

SIGLES ET ABREVIATIONS

%		
%	pour cent	1
μ		
μl	microlitre	34
A		
ALT	Alanine aminotransferase	32
As+SMP	Artésunate plus Sulfamethoxyprazine /pyrimethamine	2
ASACOBA	Association de Santé Communautaire Banconi	22
ASAT	aspartate aminotransferase	48
AT+LU	Arthémeter plus Luméfantrine	49
C		
CGMH	Concentration Globulaire Moyenne en Hémoglobine	34
CHU	Centre Hospitalier Univresitaire	1
CRF	Case Report Form (fiche de report de cas)	32
CTA	Combinaison Thérapeutique à base d'Artemisininine	2
D		
DEAP	Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires	49
E		
ELISA	enzym linked Immuno-sorbent assay	11
F		
FDC	Fixed Dose Combination (Combinaison fixe)	2
FMPOS	Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie	34
FRC		

Formulaire de Report des cas	30
<i>Freq</i>	
Fréquence	46

G

<i>g/dL</i>	
gramme par decilitre	31
GB	
Globules Blancs	34
GR	
Globules Rouges	34

H

HAI	
Hemagglutination Indirecte	11
HGT	
Hôpital Gabriel Touré	22
HIV	
Human Immunodeficiency Virus	30
HPG	
Hôpital Point G	22

I

IFI	
Immunofluorescence	11
Ig	
Immunoglobuline	19
IOTA	
Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique	22

J

J-C	
Jésus Christ	4

L

L	
litre	31
LCR	
Liquide Cephalo Rachidien	12

M

Max	
Maximum	40
MCH	
Mean Corpuscular Hemoglobin (teneur globulaire moyenne en hémoglobine)	31
MCV	
Mean Corpuscular Volume (volume globulaire moyenne)	31
MG	
Moyenne Géométrique	33
mg/kg	
milligramme par kilogramme	12

MHCH	Mean Hemoglobin Corpuscular Concentration (concentration globulaire moyenne en hémoglobine)	31
Min	Minimum	40
ml	millilitre	33
MRTC	Malaria Research and Training Center (centre de recherche et de formation sur le paludisme)	33

O

OMS	Organisation Mondiale de la Santé	6
-----	-----------------------------------	---

P

p	valeur de la probabilité	40
pg	picogramme	31
PNLSCH	Programme Nationale de Lutte contre la Schistosomose	6
PZQ	Praziquantel	1

R

RBC	Red Blood Cells (globules rouges)	31
-----	-----------------------------------	----

S

S	Schistosoma	3
SD	standard deviation	40
Sm28GST	Schistosoma mansoni 28-kDa glutathione-S-transferase	19
SP	Sulfadoxine / Pyrimethamine	50

T

TGMH	Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine	34
------	--	----

V

VGM	Volume Globulaire Moyenne	34
-----	---------------------------	----

W

WBC	White Blood Celles (globules blanc)	31
-----	-------------------------------------	----

M

μm
micromètre 7

μ

$\mu\text{M/L}$
micromole par litre 32

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I: intervalles de référence des valeurs hématologiques chez les enfants de 6-14 ans 31

TABLEAU II: intervalles de référence des valeurs de biochimie chez les enfants de 6-14 ans 31

TABLEAU III: distribution de l'échantillon par sexe dans les deux bras de traitement 40

TABLEAU IV: comparaison de la moyenne d'âge dans les bras de traitement à l'inclusion 40

TABLEAU V: comparaison du poids moyen dans les deux bras de traitement à l'inclusion..... 41

TABLEAU VI: comparaison de la taille moyenne dans les deux bras de traitement à l'inclusion... 41

TABLEAU VII: répartition de la charge parasitaire par bras de traitement à l'inclusion..... 42

TABLEAU VIII: répartition de l'hématurie (hemastix test) par bras de traitement à l'inclusion 42

TABLEAU IX: répartition de l'aspect des urines à l'inclusion..... 43

TABLEAU X: répartition du taux de guérison par bras de traitement (basé sur la présence ou l'absence des œufs dans les urines au jour 28). 44

TABLEAU XI: répartition du taux de guérison par bras de traitement (basé sur le test de viabilité au jour 28)..... 44

TABLEAU XII: répartition de la charge parasitaire par bras de traitement au jour 28 45

TABLEAU XIII: répartition de l'hématurie (hemastix test) par bras de traitement au jour 28..... 45

TABLEAU XIV: répartition de l'aspect des urines au jour 28 46

TABLEAU XV: répartition des evenements adverses par bras de traitement..... 47

TABLEAU XVI: répartition des valeurs de laboratoire dans le temps (tolerance biologique)..... 48

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: *BULINUS GLOBOSUS* HOTE INTERMEDIAIRE DE *S. HAEMATOBIIUM* 8

FIGURE 2: OEUF DE BILHARZIES (I) *S. HAEMATOBIIUM* AVEC UN EPERON TERMINAL – II) *S. MANSONI* AVEC EPERON LATERAL – III) ŒUF GLOBULEUX DE *S. JAPONICUM*). 8

FIGURE 3: UN MIRACIDIUM.....9

FIGURE 4: UNE FURCOCERCAIRE 9

FIGURE 5: CYCLE BIOLOGIQUE DES SCHISTOSOMES. (SOURCE : WWW.ARACHOSIA.UNIV-LILLE2.FR) 9

FIGURE 6: LOCALISATION DU SITE D’ETUDE DE DIALAKORODJI (SOURCE GIS DEAP/FMPOS). 24

FIGURE 7: REPARTITION DES PATIENTS ENTRE LES DEUX BRAS DE TRAITEMENT... 39

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	HYPOTHESE DE RECHERCHE	3
III.	OBJECTIFS	3
1.	OBJECTIF GENERAL.....	3
2.	OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	3
IV.	GENERALITES	4
1.	DEFINITION:.....	4
2.	HISTORIQUE:.....	4
3.	REPARTITION GEOGRAPHIQUE :	5
4.	CYCLE BIOLOGIQUE	7
5.	CLINIQUE :	10
6.	DIAGNOSTIC:	10
7.	TRAITEMENT:.....	11
7.1.	TRAITEMENT MEDICAL:.....	11
7.1.1.	MEDICAMENTS SCHISTOSOMICIDES :	11
7.1.2.	RESISTANCE AUX ANTIBILHARZIENS :	13
7.1.3.	CONDUITE DU TRAITEMENT	14
7.1.4.	SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT.....	14
7.2.	TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PORTALE	15

7.2.1.	TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX.....	15
7.2.2.	CHIRURGIE.....	15
7.3.	PROPHYLAXIE.....	16
7.3.1.	PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE	16
7.3.1.1.	PROPHYLAXIE DE L'INFECTION	16
7.3.1.2.	PROPHYLAXIE DE LA MALADIE.....	17
7.3.2.	PROPHYLAXIE COLLECTIVE.....	17
7.3.2.1.	LUTTE CONTRE LE RESERVOIR DE PARASITE	17
7.3.2.2.	LUTTE CONTRE LA TRANSMISSION.....	18
7.3.2.3.	PROTECTION DU SUJET RECEPTIF EN ZONE D'ENDEMIE.....	18
7.3.2.4.	DEMARCHE VACCINALE.....	19
7.3.2.5.	STRATEGIE VACCINALE	19
V.	METHODOLOGIE.....	21
1.	CARACTERISTIQUES DU SITE D'ETUDE.....	21
1.1.	SITUATION GEOGRAPHIQUE.....	21
1.2.	CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	21
1.3.	RELIEF.....	22
1.4.	CLIMAT ET VEGETATION	22
1.5.	HYDROGRAPHIE	22
1.6.	CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA SCHISTOSOMOSE.....	23
2.	PERIODE D'ETUDE	25
3.	TYPE D'ETUDE	25

