forte prévalence du phénomène au Mali.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Name: DOUMBIA

First name: Salif Seriba

Section: Médecine

Year: 2009-2010

Country: Mali

Title: Co-infection *Wuchereria bancrofti* / *Mansonella perstans* in the health area of Sabougou: clinical and biological patterns

Discharge point: Library of the Faculty of medicine, Pharmacy and Dentistry of the University of Bamako

Sector of interest: Epidemiology, parasitology

Summary

Lymphatic filariasis due to *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* and *Brugia timori* is endemic in 83 countries where 1.3 billion people are at risk.

The geographical distribution of *Wuchereria bancrofti* in Mali is associated with another filarial parasite named *Mansonella perstans*. In some areas, the co-infection rates can reach 75%.

The aim of this study was to understand clinical and biological co-infection patterns among subjects co-infected with *Wuchereria bancrofti* / *Mansonella perstans* chosen from doxycycline effect on *M. perstans* study.

The most common clinical sign was pruritus with 55.6% as well as the co-infected subjects and mono-infected were comparable ($p = 0.22$). The clinical Hydrocele was observed only in patients aged 45 years and least. Co-infected subjects were comparable to the mono-infected with Hydrocele ($p = 0.41$). Biologically, co-infection *W. bancrofti* / *M. perstans* does not seem to impact on the rate of hemoglobin and the eosinophil. Others studies in co-endemic areas are better to clarify the biological and clinical patterns of *W. bancrofti* / *M. perstans* co-infection, because of the high prevalence of this phenomenon in Mali.

Serment d' Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure !