

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

(USTTB)



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)



FMOS

Année universitaire 2022 – 2023

THESE N° : /

THEME

Etude génétique des schistosomes du groupe *Schistosoma haematobium* chez les populations humaines dans la région de Kayes (Mali)

Présentée et Soutenue publiquement le 31/07/2023 devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie par

M. Ahristode Barthel A.D. AKPLOGAN

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

JURY

Président : Pr. Amagana DOLO

Membre : Dr. Antoine DARA

Co- directeur : Dr. Souleymane DAMA

Directrice : Pr. DOUMBO Safiatou NIARE

DEDICACES

Dédicaces

Je dédie cette thèse ;

- À ma Mère, **Olga Amande LOUIS**

Si je devrais choisir ma mère en possession de toutes mes facultés, je te choisirais toi maman car tu es la plus belle personne et le plus précieux trésor que la vie m'ait offert et je ne cesse jamais de rendre grâce à DIEU pour cela. Envers toi je ne ressens qu'une profonde admiration, un amour inconditionnel et une immense gratitude. Infiniment merci maman pour tous les sacrifices que tu as fait pour nous tes enfants. Merci pour l'amour que tu as nous as toujours témoigné, pour l'éducation, le sens de l'honnêteté, la bonté, l'amour du travail et le sens de la famille que tu nous as inculqué. Tu représentes pour moi un modèle chère mère, qui a toujours voulu la réussite de ses enfants et qui a tout fait pour les y pousser.

Ce travail est le tien maman, il est le fruit de toutes tes prières pour moi et je promets de continuer à te rendre fière. Que DIEU te bénisse et te garde très longtemps près de nous.

Merci pour tout Maman, Je t'aime Maman.

- A mon Père, **Justin AKPLOGAN**

Cher Père, homme intrépide, courageux, déterminé, extrêmement rigoureux et strict. Merci pour l'éducation quasi militaire qui m'a permis de devenir l'homme que je suis aujourd'hui. Merci pour le sacrifice et pour toutes ces valeurs que tu m'as transmise. Tout ceci ne serait pas possible sans toi, puisse DIEU te donner une longue vie afin de profiter des fruits de nos réussites. Je t'aime Papa.

- A ma grand-mère maternelle, **Agnès JOHNSON LOUIS**

Tu es ma première maman car depuis les premiers instants dans ce monde tu as toujours été là. Tu m'as bercé et m'as vu grandir, tu m'as toujours témoigné un amour inconditionnel et même quand je faisais mes bêtises tu étais toujours aussi douce et aimante et je sais que maman tient de toi. Merci pour tous les conseils que ne manque jamais de me prodiguer. Puisse DIEU t'accorder une longue vie encore. Je t'aime Mamy.

- A mon frère et ma sœur, **Ahriano et Ahriella AKPLOGAN**

Vous êtes ceux qui ont le plus souffert de mon voyage vers le Mali mais je ne te retiens que le positif car cette distance nous a permis de nous rapprocher. Merci pour tout le soutien et l'amour que vous m'apportez. En guise de cet amour fraternel qui nous unit je vous dédie ce travail et que DIEU vous bénisse et vous accorde le succès dans vos études et dans votre vie. Je vous aime.

REMERCIEMENTS

Remerciements

- **A DIEU, le Tout Puissant**

Créateur de toutes choses, merci pour le souffle de vie, pour les joies, les peines, la pluie, le soleil, pour chaque réussite et chaque échec. Ce sont toutes ces pièces de puzzle qui m'ont conduit ici. Accorde-moi la grâce de continuer à m'élever. Amen

- **A la nation Malienne**

Ici je me suis toujours senti chez moi. Je suis infiniment reconnaissant pour la qualité de la formation reçue, pour la gentillesse du peuple malien et surtout de m'avoir permis d'élargir mes horizons. « Aw ni ché »

- **A toi mon grand frère Dr Privat K. AGNIWO**

Mon « grando » sûr, le grand-frère que la vie m'a donné, l'homme sur qui j'ai les lourds dossiers. Tu as toujours su donner du tiens pour être présent physiquement ou moralement quand il le fallait, je suis fier de t'avoir comme grand frère. Merci pour tes conseils.

- **A mon grando, Harold FATOUMBI**

Ça dure depuis le collège et tu sais, loin des yeux près du cœur mon frère. Que DIEU te bénisse.

- **A mon frangin, Judicaël TONI**

Le frère que la vie m'a donné, que dire que tu ne sais déjà. Je sais que je peux toujours compter sur toi. Merci pour tout. Que DIEU te bénisse.

- **A mes frangins, Rumarce AHOYO et Godwill AHOUANDJINO**

Partenaire de crimes, nous avons tiré les 400 coups ensemble et vous avez toujours été là pour moi et sachez que je serai là pour vous

Merci pour tout, DIEU vous bénisse abondamment.

- **A mon cousin, Dylan DJIDONOU**

Nous avons grandi ensemble et nous resterons toujours des frères. Tu as toujours été là pour moi à chaque fois qu'il le fallait. Merci infiniment. Que de belles choses dans ta vie et que DIEU te bénisse infiniment.

- **A mes cousins, Haniel et Chabda GBEMETONOU, Marius MISSINHOUN**

J'ai toujours pu compter sur vous et je sais que cela ne changera pas. Merci pour tout. Puisse DIEU vous bénir et vous combler de ses grâces.

- A mes cousines, **Chekina et Octavie GBEMETONOU, Carine et Exaucée LOUIS**

Je remercie toujours le Seigneur de vous avoir dans ma vie car vous êtes toujours présentes pour moi. Je m'efforcerais d'être un meilleur frère. Que DIEU vous bénisse abondamment.

- A ma chère et tendre, **Morayo A. Dalila DAOUDA**

Je ne sais pas ce que ma vie aurait été à Bamako sans toi. Tu as été d'un soutien sur tous les plans, absolument tous les plans et tu occupes une place importante dans ma vie. Infiniment merci pour tout, tu es une personne merveilleuse. Que DIEU te bénisse, te comble de bonheur car tu le mérites et qu'Il fasse de toi un très bon médecin avec une impressionnante carrière.

- A mes proches, **Pyrrhis, Ulrich, Mouayid, Mégane, Colombe, Djélika, Amen, Alvine**

Je laisse peu de gens rentrer dans mon intimité mais vous avez une place particulière dans ma vie. Vous avez à chacun sa façon rendu mon séjour au Mali agréable et je vous en suis reconnaissant. Merci pour tout et belle carrière professionnelle à tout un chacun de vous.

- A mes amis, **Julien, Antoine, Jean-Marie, Ange, Abdel Baith, Agabus,**

Merci pour tous les gars. Que DIEU vous bénisse.

- A mes amis togolais, **Dr David, Marc, Paul, Sandrine**

Merci la famille. Que DIEU vous bénisse.

- A mes promotionnaires, **Gloria, Koudouce, Enicha, Ninelle, Léa, Myziath, Médard**

Merci pour tout. Que DIEU vous bénisse.

- A mes amis aînés, **Dr Éric, Dr Diesta, Dr Nailath, Dr Yessir, Dr Fawaz, Dr Marcellin, Dr Théodore, Dr Auriano**

Merci pour votre accueil, votre disponibilité et pour tous ces précieux conseils.

- A ma doudoune, **Ornela A. DOSSA**

J'aurais vraiment aimé pouvoir utiliser des stickers ici mais bon... je sais déjà ce que tu penses quand tu liras ces mots. Que puis-je dire à part merci? Même si tous les mercis du monde ne suffiraient pas à exprimer ma gratitude envers toi. Merci pour tous les bons moments et pour les mauvais aussi, nous avons beaucoup appris l'un de l'autre. Je te souhaite tout le bonheur du monde et une carrière pleine ma chère pharmacienne et n'oublie pas...2048.

- A mes oncles, **Dominique MALLAT, Pascal GBEMETONOU, Richard LOUIS, Alexis AKPLOGAN**

On dit qu'en Afrique il n'y avait pas d'oncles avant l'arrivée des occidentaux, il n'y avait que des pères et vous été de bons pères pour moi tout un chacun à sa façon. J'espère que l'homme que je deviens vous rendra fier. Que DIEU vous bénisse et vous accorde la longévité et une santé robuste.

- A mes tantes, **Joséphine AKPLOGAN, Julienne DOHOU, Angèle HAZOUNME,**

Merci pour tout, Que DIEU vous bénisse abondamment.

- A l'unité de bilharziose du MRTC, **Dr SIDIBE, Dr Rabiadou, Hassim,**

Merci pour votre disponibilité, et toutes les connaissances partagées.

Mme Assitan DIAKITE, ma maman de Bamako merci pour tout et que DIEU vous bénisse.

- A mes chers maîtres,

Pr DOUMBO Safiatou NIARE, merci pour votre disponibilité, votre sens du travail bien fait et votre rigueur. Que DIEU vous bénisse et vous accorde une longue vie.

Pr Abdoulaye DABO, vous ne m'avez jamais traité comme un étudiant mais comme votre fils, merci infiniment professeur pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises sans aucune retenue, pour votre amour du travail, pour votre sens de l'écoute et votre disponibilité. Que DIEU vous bénisse et vous accorde santé et longévité. **Merci Papa**

- A l'**AESBM**, merci pour tout.
- A tout le corps professoral de la **Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)**

Pour la qualité et la rigueur dans la dispensation des enseignements donnés tout au long de la formation

- A toute la **13eme promotion**

Pour les épreuves passées ensemble, une pensée va à l'endroit de nos camarades décédés.

Je ne saurais terminer sans avoir une pieuse pensée pour tous ceux qui nous ont quitté trop tôt et qui j'espère depuis là-haut veille sur moi et sont fiers de l'homme que je suis aujourd'hui, **Feu Pépé Guy, Feu Pépé Lucien, Feue Tata Marcelle, Feu Tonton Raoul, Feue Tata Gisèle, Feue Mémé Delphine, Feu Tonton Aurélien**, je garde au plus profond de moi le souvenir de tous les moments passés à vos côtés et je ne vous oublie pas, vous me manquez et que vos âmes reposent en paix.

Feu Pépé Antoine, je n'ai pas eu la chance de te connaître, j'aurais bien aimé. Repose en paix.

***HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY***

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Amagana DOLO

- Professeur titulaire de Parasitologie/Mycologie à la Faculté de Pharmacie
- Directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences et Techniques du Mali (EDSTM)
- Chercheur au Malaria research and Training Center (MRTC)

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce travail malgré vos nombreuses occupations. Votre parcours, votre humilité, votre simplicité, vos immenses qualités pédagogiques, sociales et scientifiques imposent respect et admiration. Cher Maître, trouvez en ces mots, l'expression de notre profonde reconnaissance.

Que le Seigneur vous accorde une longue vie.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr. Antoine DARA,

- Docteur en Pharmacie
- PhD en Microbiologie Moléculaire et Immunologie, Université du Maryland, USA
- Maître de Conférences en Biologie Moléculaire et Bio-informatique à la FAPH
- Responsable du laboratoire de Génomique au Malaria research and Training Center (MRTC) – Section Parasitologie

Cher Maître, nous sommes honorés par votre présence dans ce jury. Permettez-nous, de vous adresser l'expression de nos sentiments les plus distingués. Que le Seigneur vous bénisse abondamment.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE :

Pr DOUMBO Safiatou NIARE

- Professeure titulaire de parasitologie-mycologie à la Faculté de Médecine, d'Odontostomatologie (FMOS)
- Responsable du laboratoire biologique de l'unité d'immunogénétique au Malaria research and Training Center (MRTC) du Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP)
- Chef de laboratoire de diagnostic mycologique au Malaria research and Training Center (MRTC) du Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP)
- Secrétaire générale de l'Association des Femmes scientifiques du Mali (AFSM)
- Ambassadrice du Global Action For Fungal Infection (GAFFI) pour la mycologie au Mali
- Lauréate du prix SADIO 2020 : Catégorie Sciences

Cher Maître, nous vous remercions pour la qualité des enseignements reçus dans votre faculté. Sensible à la confiance que vous nous avez accordée en nous confiant ce travail, nous espérons en avoir été dignes. Soyez rassuré que vos nombreux conseils et enseignements n'auront pas été vains et que nous sommes très fiers de compter parmi vos élèves. Veuillez accepter, cher Maître, tous nos remerciements et notre profonde reconnaissance. Que DIEU vous bénisse abondamment.

.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Dr Souleymane DAMA,

- Docteur en Pharmacie
- PhD en Parasitologie ISFRA/USTTB
- Maitre de conférences de Parasitologie-mycologie à la FAPH
- Spécialiste en Pharmacologie préclinique et clinique
- Chercheur au MRTC
- Chercheur au Malaria research and Training Center (MRTC) du Département d’Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP), Bamako

Honorable maitre, votre rigueur scientifique, la rigueur dans le travail, votre compétence, l’amour du travail bien fait et le sens élevé du devoir ont forcé notre admiration. Nous avons reçu de vous un enseignement strict. Trouvez ici cher maitre, l’expression de ma profonde gratitude et nos remerciements sincères.

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

ADNmt: Acide Désoxyribonucléique mitochondrial

ADNr : Acide Désoxyribonucléique ribosomique

ARMS-PCR : Système d'Amplification et de Réfraction de Mutation par Réaction en Chaîne par Polymérase

Cox1 : Sous-unité 1 du cytochrome oxydase

DMM : Distribution de Masse de Médicaments

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

F1 : Première génération

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FAPH : Faculté de Pharmacie

GPS : Système mondial de positionnement

GIS: Système d'information géographique

HTP : hypertension portale

ICERMALI : Centre International pour l'Excellence en Recherche du Mali

ITS : Espaceur interne transcrit

JC : Jésus Christ

MTN : Maladies Tropicales Négligées

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OMVS : Organisation pour la mise en valeur du fleuve Sénégal

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

RD PCR : Diagnostique rapide de Réaction en Chaîne par Polymérase

PZQ : Praziquantel

PNLSH: Programme National de Lutte contre la Schistosomiase et les géohelminthiases

Pb : Paire de Bases

SP : Sporocystes

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| <u>Tableau 1</u> : Quelques hybrides naturels découverts chez des parasites humains..... | 24 |
| <u>Tableau 2</u> : Quelques hybrides naturels détectés au sein des schistosomes..... | 25 |
| <u>Tableau 3</u> : Prévalence et Intensité de l'infestation à <i>Schistosoma</i> urogénitale en fonction des villages de Diakalèl et Fangouné, Novembre 2021..... | 38 |
| <u>Tableau 4</u> : Prévalence et Intensité de <i>Schistosoma</i> urogénitale en fonction du sexe à Diakalèl et Fangouné Bamanan, novembre 2021..... | 38 |
| <u>Tableau 5</u> : Prévalence de <i>Schistosoma haematobium</i> en fonction de la tranche d'âge à Diakalèl et Fangouné Bamanan, novembre 2021..... | 39 |
| <u>Tableau 6</u> : Profils génétiques des <i>miracidia</i> identifiés par diagnostic rapide (RD_PCR) pour Cox1 et ARMS_PCR pour IT2/18S..... | 39 |
| <u>Tableau 7</u> : Répartition des profils génétiques des parasites sexe à Diakalèl et Fangouné Bamanan, novembre 2021..... | 40 |

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1 : Répartition géographique de la schistosomiase et prévalences associées, à l'échelle du globe..... 8

Figure 2 : Répartition géographique de *S. haematobium* et prévalences associées au Mali..... 8

Figure 3 : Une paire de schistosome, avec la femelle logée dans le canal gynécophore du mâle...9

Figure 4 : Aspect morphologique et position de l'éperon des œufs de schistosome.....10

Figure 5 : œufs de *S. bovis*, hybride *S. bovis* x *S. haematobium* et *S. haematobium* 11

Figure 6: Le miracidium..... 11

Figure 7: la furcocercaire..... 12

Figure 8A: Spécimen de *Biomphalaria pfeifferi* *Bulinus globosus*13

Figure 8B : Coquille de *Bulinus truncatus* 13

Figure 9 : Coquille de *Bulinus globosus* 13

Figure 10: Cycle biologique proposé du groupe *Schistosoma haematobium* dans les zones hybrides d'Afrique de l'Ouest - un cycle de transmission multi-hôtes et multi-parasites.....15

Figure 11 : Localisation des deux sites d'étude sur la carte de la région de Kayes (Mali, Afrique de l'Ouest) 31

Figure 12 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe sur les deux sites d'étude, novembre 2021.....38

Figure 13 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe sur les deux sites d'étude, novembre 2021.....38