4.	LES MEDICAMENTS	25
5.	POPULATION D'ETUDE	26
5.1.	CRITERES D'INCLUSION	26
5.2.	CRITERES DE NON-INCLUSION.....	26
5.3.	CRITERES D'ABANDON ET /OU DE RETRAIT	26
6.	TAILLE D'ECHANTILLON	27
7.	PROCEDURES DE L'ETUDE.....	27
7.1.	DEPISTAGE, RECRUTEMENT ET INCLUSION DES MALADES	27
7.2.	TRAITEMENTS	29
7.2.1.	MEDICAMENTS	29
7.2.2.	MEDICAMENTS CONCOMITANTS	29
7.3.	SUIVI DU TRAITEMENT	30
7.4.	EXAMENS DE LABORATOIRE.....	32
7.5.	PLAN DE SUPERVISION	34
8.	GESTION ET ANALYSE DES DONNEES	34
9.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET DEONTOLOGIQUES.....	35
9.1.	PLAN DE SOINS DES MALADIES.....	35
9.2.	CONFIDENTIALITE DES RESULTATS.....	36
9.3.	RISQUES POTENTIELS ET EFFETS INDESIRABLES	36
9.4.	RISQUE ET MINIMISATION DU RISQUE	36
9.5.	RISQUES, BENEFICES ET COMPENSATION	37
VI.	RESULTATS.....	38

1. POPULATION D'ETUDE	38
1.1. REPARTITION DES PATIENTS ENTRE LES BRAS DE TRAITEMENT	38
1.2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE A L'INCLUSION :	40
2. EFFICACITE:.....	44
3. TOLERANCE DES MEDICAMENTS:.....	47
3.1. REPARTITION DES EVENEMENTS ADVERSEES:	47
VII. DISCUSSION ET COMMENTAIRES	49
VIII. CONCLUSION	53
IX. RECOMMANDATIONS.....	54
X. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:.....	55

I. INTRODUCTION

La bilharziose ou schistosomose est une maladie parasitaire liée à l'eau et aux mauvaises conditions d'hygiène des populations¹. Cette parasitose est très répandue dans le monde. Seul le paludisme la précède par ordre d'importance sur le plan socio-économique et santé publique dans les régions tropicales et subtropicales².

Dans le monde environ 200 millions de personnes sont infectées par la bilharziose. Cent vingt millions de personnes présentent des symptômes, parmi lesquelles, 20 millions développent les formes sévères³.

85% des personnes infectées par la bilharziose vivent en Afrique Sud saharienne, ce qui fait que cette maladie parasitaire est la plus importante de cette région après le paludisme⁴.

Au Mali, 9,8 millions de personnes sont exposées au risque d'une infection bilharzienne et 5,88 millions en sont infectées⁵. La mise en œuvre des projets d'irrigation notamment la construction de nombreux ouvrages hydro-électriques et de petites retenues d'eau ont créé des conditions écologiques et environnementales favorables au développement des mollusques hôtes intermédiaires de la maladie. Les lésions bilharziennes représentent la 3ème cause des interventions chirurgicales dans le service d'Urologie du centre Hospitalier universitaire (CHU) du Point-G (7,4%)⁶. La forme uro-génitale sévit sur l'ensemble du territoire, alors que la forme intestinale est plus fréquente dans les zones de rizicultures irriguées. Elle touche surtout les enfants de 7-14 ans, mais aussi les adolescents (15-24 ans) et même les enfants de 3-4 ans⁷.

On assiste de plus en plus à une urbanisation (surtout dans le district de Bamako) de la maladie à cause de l'exode rural des populations originaires des régions d'endémie vers les grandes villes^{8,9}. En rapport avec la localisation et le nombre d'œufs pondus par les femelles, les réactions immunologiques des hôtes contre les œufs et leurs antigènes, une série de symptômes aigus et chroniques peuvent apparaître. Les symptômes et les séquelles causés par les schistosomes sont d'autant plus sévères que la morbidité est élevée, le traitement et le contrôle de la maladie deviennent alors une nécessité. Le Praziquantel (PZQ) utilisé au Mali depuis les années 1970 est le médicament de choix pour traiter toutes les formes de bilharziose. Cependant ce médicament n'est pas efficace contre les stades immatures et les jeunes parasites. De plus le problème de la résistance du parasite et la rapidité de la réinfection nécessitent le développement de nouvelles thérapies efficaces.

La plante médicinale *Artemisia annua* a été utilisée en Chine pendant plus de 2000 ans pour traiter toutes les helminthiases¹⁰.

Pendant les dernières décennies, l'artémisinine le principe actif de la plante et ses dérivés ont été découvertes. Récemment, ils ont été utilisés avec succès dans le traitement des infections palustres, habituellement en combinaison avec un autre antipaludique pour prévenir le développement de la résistance des parasites.

Des études ont été conduites sur l'utilisation des dérivés de l'artémisinine dans le traitement des schistosomes. L'artésunate administrée en monothérapie dans le traitement de différentes espèces de schistosome s'est révélé moins inefficace que le Praziquantel^{11, 12}.

Les études préliminaires avec la combinaison Artésunate plus Sulfamethoxyypyrazine Pyrimethamine (As+SMP) ont donné des résultats satisfaisants dans le traitement de *Schistosoma mansoni* aussi bien sur les stades matures que sur les jeunes parasites^{10, 13}.

En 2007, une autre étude a montré l'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) dans la prise en charge de la bilharziose quand elles sont administrées dans le traitement du paludisme non compliqué¹⁴. Les CTA pourraient être combinées avec le PZQ en ciblant donc les différents stades de développement du parasite pour améliorer les résultats du traitement. L'évaluation de l'efficacité des dérivés de l'artémisinine dans le traitement des schistosomes revêt donc une grande importance. Cela se comprend aisément par le fait que ces produits sont couramment utilisés contre le paludisme, et ensuite parce que le paludisme et la bilharziose sont deux affections à la fois endémiques dans les mêmes régions avec possibilité de coinfection.

Par ailleurs, en 2004, une étude a montré que l'artésunate serait plus rentable que le PZQ en termes de coût/efficacité¹⁵. Le Praziquantel (PZQ) reste encore le médicament de choix, le seul qui soit efficace sur toutes les espèces de schistosome. En raison de l'inquiétude grandissante de la résistance du parasite au PZQ, il est temps d'imaginer d'autres alternatives¹⁶.

Notre étude a donc pour but d'évaluer l'efficacité de la combinaison As+SMP (Coarinate FDC®) comparée à celle du PZQ dans le traitement de *Schistosoma haematobium* chez les enfants âgés de 6 à 15 ans à Dialakorodji dans la zone périphérique de Bamako.

II. HYPOTHESE DE RECHERCHE

La combinaison As+SMP est plus efficace que le PZQ dans le traitement de la schistosomose à *S. hæmatobium*.

III. OBJECTIFS

1. OBJECTIF GENERAL

Evaluer l'efficacité d'As+SMP versus PZQ dans le traitement de la schistosomose à *S. Hæmatobium* chez les enfants âgés de 6-15 ans à Dialakorodji.

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Comparer le taux de guérison des enfants entre les deux bras de traitement.
- Comparer la charge parasitaire entre les deux bras avant et après traitement.
- Comparer les changements relatifs à la fréquence de l'hématurie et l'aspect des urines entre les deux bras avant et après le traitement.
- Déterminer les réactions adverses cliniques et biologiques dans les deux bras de traitement.

IV. GENERALITES

1. DEFINITION:

La bilharziose ou schistosomiase est une affection parasitaire due à un ver plat, le schistosome ou bilharzie, trématode à sexe séparé, hématophage, vivant dans le système veineux de l'hôte définitif. Sept espèces sont susceptibles d'infester l'homme :

- *Schistosoma hæmatobium* : agent de la bilharziose uro-génitale.
- *Schistosoma mansoni*: responsable de la bilharziose hépato-intestinale.
- *Schistosoma mattheei*, *S. malayensis*, *S. mekongi*: agents de la bilharziose intestinale avec complications hépatiques.
- *Schistosoma japonicum* : agent de la bilharziose artério-veineuse.
- *Schistosoma intercalatum* : responsable de la bilharziose rectale.

Les espèces zoophiles (*S. curassoni*, *S. bovis*, *S. hipopotamus* etc.) peuvent accidentellement infester l'homme mais constituent des impasses parasitaires^{17, 18}.

Les sept espèces de schistosomes peuvent être divisées en deux groupes :

@ Le groupe des schistosomes à œuf à éperon terminal : *S. hæmatobium*, *S. intercalatum*, *S. mattheei*.