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-------|
| Table des matières | |
| Dédicaces | ii |
| Remerciements | v |
| HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY | x |
| Liste des abréviations | xv |
| Liste des tableaux | xviii |
| Liste des figures | xx |
| INTRODUCTION | 1 |
| 1. OBJECTIFS | 4 |
| 1.1. Objectif général | 4 |
| 1.2. Objectifs spécifiques | 4 |
| 2. GENERALITES | 6 |
| 2.1. Définition | 6 |
| 2.2. Historique | 6 |
| 2.3. Épidémiologie | 7 |
| 2.7. Schistosomose au mali | 22 |
| 3. METHODOLOGIE | 30 |
| 3.1. Cadre d'étude | 30 |
| 3.2. Type et Période d'étude | 31 |
| 3.3. Techniques d'étude | 31 |
| 3.3.1. Taille minimum de l'échantillon et échantillonnage | 31 |
| 3.6. Éclosion des œufs et capture des miracidia sur carte FTA | 33 |
| 3.7. Analyse moléculaire | 34 |
| 3.7.1. Extraction de l'ADN | 34 |
| 3.7.2. Diagnostic rapide par réaction en chaîne par polymérase multiplex (RD-PCR) ... | 34 |

| | |
|---|------------------------------------|
| 3.7.3. PCR du Cox1 ADNmt | 35 |
| 3.7.4. ARMS PC | 35 |
| 3.7.5. Séquençage | Erreur ! Signet non défini. |
| 3.8. Analyses statistiques | 35 |
| 3.9. Considérations éthiques | 35 |
| 4. RESULTATS..... | 37 |
| 5. DISCUSSION | 42 |
| CONCLUSION | 46 |
| Recommandations..... | 47 |
| Références bibliographiques | 49 |

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La schistosomiase est une maladie tropicale négligée (MTN), d'origine parasitaire, d'importance médicale et vétérinaire causée par des trématodes du genre *Schistosoma* [1]. Elle est la deuxième endémie parasitaire mondiale liée à l'eau après le paludisme avec environ 241,3 millions de personnes touchées dont 133,3 millions d'enfants d'âge scolaire et 108 millions d'adultes [1]. L'Afrique porte le plus lourd fardeau avec 90% des cas à cause des conditions de vie défavorables favorisant l'exposition à la maladie à travers les activités de contact avec les eaux contaminées [1]. Au Mali, la schistosomiase sévit sous deux formes, la forme intestinale due à *Schistosoma mansoni* et la forme urogénitale causée par *S. haematobium*. L'espèce urogénitale est retrouvée pratiquement sur l'ensemble du territoire avec une prévalence moyenne estimée à environ 38,3% (variant entre 0,0–99,0%) selon la dernière enquête nationale réalisée entre 2002-2006 [2]. Toutefois, ce taux varie en fonction des zones endémiques. Les régions les plus touchées sont l'Office du Niger dans la région de Ségou pour les deux formes où les prévalences sont supérieures à 50%, le plateau Dogon dans la région de Mopti et le Bassin du fleuve Sénégal dans la région de Kayes où prédominent la forme urogénitale [2,3]. Au-delà de deux espèces majeures de schistosome rencontrées chez l'homme, une troisième espèce, *S. intercalatum* y a été décrite mais seulement chez des touristes Néerlandais et Espagnoles ayant séjourné au plateau Dogon [4]. Il existe en outre des espèces d'origine animale dont *S. bovis* et *S. curassoni* décrites chez des bovins, ovins et caprins dans les abattoirs de Bamako, Kayes et Mopti [5].

Les efforts de lutte contre la maladie sont basés sur les stratégies préconisées par l'OMS [1]. Celles-ci sont focalisées sur une stratégie intégrée de contrôle basée essentiellement sur le traitement de masse au praziquantel des enfants d'âge scolaire et des populations à risque vivant dans les zones d'endémie. A cette stratégie s'ajoutent l'éducation pour la santé, l'approvisionnement en eau potable et la lutte contre les mollusques hôtes intermédiaires. Pour mener à bien cette lutte au Mali, le Programme national de lutte contre les schistosomiasés (PNLS) a été créé en 1982 [3]. Toutefois, en dépit des efforts déployés par ce programme depuis plus d'une vingtaine d'année, il existe des poches résiduelles où persiste encore la schistosomiase. Un tel phénomène pourrait s'expliquer par plusieurs hypothèses dont la non compliance au traitement au cours des campagnes de distribution de masse du praziquantel, l'existence de conditions environnementales favorables à la prolifération des mollusques et à leur infestation à cause des conditions d'hygiène défectueuses, ou encore

l'existence des parasites hybrides qui seraient peu sensible au praziquantel. L'hybridation est un phénomène biologique qui correspond à la rencontre et au croisement entre deux entités génétiques distinctes définies précédemment comme des espèces différentes [6]. Ce phénomène connaît aujourd'hui un regain d'intérêt grâce à la performance des marqueurs mitochondriaux et nucléaires par séquençage monogénique ou multigénique pour l'identification des espèces hybrides, comparés aux méthodes classiques d'analyse utilisées par le passé [7]. Ces techniques moléculaires ont permis d'identifier de nombreux cas d'espèces hybrides chez l'homme tels que (*S. haematobium* x *S. mansoni*) [8] ou (*S. haematobium* x *S. bovis*/*S. curassoni*) [9] ou même entre espèces d'origine animale comme (*S. bovis* x *S. curassoni*) [10]. Au-delà des cas rapportés en Afrique subsaharienne, le phénomène a été également observé en Corse (France) [11]. Outre la virulence des souches hybrides, l'interaction entre espèces de schistosomes pourrait aussi affecter la transmission du parasite par l'extension de la gamme d'hôtes (intermédiaires ou définitifs) des souches hybrides et/ou l'efficacité chimiothérapique des molécules actuellement utilisées [12,13,14]. Au regard du mode de contamination des schistosomes, les eaux de surface en mettant en contact les différents hôtes définitif (homme et animal) et intermédiaire créent des conditions favorables à un mixage entre les parasites qu'ils hébergent.

Au Mali, la description des premiers cas d'hybridation entre schistosomes remonte à 1990 où des hybrides *S. bovis*/*S. curassoni* ont été observés chez des animaux dans les abattoirs de Bamako et Mopti [10].

Deux ans plus tard, Tembely et al. (1992) en ont décrit aussi à Kayes et à Bamako. Comme cela avait été décrit ailleurs auparavant dans la sous-région (Sénégal, Niger Côte d'Ivoire), des cas d'hybridation entre schistosomes d'humains (*S. haematobium*) et d'animaux (*S. bovis*) ont été rapportés récemment chez des voyageurs Belges ayant séjourné au plateau Dogon (région de Bandiagara) dans le centre du pays [15]. Toutefois, à ce jour, il n'existe pas encore de données sur la fréquence de l'hybridation impliquant des espèces humaines à l'échelle des populations autochtones, notamment dans le Bassin du fleuve Sénégal reconnue comme une zone d'endémie bilharzienne [16,17], mais aussi un espace d'élevage par excellence de bovins, ovins et caprins [18]. Cette étude avait pour but d'étudier la génétique des schistosomes du groupe *S. haematobium* observés chez des populations humaines de la région de Kayes.

OBJECTIFS

1. OBJECTIFS

1.1. Objectif général

Étudier la génétique des schistosomes du groupe *Schistosoma haematobium* identifiés chez des écoliers de deux villages, Fangouné Bamanan (District sanitaire de Diéma) et Diakalèl (District sanitaire de Kayes).

1.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence de *S. haematobium* en fonction des villages et des variables socio démographiques ;
- Déterminer l'intensité de l'excrétion ovulaire de *S. haematobium* en fonction des villages et des variables socio démographiques ;
- Identifier par génotypage le profil génétique des schistosomes issus des œufs collectés à partir des urines des écoliers des deux sites d'étude ;
- Déterminer la fréquence des schistosomes hybrides chez les écoliers des deux villages.

GENERALITES

2. GENERALITES

2.1. Définition

La schistosomiase est une parasitose aiguë et chronique qui sévit dans de nombreux pays tropicaux et subtropicaux et causée par les trématodes qui vivent dans le système circulatoire de leurs hôtes vertébrés. L'agent pathogène de la maladie est un ver plat, hématophage et gonochorique, appartenant à la Classe des Trématodes, à la Famille des Schistosomatidae et au genre *Schistosoma*. Leur cycle de développement est dixène : un mollusque hôte intermédiaire et un vertébré hôte définitif. La liaison entre ces deux hôtes est assurée par l'eau. C'est une maladie du péril fécal (transmission urinaire ou fécale). Six espèces pures, *Schistosoma guineensis*, *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mansoni* et *S. mekongi* [1] mais aussi certaines espèces hybrides sont actuellement reconnues responsables de la schistosomose humaine [1]. Les deux espèces les plus répandues sont *S. haematobium* et *S. mansoni* respectivement responsables de la forme urogénitale et de la forme intestinale de la maladie [1].

Selon le rapport de l'OMS, on estimait en 2019 qu'au moins 236,6 millions avaient besoin d'un traitement préventif contre la schistosomiase, alors que le nombre de personnes traitées était de 105,4 millions dans les 78 pays où la transmission de la maladie est avérée

2.2. Historique

La première mention de la maladie remonte à 1500 avant JC dans le papyrus d'Ebert, mais l'existence de la bilharziose à *Schistosoma haematobium* a été établie par la découverte d'œufs calcifiés dans la vessie d'une momie égyptienne de la XX^{ème} dynastie (plus de 1000 an av JC).

C'est en 1852 que Théodore Bilharz découvre au Caire (Égypte) dans les veines mésentériques d'une momie, un trématode original à sexe séparé appelé *Distomum haematobium* ou *Schistosoma haematobium*.

En 1903, Manson découvre dans les selles d'un malade, un schistosome à éperon latéral et c'est Sambon en 1907 qui donna le nom de *Schistosoma mansoni* à cet helminthe. Quant à eux, les œufs de *Schistosoma japonicum* ont été décrits par Katsurada en 1904. [19]

Au Mali, l'existence de la schistosomiase a été signalée depuis la période coloniale, notamment à Bamako où Kervran (1947) a observé des hôtes intermédiaires des schistosomes humains [20]

2.3. Épidémiologie

Les zones de prévalence de la schistosomiase se situent dans les régions tropicales et subtropicales, notamment dans les communautés les plus pauvres qui n'ont pas accès à l'eau potable ni à un assainissement satisfaisant. On estime qu'au moins 90 % des personnes qui ont besoin d'un traitement contre la schistosomiase vivent en Afrique.

Il existe 2 formes principales de schistosomiase : la forme intestinale et celle urogénitale.

La schistosomiase touche essentiellement les communautés pauvres et rurales, en particulier les enfants, les populations d'agriculteurs et de pêcheurs. Les femmes qui accomplissent leurs tâches domestiques dans de l'eau infestée, sont également exposées au risque, et peuvent développer une bilharziose génitale féminine. L'exode rural et les déplacements de population introduisent la maladie dans de nouvelles régions. La croissance démographique, allant de pair avec une augmentation des besoins en énergie et en eau, est souvent à l'origine de programmes d'aménagement, et de modifications de l'environnement qui facilitent la transmission [21].

2.3.1. Agents pathogènes [1]

Six espèces infestent préférentiellement l'homme :

Schistosoma haematobium, responsable de la schistosomiase uro-génitale ;

- *S. mansoni*, responsable de la schistosomiase intestinale et hépatique ;

- *S. japonicum*, responsable de la schistosomiase artériole-veineuse ;

- *S. intercalatum*, responsable de la schistosomiase rectale et intestinale ;

- *S. guineensis*, responsable de la schistosomiase intestinale.

- *S. mekongi*, responsable de la schistosomiase intestinale.

En revanche, les espèces de schistosomes d'animaux bien susceptibles d'infester l'homme, se comportent plutôt comme de véritables impasses parasitaires chez ce dernier :

- *S. curassoni* et *S. bovis* en Afrique de l'Ouest

- *S. mattheei* en Afrique du Sud et au Zimbabwe.

S. haematobium et *S. mansoni* sont les deux principales espèces présentes au Mali.

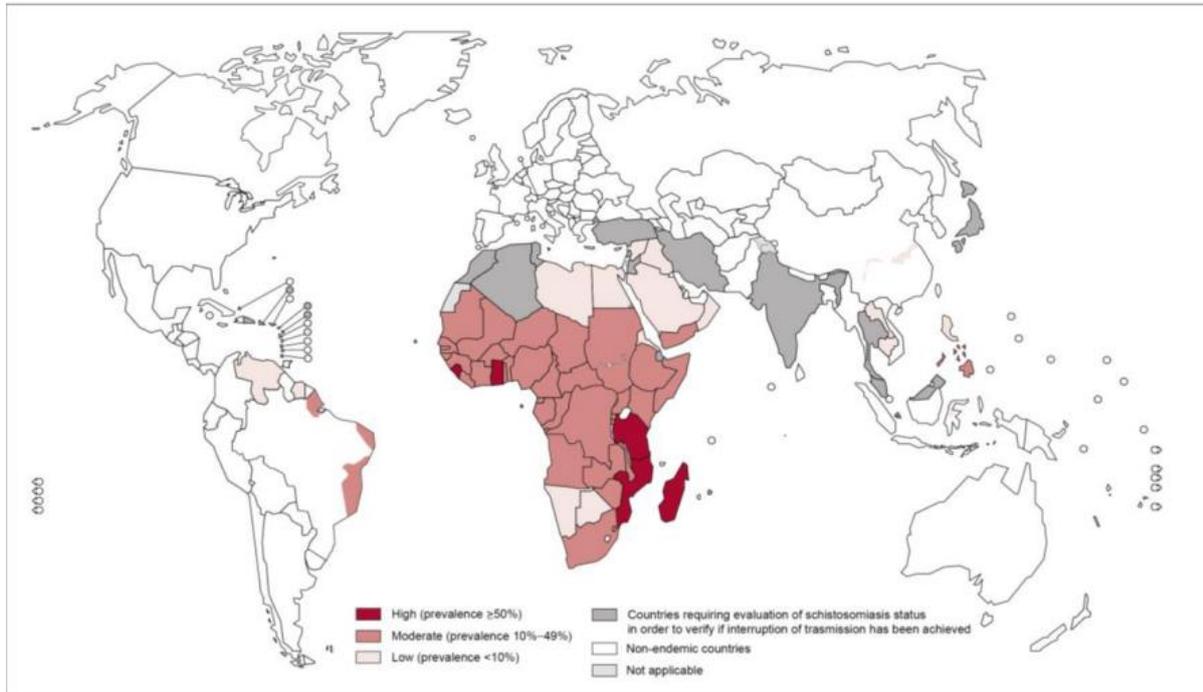


Figure 1 : Répartition géographique de la schistosomiase et prévalences associées, à l'échelle du globe [6]

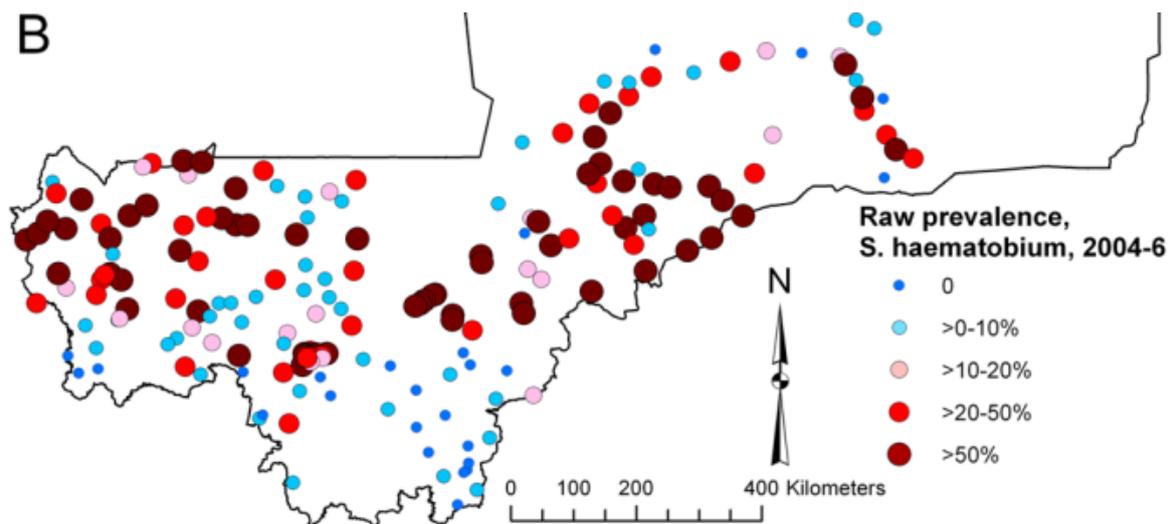


Figure 2 : Répartition géographique de *S. haematobium* et prévalences associées au Mali [3]

2.3.1.1. Adultes [22]

Le ver mâle mesure 10 à 15mm de long sur 0,8 à 1,5 millimètres d'épaisseur (**Figure 1**). Cylindrique, le corps est aplati, muni de 2 ventouses. Ses bords latéraux se replient centralement pour délimiter, une gouttière ou canal gynécophore où loge la femelle. Les téguments sont couverts d'épines.

La femelle mesure 13,5 à 22,5 millimètres de long sur 0,3 millimètre d'épaisseur. Cylindrique, elle a un corps filiforme muni d'un tégument plutôt lisse.

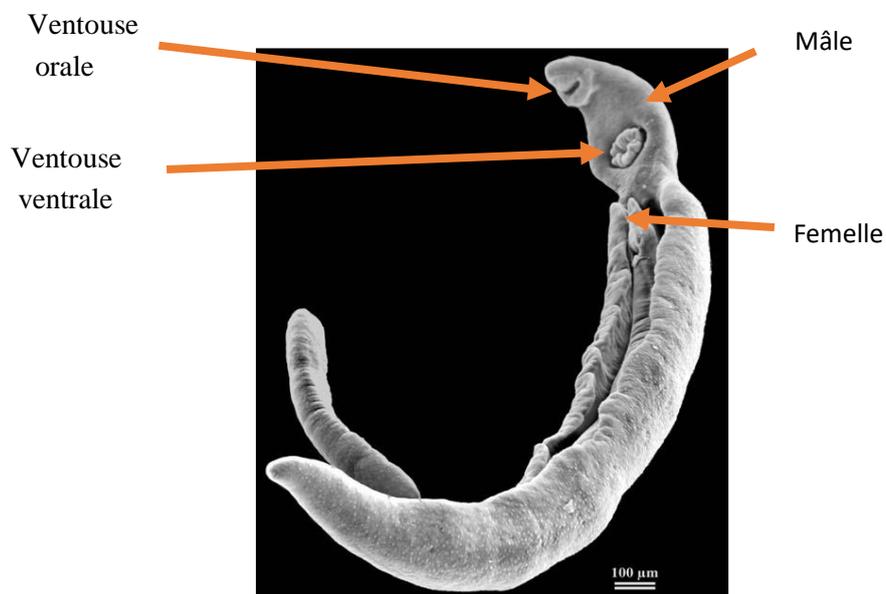


Figure 3 : Une paire de schistosome, avec la femelle logée dans le canal gynécophore du mâle [23].

2.3.1.2. Œufs [22]

Les œufs de *S. mansoni* et ceux de *S. haematobium* sont ovalaires et mesurent 115 à 170 µm de long sur 40 à 70 µm de large (**Figure 2**). La coque est lisse, épaisse, transparente et percée de nombreux pores ultra microscopiques. Elle entoure un embryon cilié et mobile, le miracidium qui présente dans sa partie postérieure de nombreuses cellules germinales.

Les œufs de *S. haematobium* portent un éperon terminal. Ils sont éliminés avec les urines en raison de 200 œufs par jour environ.

Les œufs de *S. mansoni* sont munis d'un éperon latéral. Ils sont éliminés avec les matières fécales (150 à 300 œufs par jour) (**Figure 2**).

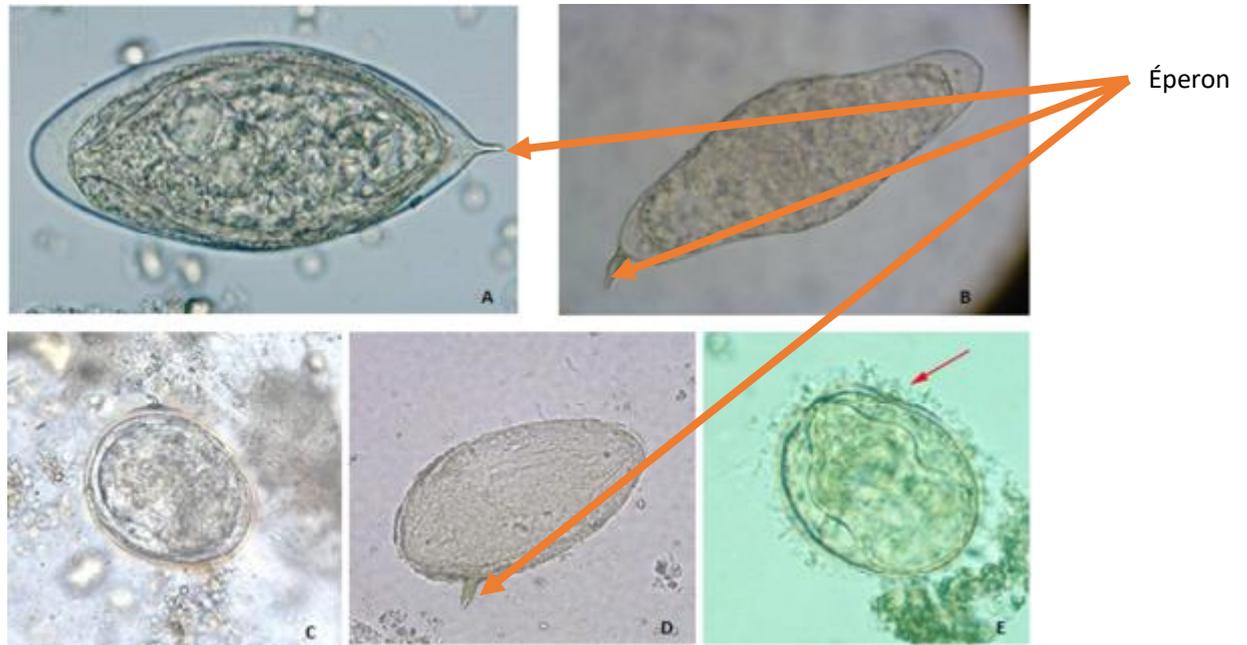


Figure 4 : Aspect morphologique et position de l'éperon des œufs de schistosome parasite de l'homme. A) *S. haematobium*, B) *S. guineensis*, C) *S. japonicum*, D) *S. mansoni* ; E) *S. mekongi* (Sources : B : Laboratoire de Parasitologie-Médecine Tropicale de Tours ; A, C, D, E : http://dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Schistosomiasis_il.htm)

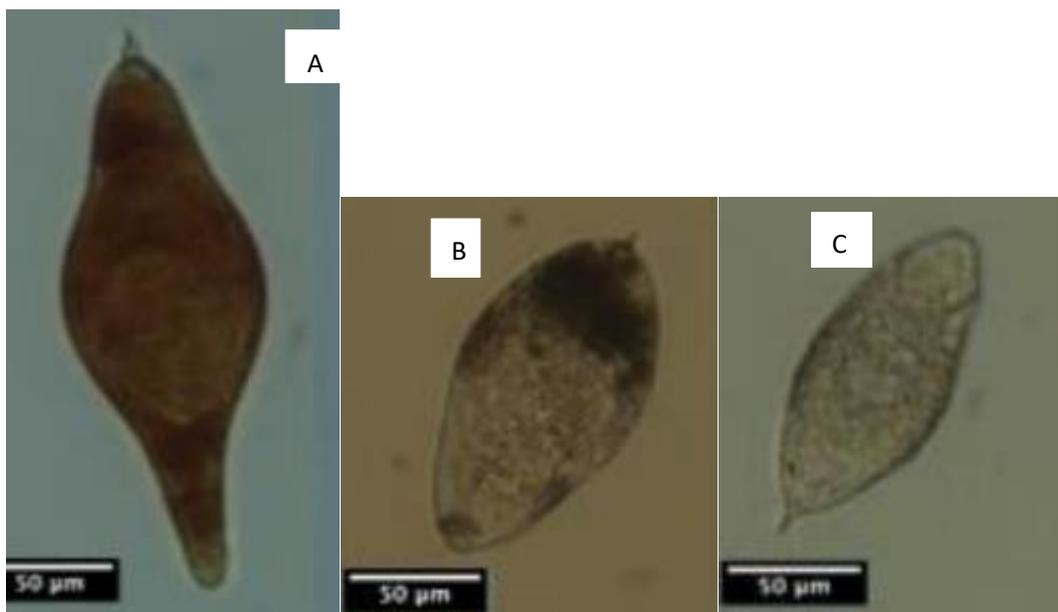


Figure 5 : œufs de *S. bovis* (A), hybride *S. bovis* x *S. haematobium* (B) et *S. haematobium* (C) [6]

2.3.1.3. Miracidium [22]

C'est une larve ciliée à cuticule mince (**Figure 4**). Elle est de forme allongée, mesurant 150 à 200 μm de long. Les cils sont insérés sur des plaques épidermiques bien délimitées, réparties en rangées et ne sont pas continues. Le miracidium contient, deux glandes dont les sécrétions servent à la pénétration des téguments des mollusques, ainsi qu'une masse neurale et des cellules germinales dont le rôle est primordial dans la formation des sporocystes puis des furcocercaires.



Figure 6: Le miracidium [22]

2.3.1.4. Sporocyste

Le miracidium qui pénètre à l'intérieur du mollusque se transforme en sac cellulaire ou sporocyste primaire (SPI) qui s'individualise parfaitement à partir du cinquième jour post-infestation. Sa fonction jusqu'ici connue est la production de sporocystes secondaires (SP II). Lorsqu'il devient plus âgé, il contient de nombreux bourgeons. Les SP II migrent vers l'hépatopancréas du mollusque où certains entrent directement dans une phase de cercariogénèse, tandis que d'autres, à différents moments et sous l'influence de divers facteurs, subissent une reconversion et deviennent sporocystogènes. Ainsi, à partir d'un seul miracidium, on arrive à la production de plusieurs milliers de cercaires.

2.3.1.5. Furcocercaire

C'est une larve qui comprend essentiellement deux parties : le corps cercarien et l'appendice caudal terminé en forme de fourche (d'où l'expression furcocercaire). La cercaire a le corps recouvert d'un tégument épineux ; elle est de forme ovale et mesure de 250 à 450 μm de long pour 40 à 60 μm de large. La caractéristique majeure de ce stade est l'existence de glandes acétabulaires, situées en position antérieure, destinées à lyser les tissus de l'hôte (Figure 5).

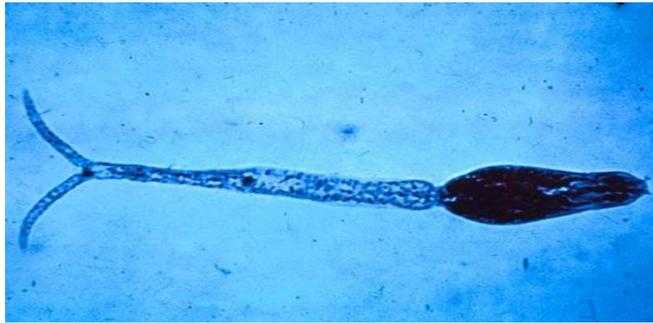


Figure 7: la furcocercaire [22]

2.3.2. Hôtes intermédiaires

Ce sont des mollusques gastéropodes aquatiques, pulmonés dulçaquicoles vivant dans les eaux douces stagnantes ou à faible courant. Les gîtes à mollusques (mares, rivières, fleuves, lacs, canaux d'irrigation etc.) renferment en général de nombreuses plantes aquatiques.

Les hôtes intermédiaires de *S. haematobium* et de *S. mansoni* appartiennent à la famille des **Planorbidae** avec deux sous-familles :

i) Les **Planorbinae** dont *Biomphalaria pfeifferi*, hôte intermédiaire de *S. mansoni* au Mali (**Figure 8A**) et

ii) Les **Bulininae** dont *Bulinus truncatus* et *Bulinus globosus*, hôtes intermédiaires de *S. haematobium* au Mali (**Figure 8B et 9**). Il existe donc une spécificité d'espèce entre les mollusques et les schistosomes qu'ils transmettent.

La coquille de *B. truncatus* et celle de *B. globosus* sont coniques, ovalaires, globuleuses, plus hautes que larges ; la coquille de l'adulte mesure entre 12 et 14 cm ;

La coquille de *Biomphalaria pfeifferi* est discoïde, enroulée en spire.

L'enroulement des spires de la coquille des Planorbidae se fait vers la gauche (coquille dite **senestre**) avec l'ouverture située à gauche du grand axe vertical.



Figure 8 A : Spécimen de *Biomphalaria pfeifferi* [23] **Figure 8B** : Coquille de *Bulinus truncatus*



Figure 9: Coquille de *Bulinus globosus*

Figures 8B : coquille de *Bulinus truncatus* ; 9 : coquille de *Bulinus globosus*

(Source : <https://www.google.com/search?q=Images+Genre+Bulinus>)

2.3.3. Cycle biologique [22]

L'homme infesté élimine des œufs embryonnés dans le milieu extérieur par les excréments (urines ou selles) (Figure 10). Une fois dans l'eau douce, les œufs éclosent pour donner les miracidia, qui nagent à la recherche du mollusque hôte intermédiaire spécifique. Une fois à l'intérieur du mollusque, le miracidium se développe, et se transforme en sporocyste (sporocystes I, II), puis en cercaire au bout de 30 à 45 jours. C'est ainsi qu'à partir d'un seul miracidium, il se forme par multiplication asexuée (polyembryonie), plusieurs centaines de cercaires ou furcocercaires, qui constituent la forme infestante du parasite (**Figure 7**). Ces cercaires sont émises en grand nombre dans l'eau, pendant les heures chaudes de la journée. Au laboratoire, l'émission cercarienne peut commencer un quart d'heure à une demi-heure, après l'exposition des mollusques infestés à la

lumière d'une lampe électrique.

Les cercaires ont un phototropisme positif très accentué, et se déplacent donc activement vers la surface de l'eau, où elles ont une forte chance d'être en contact avec l'hôte définitif (homme ou animal). Une fois en contact avec la peau de l'hôte, les cercaires s'y fixent. Elles y pénètrent grâce aux enzymes sécrétées et par le mouvement énergétique qu'elles engendrent. A la suite de ce mouvement brusque, la cercaire se débarrasse de sa queue avant sa pénétration, et se transforme ainsi en une forme larvaire appelée schistosomule.

La schistosomule passe alors par la voie lymphatique, puis veineuse et gagne le cœur droit, les poumons et atteint le foie. C'est là qu'elles se développent en adultes, atteignent leur maturité sexuelle et s'accouplent. En général, les vers vivent en couple, dans lequel la femelle est logée dans le canal gynécophore du mâle. Un mois après l'accouplement, la femelle commence à pondre des œufs. Au moment de la ponte, la femelle migre vers son site de prédilection : la paroi intestinale pour *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. guineensis* et *S. mekongi* et la paroi vésicale pour *S. haematobium*. La durée de vie du ver est estimée à 3 voire 38 ans [22]. Les femelles produisent un nombre important d'œufs au cours de leur vie. Ces œufs migrent à travers la paroi vésicale ou intestinale et sont excrétés respectivement dans les urines ou dans les selles. Une fois en contact avec les eaux douces, ils éclosent pour libérer les miracidia, qui pénètrent dans les mollusques et le cycle reprend. La période d'incubation (de l'infestation de l'homme par la cercaire jusqu'à la ponte des premiers œufs) dure de 5 à 6 semaines pour *Schistosoma mansoni*, et de 10 à 12 semaines pour *S. haematobium*. Toutefois, seule une faible portion (30%) des œufs pondus par la femelle sont éliminés dans le milieu extérieur. La grande majorité des œufs pondus restent bloqués dans les tissus (foie, paroi vésicale, uretère, intestin etc.), où ils sont emprisonnés dans les tissus de l'hôte définitif. L'ensemble œufs et tissus morts constituent le granulome bilharzien (bilharziome), responsable de toutes les complications observées au cours de cette parasitose.

En somme, un tel cycle de transmission est seulement conforme à la transmission d'un seul parasite d'un hôte définitif à autre. Dans le cas du cycle multi-hôtes et multi-parasite décrit par la figure 8, l'hôte définitif malade (homme ou bétail) libère les œufs de schistosome dans l'eau de source à travers les selles ou les urines qui une fois en contact avec l'eau vont éclore pour donner des miracidia. Ceux-ci vont nager et pénétrer les mollusques hôtes intermédiaires. Au sein du mollusque, plusieurs divisions asexuées vont se produire pour donner les sporocystes I et II puis

les furcocercaires qui sont excrétés dans l'eau infestée par les mollusques. Les furcocercaires pénètrent les hôtes définitifs qui entrent en contact avec l'eau infestée et deviennent des schistosomules. La schistosomule passe dans la voie lymphatique et termine dans le foie où elle se développe en adulte et s'accouple. C'est au cours de cet accouplement que les femelles de *S. bovis*/*S. curassoni* ou *S. haematobium* peuvent se loger dans le canal gynécophore des males *S. haematobium* et donner une descendance hybride *Sb x Sh* ou *Sc x Sh* ou pure *Sh x Sh* (chez l'homme) ou *Sb x Sb* (chez les animaux) qui sera excrété par les selles ou urines et le cycle reprend.

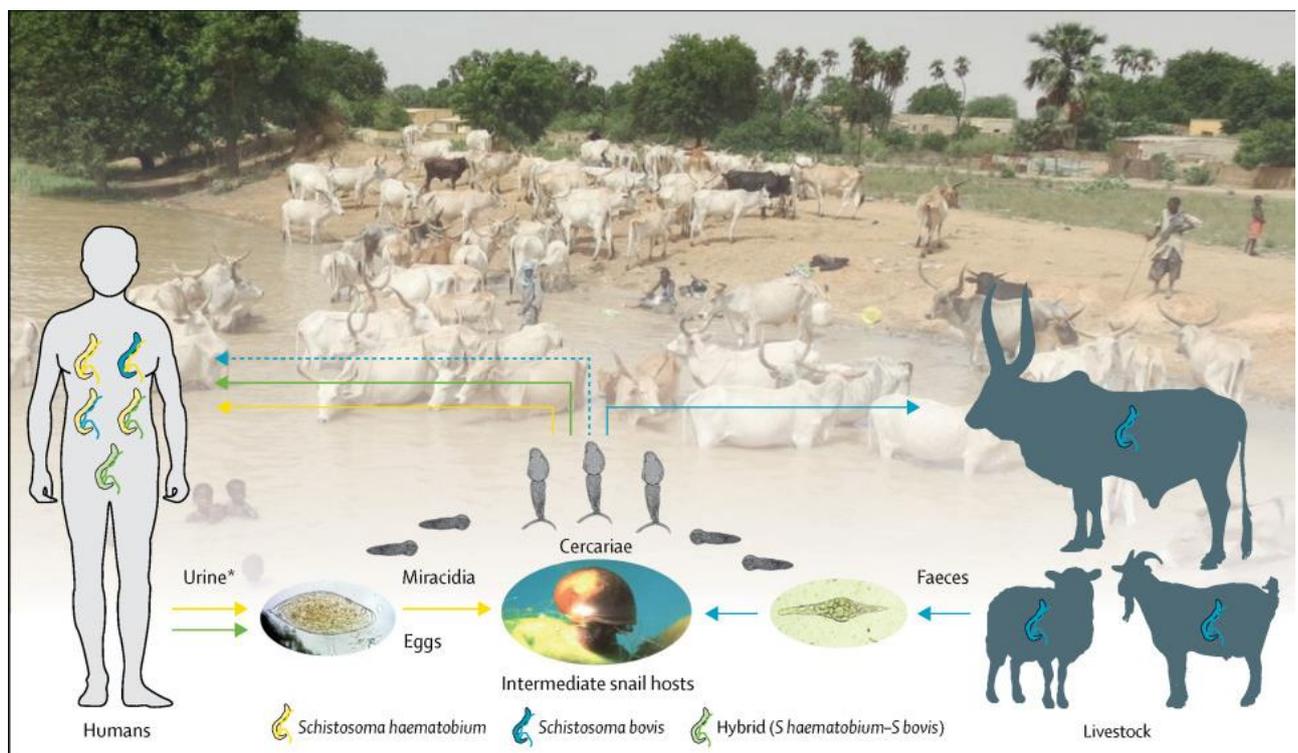


Figure 10: Cycle biologique proposé du groupe *haematobium* dans les zones hybrides d'Afrique de l'Ouest - un cycle de transmission multi-hôtes et multi-parasites (Elsa Léger et al, 2020) [7]

2.3.4. Réservoir du parasite

Schistosoma haematobium est un parasite traditionnellement inféodé à l'homme. Toutefois, les données récentes montrent que l'espèce possède aussi d'autres réservoirs du parasite comme les bovins [24]. Les autres espèces sont des zoophiles. *S. mansoni* infeste par exemple différents mammifères (primates, bétail, rongeurs). *S. japonicum* infeste tous les groupes d'animaux sauvages et/ou domestiques ; *S. bovis* et *S. curassoni* infestent le bétail [6].

2.3.5. Sujet réceptif

Il n'y a pas d'immunité naturelle de l'homme vis-à-vis des schistosomes. Mais il se développe lentement avec l'âge, une résistance acquise à la réinfestation.

2.3.6. Facteurs favorisants [22]

De nombreux facteurs sont responsables de l'existence et de l'extension de l'endémie bilharzienne. Ce sont les facteurs :

- *écologiques* : Présence d'eau douce avec une température de 25-30°C, à faible courant ou stagnante (mare, canaux etc.) ;

- *socio-économiques* : Manque d'eau potable, absence d'hygiène fécale et urinaire

(La schistosomiase est une maladie du péril fécal).

- *génétiques* : Certains individus sont plus susceptibles à l'infestation que d'autres. Autrement certains individus contrôlent mieux l'intensité de leur infestation par la présence du gène SM1 que d'autres ;

- *liés à la Profession* : Agriculteurs (riziculture par irrigation) et pêcheurs sont les plus exposés à l'infestation ;

- *liés à l'âge* : Enfants et adolescents sont les plus touchés ;

- *liés à la migration* : L'exode rural favorise l'introduction de la maladie en milieu périurbain de même que le mouvement des réfugiés.

Le **profil d'endémicité** des schistosomiasés est étroitement dépendant des paramètres:

- ✓ *Géographiques* (localisation des foyers de transmission, des sites sentinelles à l'aide de GPS, GIS) ;

- ✓ *Pathologiques* (taux de prévalence, d'intensité, de morbidité et de mortalité, et chez les mollusques hôtes intermédiaires par les taux d'infestation naturelle des mollusques, la dynamique de population et le rythme d'émission cercarienne des mollusques infestés) ;

- ✓ *Sociodémographiques* (âge, sexe, croyances traditionnelles et religieuses, niveau d'instruction) ;

- ✓ *Économiques* (activités agricoles, pêche) et ;

- ✓ *Environnementaux* (déplacements de populations des zones d'endémie vers les zones indemnes et *vice versa*).

2.4. Physiopathologie [22]

Le miracidium secrète et excrète des enzymes protéolytiques qui diffusent à travers la paroi ovulaire. Ces antigènes ovulaires entraînent la formation d'un granulome bilharzien, à l'origine des symptômes et des complications de la maladie. La formation du granulome traduit une réponse immunitaire de l'hôte face à l'agression induite par les œufs.

A terme, les œufs sont détruits, des cellules géantes apparaissent et entourent la coque et les débris ovulaires, précédant l'évolution vers la fibrose caractéristique de la bilharziose. Le granulome s'organise alors en trois zones concentriques, avec au centre de débris ovulaires puis une couronne de macrophages, de polynucléaires éosinophiles et des cellules géantes et enfin une zone externe de fibrose.

Au stade larvaire ou adulte, le parasite induit des réactions de défense de l'hôte qui aboutissent à la destruction du parasite. La quantité d'œufs éliminés chute rapidement après 25 ans. Des facteurs génétiques contrôleraient les niveaux de l'infestation et la successibilité accrue de la maladie dans les infestations à *Schistosoma mansoni* en région d'endémie.

2.5. Clinique [25]

Chronologiquement, les manifestations cliniques de la bilharziose peuvent être regroupées en quatre phases :

- Phase de pénétration des furcocercaires : démangeaisons, taches érythémateuses, papuleuses et prurits. Ces manifestations inapparentes en général, s'observent lors de la première contamination (*S. haematobium*) ou sont fugaces (1 à 2 jours *S. mansoni*).
- Phase d'invasion ou toxémique survient après une incubation d'un mois : manifestations immunoallergiques, signes cutanés (prurit, urticaire, œdèmes), myalgies arthralgies, parfois dyspnée et céphalées. Cette phase se caractérise surtout par une hyperéosinophilie (70 à 80%) due à la migration larvaire.
- Phase d'état marquée ou non par les symptômes de l'espèce de bilharzie en cause, et évoluant ou non vers des complications.

Schistosoma haematobium : hématurie terminale ou totale (signe pathognomonique), dysurie,

pollakiurie ;

Schistosoma mansoni : douleurs abdominales, syndromes diarrhéique ou dysentérique.

- Phase des complications

Schistosoma haematobium

. Complications vésicales et urétérales (polypes, fibrose, sténose et calcifications et même cancérisation), rénales (hydronéphrose, pyélonéphrite, insuffisance rénale le plus souvent mortelle), génitales (30% des malades, impuissance et stérilité chez l'homme), obstétricales (avortements et grossesse ectopique chez la femme).

Schistosoma mansoni

. Atteintes hépatique et splénique (fibrose du foie ou fibrose de Symmers avec blocage des veinules portes, hypertension portale dont l'ensemble évolue vers la cirrhose, splénomégalie congestive, ascite). L'anémie aggravée par les hémorragies digestives est la cause fréquente des décès.

2.5.1. Diagnostic biologique [22]

Il est orienté par la clinique, l'hyperéosinophilie, la notion de séjour en zones d'endémie et de baignade en eaux suspectes.

2.5.1.1. Méthodes directes [22]

-a) Examen des urines

* Centrifugation (3000 t/min pendant 5 min) de 20-30 ml d'urine recueillie entre 10-14 heures, puis observer le culot entre lame et lamelle.

* Filtration de 10-20 ml d'urine à l'aide d'une seringue à travers un filtre (Whatman ou millipore).

Résultats : observation des œufs à éperon terminale de *S. haematobium* ou de ses hybrides.

-b) Examen des selles

* Examen direct d'un fragment de matière fécale dans l'eau physiologique entre lame et lamelle ;

* Méthode semi-quantitative de Kato-Katz : Elle consiste à faire passer les matières fécales à travers un tamis pour éliminer les grosses particules. Une partie de l'échantillon tamisé est ensuite

transférée dans le trou d'un calibre sur une lame puis l'échantillon est recouvert d'un morceau de cellophane imbibé de glycérol. Les œufs sont ensuite comptés et le nombre est calculé par gramme de matières fécales.

* Technique de concentration (Ritchie)

Résultats : observation des œufs à éperon latéral de *S. mansoni*.

2.5.1.2. Méthodes indirectes [22]

Elles permettent un diagnostic précoce (phase d'invasion), un diagnostic des infestations pauci parasitaires et un contrôle post-thérapeutique.

a) Sérologie

Elle utilise des antigènes vivants.

@ Réaction péri-cercarienne de Vogel-Minning

Sérum + furcocercaires vivantes = décollement de la membrane cercarienne en présence d'anticorps ;

@ Réaction circum-ova d'Olivier Gonzalez

Sérum + œuf vivant = formation de précipités digitiformes en cas de réaction positive (présence d'anticorps).

b) Immunologie

- Méthodes utilisant des antigènes fixés

IFI (Immunofluorescence indirecte) : elle utilise des cercaires ou des coupes congelées d'adultes de schistosomes (Ag figurés) comme antigènes.

- Méthodes utilisant les antigènes solubles

Les techniques ELISA (Enzyme-Linked Immuno Assay) sont les plus fréquemment employées. La sensibilité et la spécificité de ces réactions sont assez bonnes, mais ne dépassent pas 80 %. Le principal problème de ces méthodes est leur coût important. Elles ne sont donc quasiment pas utilisées dans les enquêtes de masse.

c) Biologie moléculaire

La PCR (Polymerase Chain Réaction) est utilisée dans le cas des infestations pauci parasitaires ou dans le contrôle post-thérapeutique. Elle permet d'amplifier *in vitro* une région spécifique d'un

acide nucléique donné afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier.

d) Examens cliniques et paracliniques

- Présence de diarrhées glaireuse et sanguinolente ;
- Rectorragie ;
- Hépato-splénomégalie avec signes d'hypertension portale (HTP)
- Bandelettes réactives : hématurie, protéinurie, créatininémie ;
- Échographie abdominale : Dilatation des reins, irrégularités de la paroi vésicale ;
- Radiographie (cystoscopie, bilharziome);

2.6. Traitement et prophylaxie

2.6.1. Traitement

La mise en évidence, même d'un seul œuf de schistosome ou de géohelminthe dans un produit pathologique doit conduire à une décision thérapeutique. La chimiothérapie n'étant pas efficace à 100%, un contrôle doit être effectué pour un éventuel retraitement.

Au nombre des antibilharziens actuellement utilisés en chimiothérapie de masse, le praziquantel (Biltricide®) demeure jusqu'à présent le traitement de choix, par son efficacité sur toutes les espèces de schistosomes, et par ses effets secondaires limités. Son taux de guérison varie de 80% à 100%. Il coûte moins cher, d'où une perspective d'accès facile au médicament. Le traitement au praziquantel de la population entraîne une réduction sensible de la prévalence, et surtout une réduction de l'intensité. Cependant, le risque de réinfestation reste grand à cause des contacts fréquents avec l'eau contaminée [25].

Outre le praziquantel, il existe d'autres médicaments comme l'oxamniquine et le métrifonate, efficaces respectivement sur *Schistosoma mansoni* et *S. haematobium*.

Le traitement des géohelminthes fait intervenir des benzimidazolés (Albendazole ou Zintel®, 400 mg, Mebendazole, 500 mg, Flubendazole ou Fluvermal®, 100 mg) et du Pamoate de pyrantel, 10mg/kg.

2.6.2. Prophylaxie

Elle consiste à agir sur le cycle du parasite. Cette action s'effectue à deux niveaux, individuel et

collectif.

2.6.2.1. Prophylaxie individuelle

Elle consiste à éviter tout contact avec les eaux douces suspectes ou s'en protéger par le port de bottes, de gants, etc.

2.6.2.2. Prophylaxie collective

L'objectif est d'éviter ou de réduire la contamination de l'environnement et donc d'empêcher la transmission du parasite. A ce niveau, la stratégie de lutte se caractérise par une action sur le réservoir du parasite et sur l'hôte intermédiaire.

a) Action sur le réservoir du parasite

- la distribution communautaire du praziquantel (1 ou 2 distributions communautaires annuelles de praziquantel en fonction du niveau d'endémicité de la maladie) ;
- la construction des puits pour réduire l'intensité des contacts population/eau ;
- la communication pour un changement de comportement (CCC) de la population ;
- l'amélioration du niveau socio-économique de la population.
- le dépistage et le traitement des groupes à risque

b) Action sur les mollusques hôtes intermédiaires

Cette action regroupe différents moyens de lutte dont :

- la lutte écologique par la modification de l'habitat (assèchement périodique ou drainage des gîtes à mollusques) ;
- la lutte chimique par l'épandage de molluscicides (Baylucid®) ;
- la lutte biologique par l'utilisation des prédateurs tels les poissons (*Protopterus annectens*), les mollusques compétiteurs non transmetteurs (*Biomphalaria straminea* vs *B. glabrata*) et/ou les échinostomes qui entreraient en compétition avec les schistosomes en réduisant leur émission par les mollusques hôtes spécifiques.

c) Vaccination

Le développement d'une immunité acquise naturellement par l'hôte définitif lors de l'infestation par les schistosomes, rend possible la mise au point d'un vaccin. Le but d'un tel vaccin n'est pas d'empêcher l'infestation de l'hôte définitif ou la transmission du parasite, mais d'empêcher la formation de granulome bilharzien, donc le développement de la maladie. On compte aujourd'hui une vingtaine de candidats vaccinaux, mais la Sm28 (ou glutathion-S-transférase, GST, 28KD ou

Bilhvax) dérivée de *S. mansoni* et *S. haematobium* et *S. japonicum* qui avait suscité beaucoup d'espoirs est aujourd'hui à l'abandon à cause de ses résultats peu performants en phase III chez l'homme [26])

2.6.3. Méthodes de dépistage de masse

Les techniques utilisées pour les enquêtes de grande envergure (plusieurs centaines à milliers d'habitants) doivent avoir un mode d'emploi simple, une lecture des résultats faciles et être peu coûteuses.

2.6.3.1. Enquêtes par questionnaire

Les questionnaires ont depuis longtemps fait la preuve de leur bonne efficacité dans la recherche des principaux foyers de bilharziose urinaire. En effet, les réponses à de simples questions comme {(avez-vous eu la bilharziose urinaire ? » ou {(avez-vous eu du sang dans les urines ? », permettent d'identifier les zones de forte endémie de la maladie. Ces questionnaires peuvent être proposés par des instituteurs à de très jeunes élèves. La sensibilité, spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives sont toutes supérieures à 80 % dans les zones de forte endémie [27]. L'approche par questionnaire est donc la première étape pour identifier les communautés les plus infestées.

2.6.3.2. Détection de l'hématurie et de la protéinurie par des bandelettes réactives

L'utilisation de bandelettes réactives pour détecter l'hématurie et la protéinurie permet également de prédire les foyers atteints de bilharziose urinaire. En plus, l'intensité des anomalies (mesurée en +, ++, +++) donne un reflet de la gravité de la maladie sur les individus. La spécificité des bandelettes est bonne (autour de 95 %), la sensibilité est plus moyenne autour de 70 % [27] ; ces résultats sont moins bons si la population est faiblement infestée [28].

L'hématurie reste un bon indicateur de l'infection bilharzienne.

2.7. Schistosomose au mali

2.7.1. Stratégie de lutte

Bien que connue au Mali depuis la période coloniale, les schistosomoses ne deviennent une préoccupation majeure pour les autorités maliennes qu'à la suite de la construction des barrages de Markala en 1932 qui a entraîné la recrudescence de la maladie à l'Office du Niger et avec la flambée de l'affection dans les années 1970, consécutive à la construction des retenus d'eau au

plateau Dogon (Bandiagara) [29].

En 1982, le Programme National de lutte contre les schistosomiasis a été mis en place avec pour stratégie principale le traitement masse au praziquantel, administré dans les villages situés dans l'Office du Niger et à Bandiagara [30].

L'irrégularité de la fréquence du traitement de masse, la fréquence élevée de la réinfestation et la non-implication des populations dans le traitement, ont remis en cause les résultats de cette stratégie. De la création du programme national de lutte contre les schistosomiasis et les géohelminthiases (PNLSH) en 1982 à ce jour, deux évaluations nationales ont été effectuées (1984-1989 et 2004-2006). Celles-ci ont confirmé l'endémicité de la schistosomiose sur l'étendue du territoire. Toutefois, depuis 2005, une nouvelle stratégie dénommée « Initiative de Contrôle de la schistosomes » est conduite par le programme grâce au soutien financier de la fondation Bill Gates & Melinda [31]. Cette stratégie consiste en une administration de masse du praziquantel et de l'albendazole aux enfants d'âge scolaire et aux adultes à risque dans toutes les régions endémiques. La stratégie se poursuit dans le cadre de l'effort intégré depuis 2007 avec le financement de l'USAID/RTI/HKI, l'OMVS et Sightsavers.

Selon le Plan Stratégique National pour la Schistosomiose et à l'image des directives existantes de l'OMS, la stratégie actuelle du Mali repose également sur le contrôle de la morbidité à l'horizon 2020. Depuis 2007 le PNLSH est intégré dans un programme plus vaste de lutte contre les Maladies Tropicales Négligées (MTN) qui regroupe le trachome, l'onchocercose, la filariose lymphatique, la dracunculose et la schistosomiose et les géohelminthiases [32].

Près de dix (10) années d'efforts intégrés de contrôle des MTN ont permis de réduire de façon significative la morbidité de la schistosomiose dans certaines zones, même si la réinfestation des populations et l'irrégularité des campagnes de traitements remettent en cause les résultats encourageants engrangés par le programme dans d'autres localités (Office du Niger, Bassin du fleuve Sénégal par exemple). La revue des résultats des enquêtes conduites en 2014 et en 2015 au niveau des sites sentinelles dans 28 districts sanitaires a permis de mesurer l'impact des interventions. Elle a en outre permis de réadapter la catégorisation des districts pour la DMM en

accord avec les directives de l'OMS [33].

2.8. Hybridation

Elle correspond à la rencontre et au croisement entre deux entités génétiques distinctes définies précédemment comme des espèces différentes, c'est-à-dire normalement isolées sur le plan de la reproduction. La reproduction sexuée entre individus d'espèces différentes conduit à la combinaison de matériel génétique issu de pools de gènes précédemment isolés au sein d'un même organisme. La reproduction entre hybrides, ou entre parents et hybrides conduit au phénomène d'introgession (génomique ou génétique). Cela correspond au transfert de matériel génétique du génome d'une espèce donneuse dans le génome d'une espèce receveuse via des processus successifs de rétrocroisements. L'échange de matériel génétique peut correspondre à un gène, un locus contenant plusieurs gènes ou encore au chromosome entier. Les descendants seront constitués d'un mélange plus ou moins complexe de gènes issus de ces espèces pouvant à terme mener progressivement (si le croisement est dirigé et les génomes perméables) à une invasion généralisée d'un génome par un autre [34].

2.8.1. Hybridation au sein des parasites humains

Nous avons présenté dans le tableau 1, la répartition de quelques pathogènes hybrides naturels. Il apparaît que l'hybridation concerne à la fois les protozoaires que les métazoaires.

Tableau 1 : Recensement de quelques hybrides naturels découverts chez des parasites humains. [35,36]

| | Embranchement | Classe | Genre |
|---------------------|-----------------------|----------------------|---|
| Helminthes | Plathelminthes | Trématodes | <i>Schistosoma ; Fasciola ; Paragonimus ; Diplostomum</i> |
| | | Cestodes | <i>Taenia ; Echinococcus</i> |
| | | Monogènes | <i>Gyrodactylus</i> |
| | Nématodes | Secernentea | <i>Ascaris ; Contraecaecum ; Parascaris ; Pseudoterranova ; Trichinella ; Paramacrostrongylus</i> |
| Protozoaires | Apicomplexa | Aconoidasida | <i>Plasmodium</i> |
| | | Conoidasida | <i>Toxoplasma</i> |
| | Euglenozoa | Kinetoplastea | <i>Leishmania ; Trypanosoma</i> |

Sur le plan épidémiologique, de nombreux hybrides naturels ont cependant été observés entre différentes espèces de schistosome et leur fréquence chez l'Homme ne cesse d'augmenter (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Quelques hybrides naturels détectés au sein des schistosomes

| Espèce 1 | Espèce 2 | Pays | Auteurs |
|-----------------------|------------------------|--|---|
| <i>S. haematobium</i> | <i>S. mattheei</i> | Afrique du Sud | Pitchford, 1961 |
| <i>S. haematobium</i> | <i>S. intercalatum</i> | Cameroun, Gabon | Southgate, 1976 Burchard et Kern, 1985 |
| <i>S. bovis</i> | <i>S. curassoni</i> | Sénégal, Mali | Rollinson, 1990 Webster et al, 2013 |
| <i>S. haematobium</i> | <i>S. bovis</i> | Sénégal, Mali, Bénin, Niger, Cote d’ivoire | Brémond et al, 1993 ; Huyse et al, 2009 Webster et al, 2013 ; Moné et al, 2015 ; Angora et al,2022 ; Agniwo et al, 2023 |
| <i>S. mansoni</i> | <i>S. rodhaini</i> | Kenya, Tanzanie | Morgan et al, 2003 ; Steinauer et al, 2008 |
| <i>S. haematobium</i> | <i>S. guineensis</i> | Cameroun, Bénin | Webster et al, 2005 ; Moné et al, 2012 |
| <i>S. haematobium</i> | <i>S. curassoni</i> | Sénégal | Webster et al, 2013 |
| <i>S. haematobium</i> | <i>S. mansoni</i> | Sénégal Cote d’ivoire | Huyse et al 2013 ; Le Govic et al, 2018 |

2.8.2. Conséquences de l'hybridation sur le système hôte/parasite

Selon de nombreux auteurs, la recombinaison ou l’hybridation au sein de pathogènes humains augmente l’infectivité, la virulence, la transmission ou la spécificité d’hôtes chez les champignons, les virus, les bactéries et les helminthes [35,36]. Ces changements phénotypiques importants, ont déjà été clairement montrés pour des croisements de laboratoire entre des espèces de schistosome [36,37]. C’est notamment le cas du croisement entre *Schistosoma mansoni* et *S. rodhaini* qui a conduit à un hybride viable *S. mansoni* x *S. rodhaini* [36].....

2.8.3. Conséquences de l'hybridation sur l'interaction mollusque/parasite

Au niveau des hôtes intermédiaires, les parasites purs sont en général capables d'infecter seulement un nombre restreint de mollusques. L'hybridation permet de rompre cette spécificité d'hôte. Le parasite devient alors capable d'infecter les hôtes naturels des deux parents [14,36,38]. Par exemple il a été montré expérimentalement que tandis que *S. haematobium* infecte seulement *Bulinus truncatus* et *S. intercalatum* uniquement *Bulinus forskalii*, leurs descendants hybrides ont la capacité d'infecter les deux espèces de mollusque [36]. Cette extension du spectre d'hôtes a également été mise en évidence sur le terrain pour des hybrides entre *S. haematobium* et *S. bovis* [14]. Selon ces auteurs, *S. haematobium* qui n'est normalement pas compatible avec la souche sympatrique de *B. truncatus* présente dans cette région du Sénégal, utilise *B. globosus* pour sa transmission [38]. L'hybride entre *S. haematobium* et *S. bovis* quant à lui est capable d'infecter à la fois *B. globosus* et *B. truncatus* [14]. En plus de cet élargissement du spectre d'hôtes intermédiaires, l'hybridation peut conférer une meilleure infectivité au parasite. Ceci a été également montré expérimentalement pour des hybrides entre *S. haematobium* x *S. guineensis* [36] et pour *S. haematobium* x *S. mattheei* [39]. Dans le cas de *S. haematobium* x *S. guineensis*, les miracidia hybrides étaient capables d'infecter 77% de *B. truncatus* contre 32% pour le parasite pur *S. haematobium*. De plus le temps de développement des larves au sein du mollusque était plus court (25 jours) par rapport aux parents purs (35 ou 50 jours pour *S. intercalatum* ou *S. haematobium*, respectivement) [36].

2.8.4. Conséquences de l'hybridation sur l'interaction vertébré-parasite

Les traits d'histoire de vie des schistosomes hybrides sont aussi modifiés en ce qui concerne l'interaction du parasite avec l'hôte vertébré. Les hybrides présentent en général une infectivité plus grande, et un potentiel reproductif plus élevé au sein de l'hôte. Ce gain dans la transmission du parasite a été mis en évidence pour des hybrides F1 issus du croisement entre *S. haematobium* et *S. mattheei* [36], mais aussi pour des hybrides entre *S. haematobium* et *S. intercalatum* [10]. Dans certains cas, des parasites normalement inféodés à l'homme comme *S. haematobium* deviennent capable d'infecter des animaux. Par exemple les hybrides *S. haematobium* x *S. mattheei* sont capables d'infecter expérimentalement des moutons [40] et ont potentiellement été retrouvés sur le terrain chez des bovins [41]. À l'inverse, des schistosomes normalement inféodés aux

animaux (*S. curassoni* x *S. bovis*) sont capables en hybridation avec *S. haematobium* d'infecter naturellement les humains [42]. Ceci met en évidence le potentiel zoonotique et le risque d'animaux réservoirs pour de tels hybrides.

2.8.5. Conséquences de l'hybridation sur la transmission et le contrôle de la maladie

L'ensemble des modifications phénotypiques induites par l'hybridation peut avoir des implications sérieuses en termes de santé humaine et de contrôle de la maladie. Elles peuvent altérer aussi bien le diagnostic parasitologique que le traitement des populations. L'hybridation peut modifier la morphologie des œufs produits par les parasites mais aussi leur lieu d'excrétion menant à une discordance entre la symptomatologie et le diagnostic parasitologique. En effet dans le cas de l'hybride entre *S. haematobium* et *S. bovis* des œufs ont été identifiés à la fois dans les fèces et l'urine des patients [14]. Quoiqu'il en soit dans le cas de la schistosomose, l'excrétion des œufs de parasites hybrides au niveau des fèces et/ou de l'urine doit être désormais prise en compte dans les pays endémiques afin d'améliorer le diagnostic qui se focalise habituellement uniquement sur une des voies d'élimination, selle ou urine pour respectivement *S. mansoni* ou *S. haematobium*.

Concernant le traitement de la maladie, on connaît mal encore l'effet de l'utilisation du praziquantel sur les parasites hybrides. En revanche, une étude menée sur des enfants en Afrique du sud a montré que la faible efficacité du traitement à l'oxamniquine contre *S. mattheei* chez le bétail était potentiellement due à l'hybridation entre *S. mattheei* et *S. haematobium* [43]. Certains auteurs soutiennent même que l'expansion des hybrides en Afrique soit due à une partielle baisse de la sensibilité au praziquantel, seul traitement utilisé en chimiothérapie de masse [10,14]. Des tests futurs se focalisant sur la réponse des hybrides au traitement sont donc nécessaires. D'un point de vue épidémiologique, les hybrides pourraient aussi avoir la capacité de s'emparer de l'aire de distribution géographique des espèces pures par extinction génétique comme cela a déjà été observé à Loum (Cameroun) où *S. haematobium* et les hybrides entre *S. haematobium* x *S. intercalatum* ont complètement remplacé l'espèce initialement présente (*S. intercalatum*) en moins de 30 ans [41].

2.9. Génétique des parasites

L'utilisation d'applications impliquant des SNP (Single Nucleotide polymorphism) s'est fortement développée depuis le début des années 2000, le nombre de techniques associées se développant rapidement dans le domaine de la recherche moléculaire. Les SNP constituent une source majeure de variation interindividuelle génétique et phénotypique au sein d'une espèce.

Les gènes les plus utilisés pour l'identification des espèces de schistosomes sont le gène de l'ADN mitochondrial Cox 1 (sous unité 1 du cytochrome c oxydase) qui est transmis uniquement par la mère et les gènes nucléaires de l'ADN ribosomal ITS 1 ou 2 (sous unité 1 ou sous unité 2 de l'espaceur interne transcrit) et 18s partiel qui sont transmis par les deux parents [24].

METHODOLOGIE

3. METHODOLOGIE

3.1. Cadre d'étude

Les sites d'étude retenus étaient représentés par deux villages d'endémie bilharzienne à *Schistosoma haematobium* de la région de Kayes [16,17] et reconnus aussi comme zones d'élevage de bovins et d'ovins par excellence [18] : Diakalèl (district de Kayes à l'est) ; Fangouné Bamanan (district de Diéma à l'est) séparés de 300 km (**Figure 9**). La population de la région de Kayes est estimée à plus de 2 millions d'habitants avec 50,7% de femmes et une densité de 51 habitants au kilomètre carré. Les villages ont été choisis en fonction de leur proximité avec des points d'eau (fleuve Sénégal pour Diakalèl ou mares pour Fangouné Bamanan). Ces points d'eau, considérés comme des gîtes potentiels de mollusques attirent à la fois les populations humaines et de nombreux troupeaux de bovins et d'ovins qui y viennent s'abreuvoir. A l'image de la région toute entière, la zone d'étude est caractérisée par un climat nord-soudanien (District de Kayes) au sud et un climat sahélien au nord (District de Diéma) avec deux saisons principales : la saison des pluies (mai-juin à octobre) marquée par des précipitations annuelles moyennes pouvant atteindre 1000 mm au sud et 600 à 800 mm au nord, et la saison sèche qui s'étend de novembre à avril-mai [18]. Les points d'eau créés alimentés par les eaux de pluie (étangs et rivière) sont d'excellents gisements de mollusques. L'agriculture et l'élevage sont les deux principales activités économiques de la population [18]. Le climat soudano-sahélien de la région est en effet favorable à la culture des céréales sèches (mil, sorgho, maïs) et de l'arachide, et surtout à l'élevage extensif où cohabitent de nombreux troupeaux de bovins, ovins et caprins. La pratique de ces deux activités autour des mêmes points d'eau crée des conditions favorables au mélange de gènes entre les schistosomes animaux et humains.

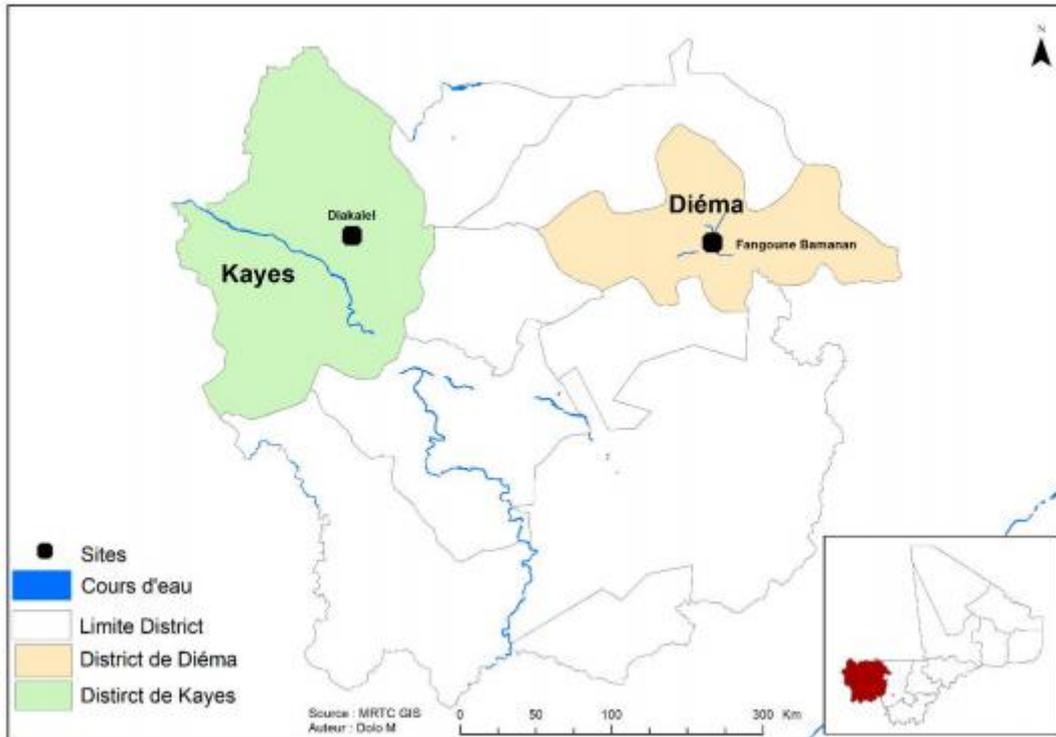


Figure 11 : Localisation des deux sites d'étude sur la carte de la région de Kayes (Mali, Afrique de l'Ouest). [44]

3.2. Type et Période d'étude

Notre étude était de type transversal, descriptive à passage unique qui a été réalisée en novembre 2021.

3.3. Techniques d'étude

3.3.1. Taille minimum de l'échantillon et échantillonnage

La taille minimum de l'échantillon a été calculée à partir de la prévalence antérieure de *S. haematobium* observée dans la région en utilisant la formule de Schwartz [45].

$$N = Z^2 \times p(1-p) \div m^2 \text{ avec}$$

N : taille de l'échantillon ; m : précision (5%) ; Z : écart-type (1,96) p : prévalence la plus élevée retrouvée dans la région (p=56,5%)

Les tailles obtenues ont été majorées de 10% pour compenser les perdus de vue.

$$N = 520$$

Les élèves ont été sélectionnés dans les écoles sur la base d'un échantillonnage aléatoire simple à partir de la liste des classes. Les noms contenus dans une enveloppe ont été tirés au sort jusqu'à l'obtention de la taille requise. Une fois que l'assentiment des enfants et le consentement des parents ont été obtenus, chaque enfant a reçu un pot stérile numéroté pour la collecte des urines.

3.3.2. Critères d'inclusion

- Élèves volontaires âgés de 6 à 14 ans;
- Élèves fréquentant l'une des écoles fondamentales de Diakalèl ou de Fangouné Bamanan;
- Élèves résidant dans la zone d'étude depuis au moins 6 mois.

3.3.3. Critères de non-inclusion

- Elèves souffrant d'autres pathologies diagnostiquées pendant l'étude ;
- Filles en menstruation;
- Élèves dont les parents étaient réticents pour la participation de leurs enfants à l'étude;
- Élèves non consentants ou n'ayant pas fourni d'échantillons d'urine.

3.3.4. Examen parasitologique des urines

Des échantillons d'urine ont été collectés auprès de 506 enfants âgés de 6 à 14 ans. Les échantillons d'urine ont été recueillis dans des bocaux stériles entre 10 heures et 14 heures.

Chaque enfant a reçu un numéro d'identification basé sur les deux premières lettres du nom du village. La technique de filtration sur papier Whatman a été utilisée pour tester l'urine à la recherche d'œufs à éperon terminal. Une fois l'urine homogénéisée dans le bocal, 10 ml ont été prélevés à l'aide d'une seringue et filtrés à travers un papier filtre Whatman numéroté (CAT n° 1001-025, 25 mm) préalablement placé dans un porte-filtre. Le filtre a ensuite été coloré avec de la ninhydrine à 3%, séché et réhumidifié avec de l'eau du robinet avant d'être lu au microscope avec un objectif X4 ou X10 pour les œufs de *S. haematobium*.

Après la lecture de tous les filtres, une partie des échantillons d'urine des 63 enfants fortement infectés (≥ 50 œufs /10ml d'urine) a été utilisée pour la capture des miracidia sur des cartes FTA après l'éclosion des œufs.

Selon l'OMS en 1985 [46] trois classes d'intensité peuvent être définies pour exprimer la charge d'excrétion ovulaire de *S. haematobium* :

| | | |
|--------------------------|-------|---------------|
| 0 œuf/10 ml d'urine | ----- | Charge nulle |
| 1-49 œufs/10 ml d'urine | ----- | Charge faible |
| ≥ 50 œufs /10 ml d'urine | ----- | Charge forte |

3.3.5. Contrôle de qualité

Un contrôle de qualité interne des données a été entreprise à la fin de la lecture des filtres sur le terrain. Cet examen avait pour but de dépister les données manquantes et/ou aberrantes. La vérification des données était faite par un contrôleur interne qualifié. Pour le contrôle de qualité externe des résultats de l'examen des urines, un filtre sur dix a été relu par un parasitologue expérimenté étranger au laboratoire basé dans le laboratoire de Perpignan en France.

3.4. Variables sociodémographiques

- ✓ Prénom (s) et nom
- ✓ Age
- ✓ Sexe
- ✓ Ecole

3.5. Variables parasitologiques

- ✓ Prévalence de l'infestation due à *Schistosoma haematobium*
- ✓ Intensité de l'infestation due à *S. haematobium*

3.6. Éclosion des œufs et capture des miracidia sur carte FTA

A partir des échantillons d'urine sélectionnés chez les enfants fortement infestés, les œufs ont été récupérés après tamisage dans de l'eau fraîche (solution hypotonique) pendant 10-20 minutes afin de permettre l'éclosion des œufs. Les miracidia issus de l'éclosion ont été collectés individuellement à l'aide d'une micropipette P10 réglée sur un volume de 3 µL, puis capturés sur une carte FTA (papier buvard). Un total de 30 à 35 miracidia ont été capturés par enfant et déposés sur des cartes FTA et conservés à la température ambiante dans un sac ziplock à l'abri de l'humidité jusqu'à leur utilisation pour l'analyse moléculaire.

3.7. Analyse moléculaire

3.7.1. Extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN des miracidia a été faite par la méthode Chelex. Des disques de 3 mm ont été découpés et retirés dans des tubes Eppendorf (1,5 mL) à l'aide d'un Craft Punch provenant des cartes classiques adaptées de FTA[®] où le miracidium a été capturé. Une étape initiale de lavage avec 100 µL d'eau Milli-Q a été réalisée en incubant pendant 10 min à température ambiante puis l'eau a été retirée et remplacée par 60 µL de solution de résine de qualité biologie moléculaire Chelex[®] 100 à 5 % (Bio-Rad Laboratoires, Hercules, CA, USA). Les échantillons ont ensuite été chauffés à 65 °C pendant 30min à une vitesse de centrifugation de 300 rpm, suivis d'une seconde phase de chauffage à 99 °C pendant 10 min sans centrifugation. L'ADN a finalement été recueilli par centrifugation à 14 000 rpm pendant 2 min, et 40 µL du surnageant (ADN) de chaque échantillon ont été conservés à -20 °C pour une analyse moléculaire ultérieure.

3.7.2. Diagnostic rapide par réaction en chaîne par polymérase multiplex (RD-PCR)

Une PCR multiplex de diagnostic rapide a été utilisée pour cibler le gène de l'ADNmt Cox1. Nous avons utilisé la technique de Webster et *al.*, [47] optimisée par Van den Broeck et *al.*, [48] et Angora et *al.*, [49]. Les amorces étaient une amorce inverse universelle et trois amorces directes spécifiques à l'espèce *S. haematobium* (120 pb), *S. bovis* (260 pb) et *S. mansoni* (215 pb). Pour le gène Cox1 (~1200 pb), les séquences de référence pour Sh étaient (JQ397330.1 du Sénégal et AY157209.1 du Mali) puis Sb (AJ519521.1 du Sénégal et MT159594.1 du Bénin). Les gènes ITS2 (~630) et 18S (~330) ont été alignés et comparés différemment. Chaque amplification PCR partielle de l'ADNmt COI a été réalisée dans un volume total de 10 µL, contenant 2 µL de matrice d'ADN, 2 µL de tampon GoTaq[®] Flexy (Promega ; Madison, Wisconsin, USA), 0,6 µL de Mg Cl 25 mM₂, 1 µL de mélange d'amorces 10× (4 µL d'amorce inverse universelle 100 µM, 4 µL de chaque amorce directe 100 µM et 84 µl d'eau milli-Q), 0,2 µL de solutions de dNTP à 10 mM chacune, 0,2 µL de Taq polymérase GoTaq[®] G2 Hot Start (Promega) et 4 µL d'eau milli-Q. Chaque cycle comprenait une étape de dénaturation de l'ADN à 95 °C pendant 10 s, suivie d'une phase d'hybridation avec les amorces à 52 °C pendant 30 s, et d'une étape d'élongation à 72 °C pendant 10 s. Le programme se terminait par une extension finale à 72 °C pendant 2 min. Les produits PCR ont été examinés sur des gels d'agarose à 2,5 % à 135 V pendant 40 min en utilisant le marqueur de taille d'ADN de 100

pb (Promega) pour l'estimation de la taille.

3.7.3. PCR du Cox1 ADNmt

Une amplification partielle de l'ADNmt Cox1 a été réalisée par PCR en utilisant l'amorce directe Cox1_schist F (5'- TCTTTRGATCATAA GCG-3'), et l'amorce inverse Cox1_schist-R (5'-TAAT GCATMGGAAAAACA-3'). Les conditions de PCR utilisées étaient similaires à celles décrites dans Savassi et *al.*, [50].

3.7.4. ARMS PC

Le profil nucléaire des parasites a été diagnostiqué en utilisant l'ARMS_PCR. Cette PCR multiplex de diagnostic rapide a été utilisée pour cibler les gènes ITS/18S de l'ADN nucléaire [51]

3.8. Analyses statistiques

Les données ont été enregistrées sur Excel puis analysées par les logiciels **SPSS** et **R**.

Nous avons utilisé le test du carré (χ^2) ou au besoin le test exact de Fisher pour comparer les variables catégorielles. Les valeurs de probabilité (p) inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

3.9. Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité d'éthique institutionnel de la Faculté de médecine et d'odontologie de Bamako sous le numéro de référence N° 2018/71/CE/FMPOS. Les autorités scolaires, les enseignants, les parents/tuteurs et les enfants ont été informés des objectifs, des procédures et des risques et bénéfices potentiels de l'étude. Le consentement éclairé écrit a été obtenu des parents ou des tuteurs légaux des enfants, tandis que les enfants ont donné leur assentiment oral. Aux termes de l'étude, un traitement au praziquantel (40 mg/kg) a été administré aux enfants excréant des œufs de *Schistosoma haematobium*. À des fins de protection des données, un numéro d'identification a été attribué à chaque participant.

RESULTATS

4. RESULTATS

4.1. Données sociodémographiques

Nous avons présenté sur la figure 10 la répartition de la population d'étude en fonction du sexe. Il en ressort que les garçons étaient majoritaires.

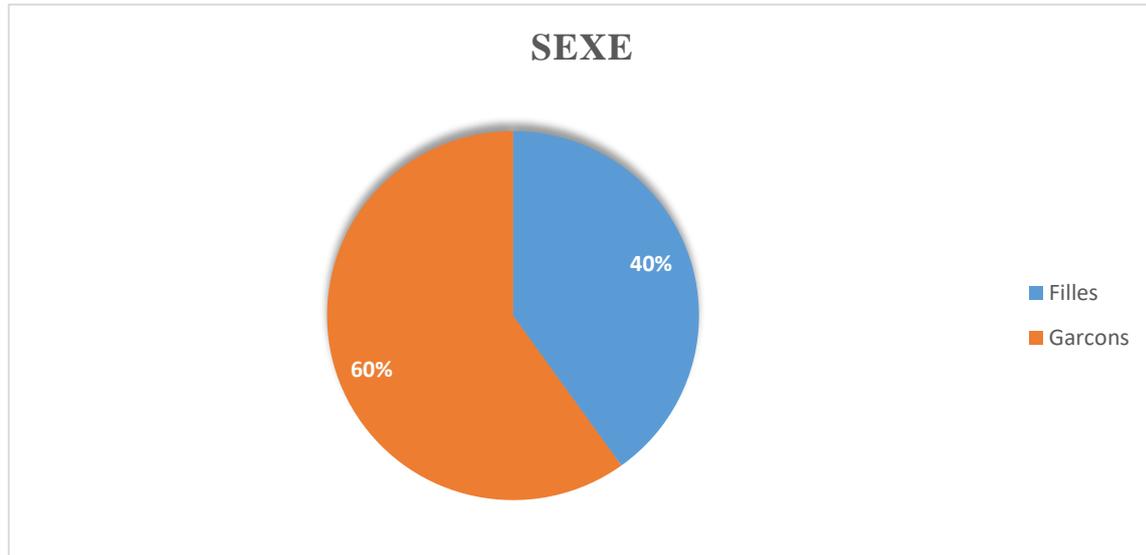


Figure 12 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe sur les deux sites d'étude, novembre 2021.

Il résulte de l'observation de la figure 11 que les élèves âgés de 12-14 ans étaient légèrement plus fréquents.

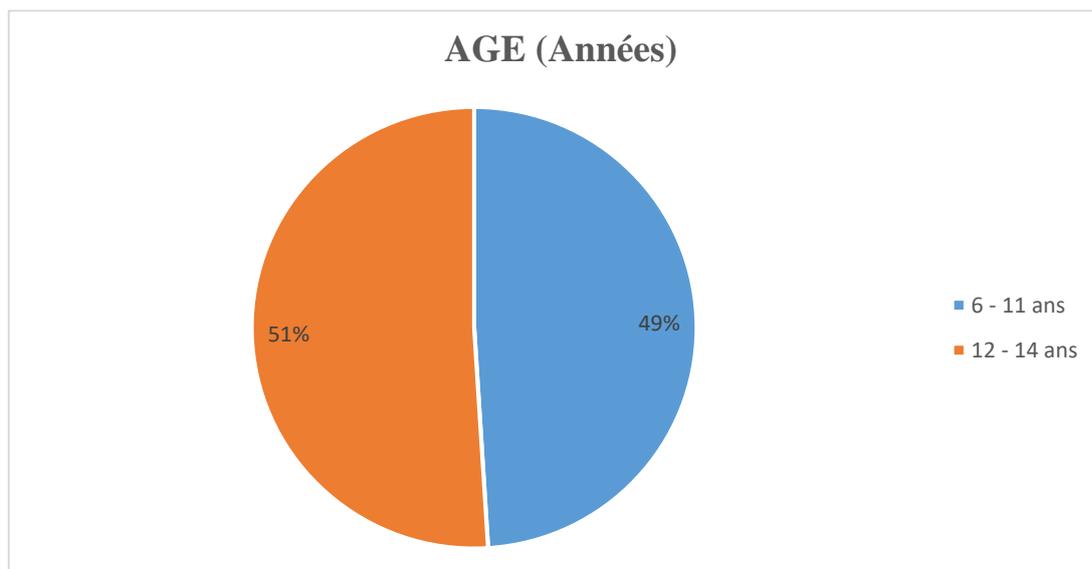


Figure 13 : Répartition de la population d'étude dans les deux sites d'étude en fonction de l'âge, novembre 2021.

4.2. Données épidémiologiques

4.2.1. Prévalence et intensité de la Schistosomose urogénitale

Tableau 3 : Prévalence et Intensité de la schistosomose urogénitale en fonction des villages de Diakalèl et Fangouné, Novembre 2021.

| Villages | Effectif | Positifs | Prévalence (%) | <i>p</i> | Intensité nulle (%) | Intensité faible (%) | Intensité forte (%) | <i>p</i> |
|-------------------------|----------|----------|----------------|----------|---------------------|----------------------|---------------------|----------|
| | | | | <0.0001 | | | | <0.0001 |
| Diakalèl | 235 | 184 | 78,1 | | 51 (21,7) | 139 (59,1) | 45 (19,1) | |
| Fangouné Bamanan | 271 | 147 | 52,8 | | 124 (45,7) | 129 (47,6) | 18 (6,7) | |
| Total | 506 | 331 | 65,4 | | 175 (34,6) | 268 (52,9) | 63 (12,5) | |

La prévalence globale de la schistosomose urogénitale était de 65,4% (331/506) (Tableau 3). Sa répartition en fonction des villages montre que les élèves de Diakalèl étaient plus touchés que de Fangouné Bamanan ($p=0,0001$). Il en était de même de l'intensité des forts excréteurs qui qui était plus faible.

Tableau 4 : Prévalence et Intensité de *Schistosoma* urogénitale en fonction du sexe à Diakalèl et Fangouné Bamanan, novembre 2021

| Sexe | Effectif | Positifs | Prévalence (%) | <i>p</i> | Intensité nulle (%) | Intensité faible (%) | Intensité forte (%) | <i>p</i> |
|-----------------|----------|----------|----------------|----------|---------------------|----------------------|---------------------|----------|
| | | | | 0,214 | | | | 0,29 |
| Féminin | 203 | 140 | 69,0 | | 63 (31,0) | 107 (52,7) | 33 (16,3) | |
| Masculin | 303 | 191 | 63,0 | | 112 (37,0) | 161 (53,1) | 30 (9,9) | |
| Total | 506 | 331 | 65,4 | | 175 (34,6) | 268 (52,9) | 63 (12,5) | |

La répartition de la schistosomose urogénitale en fonction du sexe montre que les prévalences aussi bien que les intensités de l'infestation étaient comparables entre les filles et les garçons (Tableau 4) ($p>0,05$).

Tableau 5: Prévalence de *Schistosoma haematobium* en fonction de la tranche d'âge à Diakalèl et Fangouné Bamanan, novembre 2021.

| Tranche d'âge | Effectif | Positifs | Prévalence (%) | <i>p</i> | Intensité nulle (%) | Intensité faible (%) | Intensité forte | |
|---------------|----------|----------|----------------|-------------|---------------------|----------------------|-----------------|-------------|
| | | | | | | | (%) | <i>p</i> |
| | | | | <i>0,18</i> | | | | <i>0,23</i> |
| [6-11[| 248 | 158 | 63,7 | | 90 (36,3) | 124 (50,0) | 34 (13,7) | |
| [12-14[| 258 | 173 | 67,0 | | 85 (32,9) | 144 (55,8) | 29 (11,3) | |
| Total | 506 | 331 | 65,4 | | 175 (34,6) | 268 (52,9) | 63 (12,5) | |

Il ressort de l'analyse de nos données (Tableau 5) que les prévalences et les intensités étaient aussi comparables quelle que soit la classe d'âge ($p > 0,05$).

4.3. Analyse moléculaire/ Détermination du profil génétique des parasites

Tableau 6 : Profils génétiques des *miracidia* identifiés par diagnostic rapide (RD_PCR) pour Cox1 et ARMS_PCR pour IT2/18S.

| | Haplotype Cox1 | | | <i>p</i> | Génotype ITS/18S | | | <i>p</i> |
|-----------------|----------------|---------------------|------------------|-------------------|------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| | Total | <i>Sb/Sc</i> | <i>Sh</i> | | Total | <i>ShxSh</i> | <i>ShxSc</i> | |
| | | | | <i><0,0001</i> | | | | <i>0,14</i> |
| Village | Total | <i>Sb/Sc</i> | <i>Sh</i> | | Total | <i>ShxSh</i> | <i>ShxSc</i> | |
| Diakalèl | 475 (56,5) | 333 (70,0) | 142 (30,0) | | 526 (56,9) | 508 (96,6) | 18 (3,4) | |
| Fangouné | 365 (43,5) | 20 (5,5) | 345 (94,5) | | 399 (43,1) | 377 (94,5) | 22 (5,5) | |
| Bamanan | | | | | | | | |
| Total | 840 (100) | 353 (42,0) | 487 (58,0) | | 925 (100) | 885 (95,7) | 40 (4,3) | |

Les profils génétiques des parasites collectés, on note que la répartition du gène mitochondrial *cox1* variait significativement d'un village à un autre ($p < 0,0001$), la majorité des parasites (70%)

présentant un profil (*Sb/Sc*) *S. bovis/S curassoni*_Cox1 à Diakalèl tandis qu'à Fangouné Bamanan le profil *S. haematobium*_Cox1(*Sh*) prévalait (94,5%). Concernant les gènes nucléaires ITS/18S, le profil *S. haematobium* x *S. haematobium* (*ShxSh*) étaient majoritairement représenté dans les deux villages (Fréquence > 94%) sans différence significative.

Tableau 7 : Répartition des profils génétiques des parasites sexe à Diakalèl et Fangouné Bamanan, novembre 2021.

| Village | Total | <i>Sc/Sb_ShxSc</i> (%) | <i>Sc/Sb_ShxSh</i> (%) | <i>Sh_ShxSc</i> (%) | <i>Sh_Sh x Sh</i> (%) | Total Hybrides (%) | <i>p</i> |
|-----------------------------|-------|---------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| Diakalèl | 447 | 16 (3.6) | 304 (68.0) | 2 (0.4) | 125 (28.0) | 322 (72.0) | <0,0001 |
| Fangouné Bamanan | 342 | 2 (0.6) | 16 (4.7) | 20 (5.8) | 304 (88.9) | 38 (11.1) | |
| Total | 789 | 18 (2.3) | 320 (40.9) | 22 (2.8) | 429 (54.4) | 360 (45.6) | |

Quatre différents profils ont été identifiés dont trois hybrides. Aucune espèce pure de *S. bovis* ou de *S. curassoni* n'a été retrouvé chez les enfants examinés. Le profil hybride *S. bovis/ S. curassoni_cox1* x *S. haematobium*_ITS 2/ *S. haematobium* _18S (*Sc/Sb_ShxSh*) était le profil le plus retrouvé à Diakalèl (68%) tandis qu'à Fangouné Bamanan le profil pur *S. haematobium_cox1* x *S. haematobium*_ITS 2/ *S. haematobium* _18S (*Sh_ShxSh*) prévalait (54,4%). La plus forte prévalence de populations d'hybride a été retrouvée à Diakalèl (72%) caractérisant une différence significative ($p < 0,00001$).

***COMMENTAIRES
ET
DISCUSSIONS***

5. DISCUSSION

Aux termes de notre étude réalisée dans une zone d'endémie bilharzienne nous retenons que les filles étaient sous-représentées en raison du taux de scolarisation plus faible chez les filles que chez les garçons comme retrouvé précédemment dans cette région par Traoré et al [52]. La tranche d'âge de 12 à 14 ans était la plus représentée ce qui pourrait s'expliquer par la scolarisation tardive des enfants à l'école en milieu rural. La prévalence globale était de 65,4% dans les deux villages et significativement plus élevée à Diakalèl qu'à Fangouné Bamanan ($p < 0,0001$). Cette différence entre les villages pourrait s'expliquer d'une part par densité élevée de la population à Diakalèl, un quartier périurbain de Kayes et d'autre part par le type de cours d'eau, le fleuve Sénégal et ses affluents qui sont plus fréquentés que la mare à Fangouné Bamanan. Ces résultats concordaient avec ceux trouvés dans des études antérieures [52,53]. La forte prévalence de la schistosomiase observée chez les filles et les enfants de 12 à 14 serait liée à la nature et à l'intensité des activités quotidiennes liées à l'eau (vaisselle, cuisine, lessive, pêche) qui sont plus confiées aux filles et aux enfants plus âgés. En Tanzanie, certains auteurs ont rapporté une prévalence plus élevée chez les garçons (0,8%) et les enfants de 11 à 14 ans (0,8%) [54]. Oluwafemi et al [55] ont rapporté une prévalence plus élevée chez les filles (4,4%). Les fortes intensités (>50 œufs/10ml d'urine) représentaient environ 12,5% (63/506) de la population d'étude. Ce résultat est inférieur à celui précédemment trouvé dans la région [53].

Les 63 enfants fortement positifs échantillonnés ont permis de capturer 789 miracidia dont l'analyse des profils génétiques Cox1 et ITS2/18S a fourni trois types d'hybrides *S. bovis/S. curassoni_cox1* x *S. haematobium_ITS2* x *S. curassoni_18S* (*Sb/ScxShSc*) ; *S. bovis/ S. curassoni_cox1* x *S. haematobium_ITS2* x *S. haematobium_18S* (*Sb/ScxShSh*) et *S. haematobium_cox1* x *S. haematobium_ITS2* x *S. curassoni_18S* (*ShxShSc*) présents sur chaque site tandis que le profil non-hybride *Sh_ShxSh* (54,4%) était majoritairement représenté à Fangouné Bamanan (88,9%). Au Mali, en Gambie et au Sénégal, *S. bovis* et *S. curassoni* ont été signalés chez les animaux avec des preuves d'interaction entre ces deux espèces depuis 1990 [10]. *S. bovis* était le schistosome le plus fréquent (85,1%) dans les abattoirs de la région de Mopti (Mali). En 2016, dix voyageurs belges ayant séjourné au Mali en sont répartis avec une infection hybride *Sh/Sb*, confirmée par séquençage de l'ADN [15]. Pour étayer l'infection des patients, les auteurs se sont appuyés sur une combinaison

des résultats de deux tests PCR spécifiques de l'espèce sur le sérum, les résultats parasitologiques (caractéristiques morphologiques des œufs détectés dans les échantillons de selles et d'urine) pour confirmer l'hybridation entre *S. haematobium* et *S. bovis* par l'ADN. De tels parasites ont été également observés en France (Corse) [56,57]. Par le passé, des cas d'infection par *S. haematobium* et *S. intercalatum* (*Si*) reconnue depuis 2003 comme *S. guineensis* (*Sg*) [58,59] ont été rapportés chez d'autres groupes de voyageurs ayant séjourné au plateau dogon [60]. Dans le nord du Sénégal, un hybride similaire a été mis en évidence [14]. Au Bénin, bien que les données génotypées avec seulement deux gènes (Cox1 ADNmt et ITS ADNr) fournissent peu de puissance pour détecter une hybridation récente, les résultats ont montré que les profils ITS à double ADN recombinant (ADNr) de *S. bovis* et *S. haematobium* n'étaient pas rares dans le village de Kessounou [50].

Ces résultats suggèrent une hybridation récente, car le marqueur ITS ADNr peut conserver les deux copies parentales pendant plusieurs générations avant qu'elles ne soient homogénéisées par une évolution concertée. Bien que nos résultats soient comparables à ceux obtenus au Bénin, ils sont tout de même en contradiction avec les travaux publiés précédemment qui suggéraient que l'hybridation se produit plutôt rarement entre *S. bovis* et *S. haematobium* [61,62]. A l'opposé des résultats obtenus dans le bassin du fleuve Sénégal (SRB), ceux enregistrés au Bénin et au Mali soutiennent que la transmission du parasite (flux de gènes) entre l'homme et l'hôte animal est importante et que les mammifères sont un réservoir potentiel pour la schistosomiase humaine [50]. L'étude s'est déroulée dans la zone sahélienne principalement caractérisée par une faible pluviométrie conduisant à un assèchement précoce des points d'eau de janvier à juin. Une si longue période de sécheresse entraîne une forte pression sur les points d'eau partagés par les hommes et les animaux facilitant ainsi le croisement entre les schistosomes, *S. haematobium* pour l'homme et *S. bovis*/*S. curassoni* pour les bovins. L'existence de tels parasites hybrides, pourrait avoir des implications importantes pour la mise en œuvre des programmes de lutte [42]. Enfin, bien que la présence de *S. bovis* chez les bovins et son hybridation avec *S. haematobium* chez un cluster de voyageurs aient déjà été décrites au Mali, la présence d'haplotypes Cox1 ITS/18S *Sb* dans 42,8% des échantillons de population confirme que l'hybridation introgressive entre *S. bovis* et *S. haematobium* existe à grande échelle chez l'homme au Mali. Contrairement aux études moléculaires menées jusqu'à présent sur l'hybridation entre schistosomes, nous avons utilisé trois

gènes (Cox1, ITS/18S) et deux méthodes (RD-PCR et ARMS-PCR) pour discriminer *S. bovis* de *S. curassoni* qui sont principalement sympatriques chez les bovins, ce qui suggère une plus grande puissance de détection de l'hybridation récente [51].

Nos résultats montrent que *Sb/Sc_ShxSh* était le profil hybride le plus représenté (40,5%) avec 68% à Fangouné Bamanan, contrairement à ceux trouvés en Côte d'Ivoire où *Sb cox1_Sh ITS2* (42,0%) a été identifié comme le plus fréquent [49]. D'autre part, alors qu'Angora et al, 2022 [49] ont identifié 15 miracidia (0,7%) avec le génotype *Sb cox1 x Sb ITS2*, nous n'avons au contraire observé aucun profil d'un tel génotype au cours de notre étude.

La RD_PCR a la capacité de cibler trois espèces (*Sh ; Sm et Sb*) mais ne permet pas de différencier les profils *Sb_cox1* des profils *Sc_Cox1* qui ont la même taille de migration. Il est donc capital de développer des méthodes et outils efficaces pour différencier les mitochondries *S. bovis* de *S. curassoni*, en particulier en Afrique de l'Ouest où les deux espèces sont sympatriques et fréquentes.

CONCLUSION

CONCLUSION

Notre étude avait pour but d'étudier l'existence à grande échelle de l'hybridation entre *Schistosoma haematobium* et *S. bovis/S. curassoni* dans la région de Kayes, zone d'endémie bilharzienne et d'élevage par excellence. Nos résultats confirment l'existence de souches hybrides dans la population générale, synonyme de l'existence de flux de gènes entre schistosomes de l'homme et des animaux. Cette présence d'hybrides souligne également l'importance d'un réservoir animal (bétail) de schistosomes dans la région. De telles observations remettent en question les différentes méthodes de contrôle et d'élimination de la schistosomiase. Il est donc important de réaliser des études supplémentaires sur la génétique des populations de schistosomes pour évaluer d'une part la répartition de ces hybrides à l'échelle nationale et d'autre part la compatibilité entre les différents mollusques hôtes intermédiaires et ces schistosomes hybrides. Les résultats de telles études pourraient permettre de réadapter les différents moyens de lutte, de contrôle et d'élimination de la schistosomiase.

Recommandations

Au terme de notre étude, il nous est apparu nécessaire de formuler quelques recommandations:

Aux autorités maliennes,

- Accroître et faciliter l'accès à l'eau potable dans le pays surtout dans les villages riverains en vue de minimiser la rencontre des parasites.

Au PNLSH,

- Mettre en place des équipes de contrôle qui vont vérifier le passage effectif des équipes chargées de DMM en vue de s'assurer de la réussite des campagnes de DMM;
- Adapter le nombre de campagnes de DMM en fonction des prévalences et des intensités de chaque zone

Aux chercheurs,

- Approfondir les recherches sur les schistosomes hybrides afin de mieux comprendre le phénomène et toutes les implications qui en découlent, notamment en matière de santé publique et de transmission de ces parasites;
- Mener des investigations sur le bétail potentiel réservoir des schistosomes ;
- Explorer de nouvelles méthodes de lutte contre la schistosomose ou les mollusques hôtes intermédiaires ;

Aux populations,

- Réduire au maximum l'utilisation de l'eau de source au quotidien
- Limiter au maximum la fréquentation des points d'eau aux enfants;

Références

Références

1. OMS, Schistosomiase et géohelminthiases: rapport de situation, 2020
2. Cléments ACA, Bosqué-Oliva E, Sacko M, Landouré A, Dembélé R, Traoré M, et al. Une étude comparative de la distribution spatiale de la schistosomiase au Mali en 1984-1989 et 2004-2006. *PLoS Negl Trop Dis* (2009) 3(5): e431.
3. Steinman P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis and estimates of people at risk. *Lancet Infect. Dis.*, 2006. 6: 411-425.
4. L.G. Visser *et al.* Outbreak of schistosomiasis among travelers returning from Mali, West Africa *Clin Infect Dis*(1995)
5. Rollinson D., & Johnston DA. Schistosomiase : une maladie parasitaire persistante. *Revue scientifique interdisciplinaires*, (1996) 21 (2), 140-154.
6. Julien Kincaid Smith. Modification des traits d'histoire de vie au cours de l'hybridation et analyse des mécanismes moléculaires sous-jacents chez les parasites plathelminthes du genre *Schistosoma*. Parasitologie. Université de Perpignan, 2018.
7. Elsa Léger, Anna Borlase, Cheikh B Fall, Nicolas D Diouf et al., Prevalence and distribution of schistosomiasis in human, livestock, and snail populations in northern Senegal: a One Health epidemiological study of a multi-host system, *The Lancet Planetary Health*, Volume 4, Issue 8, 2020
8. Chloé Saint, Céline Damiani, Jérôme Boissier, Anne Totet, Yohann Le Govic. BioQuiz : Parasitologie « Une histoire d'éperon ». *Revue Francophone des Laboratoires*, Elsevier, 2021, pp.71-73.
9. Webster BL, Diaw OT, Seye MM, Webster JP, Rollinson D. Hybridation introgressive des espèces du groupe *Schistosoma haematobium* au Sénégal : rupture de la barrière d'espèces entre schistosomes ruminants et humains. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7:e2110. 10.1371/journal.pntd.
10. Rollinson D, Southgate VR, Vercruysse J, Moore PJ. Observations sur les interactions naturelles et expérimentales entre *Schistosoma bovis* et *S. curassoni* d'Afrique de l'Ouest. *Acta Trop*. 1990 ; 47

11. Oleaga A, Rey O, Polack B, Grech-Angelini S, Quilichini Y et al. Epidemiological surveillance of schistosomiasis outbreak in Corsica (France): Are animal reservoir hosts & implicated in local transmission? *PLOS Neglected Tropical Diseases*. (2019) 13(6): e0007543.
12. Leger E, Webster J.P. Hybridizations within the Genus *Schistosoma*: Implications for evolution, epidemiology and control. *Parasitology* 2017, 144, 65–80
13. Moné H, Minguez S, Ibikounlé M, Allienne J.F, Massougbojji A, Mouahid G. Natural interactions between *S. haematobium* and *S. guineensis* in the Republic of Benin. *Sci. World J*. 2012, 793420.
14. Huyse T, Webster B.L, Geldof S, Stothard J.R, Diaw O.T, Polman K, Rollinson D. Bidirectional introgressive hybridization between a cattle and human schistosome species. *PLoS Pathog*. 2009, 5, e100057
15. Soentjens P, Cnops L, Huyse T, Yansouni C, De Vos D, Bottieau E & Van Esbroeck M. Diagnostic et prise en charge clinique de l'infection hybride *Schistosoma haematobium*–*Schistosoma bovis* dans un groupe de voyageurs revenant du Mali. *Maladies infectieuses cliniques*, (2016). Ciw 493.
16. Dabo A, Badawi H.M, Bary B & Doumbo O.K. Urinary schistosomiasis among preschool-aged children in Sahelian rural communities in Mali. *Parasites & vectors*, (2011). 4,17.
17. Traore M, Traore H.A, Kardorff R, Diarra A, Landoure A, Vester U & Bradley DJ. (1998). The public health significance of urinary schistosomiasis as a cause of morbidity in two districts in Mali. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 59(3), 407-413.
18. Philibert A, Tourigny C, Coulibaly A, & Fournier P. La saisonnalité des naissances comme réponse à un environnement rural en mutation (région de Kayes, Mali). *Revue des sciences biosociales*, (2013). 45
19. Eltawil KM, Plassmann MAX. Theodor Maximillian Bilharz (1825-1862): the discoverer of schistosomiasis. *International Journal of Parasitology Research*, 2011: 3(1):17–25.
20. Kervran P. Les hôtes intermédiaires des bilharzioses humaines à Bamako (Soudan français). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* (1947). 40, 349-352.
21. OMS. Schistosomiasis and soil transmitted helminthiasis: progress report, 2021–Schistosomiase et géohelminthiasis: rapport de situation, 2021. *Weekly Epidemiological Record=Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 97(48), 621-631.

22. Ferandel A. La bilharziose urinaire dans le monde : Aspects épidémiologiques. (2001).
23. Hamlili Fatima Zohra. Mise au point et utilisation d'outils innovants en entomologie médicale et en malacologie: approche moléculaire et protéique. 2022. Thèse de doctorat. Aix-Marseille.
24. Savassi AES, Mouahid G, Lasica C, Mahaman SDK, Garcia A, Courtin D, Allienne JF, Ibikounlé M, Moné H. Cattle as natural host for *Schistosoma haematobium* (Bilharz, 1852) Weinland, 1858 x *Schistosoma bovis* Sonsino, 1876 interactions, avec de nouvelles émergences de cercaires et des modèles génétiques. *Parasitol Res* (2020) 119(7):2189–2205.
25. Van der Werf M.J., De Vlas S.J., Brooker S. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Tropica*, (2003). 86: 125–139.
26. Aya Al-Naseri, Samar Al-Absi, Rashika El Ridi, Noha Mahana. A comprehensive and critical overview of schistosomiasis vaccine candidates. *J Parasit Dis* (Apr-June 2021) 45(2):557–580
27. N'Goran EK, Utzinger J, Traoré M., Lengeler C & Tanner M. Identification rapide par questionnaire des principaux foyers de bilharziose urinaire au centre de la Côte d'Ivoire, *Med Trop*, 1998, 58, P 253-260
28. Hammad TA, Gabr NS, Talaat MM, Orioby A, Shawky E. & Strickland G.T., Hematuria and proteinuria as predictor of *Schistosoma haematobium* infection, *Am J Med Hyg*, 1997, 57, 3, P 363-367.
29. Brinkmann UK, Korte R, Schmidt-Ehry B. The distribution and spread of schistosomiasis in relation to water resources development in Mali. *Trop Med Parasitol*; 1988c. 39(2):182-5.
30. Brinkmann UK, Werler C, Traoré M et Korte R. Les coûts de la lutte contre la schistosomiase dans un pays sahélien. *Médecine tropicale et parasitologie : Organe officiel de la Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft et de la Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ)*, (1988) 39 (2), 175-181.
31. Brinkmann UK, Werler C, Traoré M, Korte R. The National Schistosomiasis Control Program in Mali, objectives, organization, results. *Trop Med Parasitol*; 1988. (2):157-61.
32. Ministère de la santé du Mali, Plan Directeur De Lutte Contre Les Maladies Tropicales Négligées (M.T.N) 2017-2021

33. WHO. Schistosomiasis and soil transmitted helminth infections. Fifty-fourth world health assembly, resolution WHA54.19. Geneva: WHO. 2001
34. Mallet J. L'hybridation comme invasion du génome. Tendances en écologie et évolution. 1er mai 2005; 20(5):229-37.
35. King KC, Stelkens RB, Webster JP, Smith DF et Brockhurst MA. Hybridation chez les parasites : conséquences pour l'évolution adaptative, la pathogénèse et la santé publique dans un monde en mutation. *Pathogènes PLoS*, (2015) 11 (9), e1005098.
36. Detwiler Jillian T et Criscione Charles D. Un sujet infectieux dans l'évolution réticulée : introgression et hybridation chez les parasites animaux. *Gènes*, 2010, vol. 1, n° 1, p. 102-123.
37. Webster BL et Southgate VR. Compatibilité de *Schistosoma haematobium*, *S. intercalatum* et leurs hybrides avec *Bulinus truncatus* et *B. forskalii*. *Parasitologie*, (2003) 127 (3),
38. Webster B.L. On the interactions of *Schistosoma haematobium*, *S. guineensis* and their hybrids in the laboratory and in the field. London: University College London. 2003.
39. Rollinson D, Kaukas A, Johnston DA, Simpson AJ, Tanaka M. Quelques aperçus moléculaires de l'évolution des schistosomes. *Journal international de parasitologie*. 1 janvier 1997, 27 (1):11-28.
40. Wright CA & Ross GC. Hybrides entre *Schistosoma haematobium* et *S. mattheei* et leur identification par focalisation isoélectrique d'enzymes. *Transactions de la Société royale de médecine tropicale et d'hygiène*, (1980) 74 (3), 326-332.
41. Tchuem Tchuente LA, Southgate VR, Jourdane J, *et al.* Hybridization between the digeneans *Schistosoma haematobium* and *S. mattheei*: viability of hybrids and their development in sheep. *Systematic Parasitology*, 1997, vol. 36, p. 123-131.
42. Léger E, Garba A, Hamidou A *et al.* Schistosomes animaux introgressés *Schistosoma curassoni* et *S. bovis* infectant naturellement l'homme. *Maladies infectieuses émergentes*, 2016, vol. 22, n° 12, p. 2212.
43. Pitchford RJ & Lewis M. Oxamniquine dans le traitement de diverses infections à schistosomes en Afrique du Sud. *Journal médical sud-africain*, (1978). 53 (17), 677-680.
44. Agniwo KP, Bakary S., Diakité A., Dembélé L, Niaré S. D, Guindo H. & Dabo A.. Genetic Profile of Schistosomes from Malian hotspot Areas with Urogenital Schistosomiasis. (2023)

45. Schwartz D. Connaissance ou décision. Attitude explicative-Attitude pragmatique. *Journal de la société française de statistique*, (1994). 135(2), 3-18.
46. Organisation mondiale de la santé. Lutte contre la schistosomiase. Série de rapports techniques. No. 728, 1985. Genève, Suisse, 129p.
47. Webster B L. et al. DNA barcoding of *Schistosoma haematobium* on Zanzibar reveals substantial genetic diversity and two major phylogenetic groups. *Acta Trop.* 128, 206- 217 (2013)
48. Van den Broeck F, Geldof S, Polman K, Volckaert FAM., & Huyse T. Optimal sample storage and extraction protocols for reliable multilocus genotyping of the human parasite *Schistosoma mansoni*. *Infection, Genetics and Evolution*, (2011). 11(6), 1413-1418.
49. Angora E. K. et al. Structure génétique des populations de *Schistosoma haematobium* et des hybrides *Schistosoma haematobium* × *Schistosoma bovis* chez les enfants d'âge scolaire en Côte d'Ivoire, 2022. *Parasite* 29
50. Savassi B. A. E. S. et al. *Mastomys natalensis* (Smith, 1834) as a natural host for *Schistosoma haematobium* (Bilharz, 1852) Weinland, 1858 x *Schistosoma bovis* Sonsino, 1876 introgressive hybrids. *Parasitol. Res.* 120, 1755-1770 (2021)
51. Blin Manon, Sarah Dametto, Privat Agniwo, Bonnie L. Webster, and Etienne Angora. "A Duplex Tetra - Primer ARMS - PCR Assay to Discriminate Three Species of the *Schistosoma bovis* , *S. haematobium* and Their Hybrids." *Parasites & Vectors* 2023. 1–11.
52. Traoré Mamadou, Gillian H. Maude, et David J. Bradley. "*Schistosomiasis Haematobia* au Mali: Prevalence Rate in School-Age Children as Index of Endemicity in the Community". *Médecine tropicale et santé Internationale* 1998. 3(3):214-21.
53. Dabo Abdoulaye, Diallo Mouctar, Agniwo Privat Koba, et al. Efficacité de la stratégie de distribution massive de médicaments pour la lutte contre la schistosomiase au Mali (Afrique de l'Ouest). 2021.
54. Yangaza Y, Mushi V, Zacharia A. Prévalence de la schistosomiase urogénitale et facteurs de risque de transmission chez les enfants du primaire dans une zone urbaine endémique de la municipalité de Kinondoni à Dar es Salaam, en Tanzanie. *Microbes et maladies infectieuses*. 1er février 2022; 3(1):230-40.
55. Oluwafemi FS, Oluwadare T, Fasuba B, Faeji CO, Kukoyi O, Oni IO, Akele EJ, Uzoayia SO. Prévalence de la schistosomiase urinaire chez les écoliers de la communauté Ago Aduloju,

Ado LGA de l'État d'Ekiti, Nigéria. Journal nigérian de parasitologie. 1 mars 2022; 43(1).

56. Boissier J, Grech-Angelini S, Webster BL, Allienne JF, Huyse T, Mas-Coma S, Toulza E, Barré-Cardi H, Rollinson D, Kincaid-Smith J, Oleaga A. Éclosion de schistosomiase urogénitale en Corse (France) : une étude de cas épidémiologique. Les maladies infectieuses du Lancet. 1 août 2016;16(8):971-9.

57. Moné H, Holtfreter MC, Allienne JF, Mintsá-Nguéma R, Ibikounlé M, Boissier J, Berry A, Mitta G, Richter J, Mouahid G. Hybridations introgressives de *Schistosoma haematobium* par *Schistosoma bovis* à l'origine du premier rapport de cas de schistosomiase en Corse (France, Europe). Recherche en parasitologie. 2015 Nov; 114:4127-33.

58. Pagès JR, Durand P, Southgate VR, Tchuem Tchuente LA, Jourdan J 2001. Molecular arguments for splitting *Schistosoma intercalatum*, into two distinct species. Parasitol Res 87: 57

59. Webster BL, Tchuente LT, Jourdan J, Southgate VR. L'interaction de *Schistosoma haematobium* et *S. guineensis* au Cameroun. Journal d'helminthologie. 2005 septembre;79(3):193

60. De Clercq D, Rollinson D, Diarra A, Sacko M, Coulibaly G, Landouré A, Traore M, Southgate VR, Kaukas A, Vercauteren J. Schistosomiase en pays dogon, Mali : identification et prévalence des espèces responsables de l'infection dans la communauté. Transactions de la Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1994 novembre; 88(6):653-6.

61. Boon NA, Mbow M, Paredis L, Moris P, Sy I, Maes T, Webster BL, Sacko M, Volckaert FA, Polman K, Huyse T. Aucune rupture de barrière entre les espèces de schistosomes humains et bovins dans le bassin du fleuve Sénégal en face d'hybridation. Revue internationale de parasitologie. 1er décembre 2019 ;49(13-14):1039-48.

62. Platt RN, McDew-White M, Le Clec'h W, Chevalier FD, Allan F, Emery AM, Garba A, Hamidou AA, Ame SM, Webster JP, Rollinson D. Ancient hybridation and adaptive introgression of an invadysin gene in schistosome parasites . Biologie moléculaire et évolution. 1 octobre 2019; 36(10):2127-42.

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : AKPLOGAN

PRENOMS : Barthel Djidjoho Ahoumènou Ahristode

DATE DE NAISSANCE : 27 Aout 1997

ADRESSE EMAIL : ahrisbarth1997@gmail.com

TITRE DE LA THESE : Etude génétique des schistosomes du groupe *S. haematobium* chez les populations humaines dans la région de Kayes (Mali)

NATIONALITE : BENINOISE

LIEU DE SOUTENANCE : Commune III (Bamako/MALI)

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2022- 2023

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de l'Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako (U.S.T.T-B)

SECTEUR D'INTERET : Biologie/Parasitologie

RESUME :

Introduction : La schistosomose est une maladie tropicale négligée (MTN) chronique causée par des vers plats trématodes du genre *Schistosoma*. Elle est la deuxième endémie parasitaire au monde. Au Mali, l'infestation causée par les schistosomes du groupe *S. haematobium* est endémique partout sur le territoire particulièrement le long des fleuves Niger et Sénégal et autour des mares qui constituent également le lieu d'abreuvement des animaux facilitant le contact entre schistosomes humains et schistosomes animaux.

Objectifs : Étudier la génétique des schistosomes du groupe *Schistosoma haematobium* identifiés chez des écoliers de deux villages, Fangouné Bamanan (District de Diéma) et Diakalèl (District de Kayes).

Matériels et Méthodes : Étude transversale, descriptive à passage unique qui a été réalisée en novembre 2021 sur 506 élèves âgés de 6 à 14 ans.

Résultats : Il y avait 303 garçons et 203 filles (sexe ratio, H/F= 1,49). La prévalence était plus élevée à Diakalèl (78,1%) qu'à Fangouné Bamanan (52,8%) ($p < 0,0001$). Il en était de même pour la répartition des forts excréteurs. Quatre différents profils ont été identifiés dont trois hybrides. Aucune espèce pure de *S. bovis* ou de *S. curassoni* n'a été retrouvé chez les enfants examinés. Le profil hybride *S. bovis*/*S. curassoni_cox1* x *S. haematobium_ITS 2*/*S. haematobium* _18S

(*Sc/Sb_ShxSh*) était le profil le plus retrouvé à Diakalèl (68%) tandis qu'à Fangouné Bamanan le profil pur *S. haematobium_cox1* x *S. haematobium_ITS 2/ S. haematobium _18S* (*Sh_ShxSh*) prévalait (54,4%). La plus forte prévalence de populations d'hybride a été retrouvée à Diakalèl (72%) caractérisant une différence significative ($p < 0,00001$).

Conclusion : Notre étude a révélé la présence de profils hybrides au sein des schistosomes collectés chez les enfants parmi lesquels *Sc/Sb_ShxSh* était le plus représenté témoignant de l'introgession entre schistosomes humains et animaux. Des études approfondies s'avèrent indispensables pour comprendre, contrôler et éradiquer ces espèces hybrides.

Mots clés : Schistosomose, profil génétique, hybridation, Kayes

Abstract

Introduction: Schistosomiasis is a chronic neglected tropical disease (NTD) caused by trematode flatworms of the genus *Schistosoma*. It is the second most endemic parasitic disease in the world. In Mali, infestation caused by schistosomes of the *S. haematobium* group is endemic throughout the territory, particularly along the Niger and Senegal rivers and around ponds, which are also animal watering places, facilitating contact between human and animal schistosomes.

Aims: To study the genetics of schistosomes of the *Schistosoma haematobium* group identified in schoolchildren from two villages, Fangouné Bamanan (Diema District) and Diakalèl (Kayes District).

Materials and methods: Cross-sectional, descriptive, single-pass study carried out in November 2021 on 506 pupils aged 6 to 14 years.

Results: There were 303 boys and 203 girls (sex ratio, M/F= 1,49). Prevalence was higher in Diakalèl (78,1%) than in Fangouné Bamanan (52,8%) ($p < 0,0001$). The same was true for the distribution of heavy excretors. Four different profiles were identified, including three hybrids. No pure species of *S. bovis* or *S. curassoni* was found in any of the children examined. The hybrid profile *S. bovis/ S. curassoni_cox1* x *S. haematobium_ITS 2/ S. haematobium _18S* (*Sc/Sb_ShxSh*) was the most common in Diakalèl (68%), while in Fangouné Bamanan the pure profile *S. haematobium_cox1* x *S. haematobium _18S* (*Sc/Sb_ShxSh*) was the most common (54,4%). The

highest prevalence of hybrid populations was found in Diakalèl (72%), showing a significant difference ($p < 0,0001$).

Conclusion: Our study revealed the presence of hybrid profiles among schistosomes collected from children, with *Sc/Sb_ShxSh* being the most represented, testifying to introgression between human and animal schistosomes. In-depth studies are essential to understand, control and eradicate these hybrid species.

Key words: Schistosomiasis, genetic profile, hybridization, Kayes

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 sa 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.