@ Le groupe des schistosomes à œuf à éperon latéral : *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. malayensis*, *S. mekongi*.

Les mollusques hôtes intermédiaires de *S. hæmatobium* sont des pulmonés dulçaquicoles du genre *Bulinus*. Ce groupe comprend 30 espèces réparties en 5 groupes (*africanus*, *truncatus*, *tropicus*, *forskali* et *reticulatus*). Ils vivent dans les eaux douces tièdes et stagnantes, riches en phytoplancton. On les trouve dans les collections d'eau naturelle et artificielle. Leur durée de vie est de 12 à 15 mois mais présente une grande résistance à la dessiccation.

2. HISTORIQUE:

Déjà citée dans le papyrus d'Eber (1500 avant J-C.), l'existence de bilharziose à *Schistosoma hæmatobium* a été établie par la découverte d'œufs calcifiés dans la vessie d'une momie égyptienne de la XXème dynastie (plus de 1000 ans avant J-C.)¹⁹.

Au Moyen-âge, les médecins arabes parlaient de « pissements de sang » des caravaniers revenant de Tombouctou et ces hématuries étaient également signalées par les médecins qui accompagnent Bonaparte en Egypte.

Au Japon avant la découverte du parasite Daijiro Fujji décrivait en 1847 la maladie de Katayama, aujourd'hui synonyme de la schistosomiase aiguë.

En 1851, à l'hôpital Kasr El Aini au Caire, Théodor Bilharz, un jeune pathologiste allemand découvre le parasite dans la veine porte d'un jeune Fellah et lui donne son nom.

Harley démontre en 1864 que le schistosome est responsable de l'hématurie endémique d'Afrique²⁰.

En 1903, Mansoni découvre qu'il existe outre *S. haematobium* et *S japonicum*, une troisième espèce de schistosome parasite de l'homme : *S. mansoni*²¹.

En 1907, Sambon établit l'association entre le syndrome dysentérique et la présence dans les selles d'œufs de schistosomes pourvus d'un éperon latéral et donne le nom *S mansoni* à l'helminthe²¹.

En 1910, Sir Armand Ruffer décrivait les œufs typiques de *Schistosoma haematobium* trouvés dans les reins de deux momies égyptiennes datant de 1250 à 1000 ans avant Jésus Christ.

En 1913, Kenosure Miyari et Masatsugu Suzuki découvrent l'hôte intermédiaire et reconstituent le cycle biologique du parasite chez l'escargot.

Le 15 - Juillet – 1915, Robert Leiper établit au Caire le cycle complet de la maladie.

En 1917, deux Egyptiens Diamantis et Lotsy présentent un cas de bilharziose urétéro-vésicale diagnostiquée par la radiographie grâce aux calcifications vésicales et urétérales.

En 1919, la tendance de la bilharziose à envahir les uretères et à entraîner l'hydronéphrose fut établie par Fairley. La maladie s'est répandue de façon progressive suite aux grands travaux d'irrigation qui ont multiplié les gîtes à mollusques.

3. Répartition géographique :

Schistosoma haematobium a une très large répartition géographique qui couvre toute l'Afrique, le bassin méditerranéen et le moyen Orient.

Les principales zones d'endémie sont :

- __La vallée du Nil,
- __L'Afrique intertropicale notamment,
- __L'Afrique de l'Ouest et du Sud.

Elle sévit au Maghreb en petits foyers notamment au sud de la Tunisie, de l'Algérie et du Maroc, au Madagascar (côte Ouest) et en 'Ile Maurice.

Il existe des foyers limités au Yémen, au Moyen Orient, en Inde (sud de Bombay)¹⁹.

Selon les estimations de l’OMS, sur le plan socio-économique et du point de vue de la santé publique seul le paludisme la précède par ordre d’importance dans les régions tropicales et subtropicales.

On estime à 600 millions le nombre de personnes exposées à la bilharziose²².

En 1998, on estimait à 200 millions de cas de bilharziose dans le monde parmi lesquels, 120 millions présenteraient les symptômes et 20 millions développeraient les formes graves.

La schistosomiase est une maladie de la pauvreté. Elle sévit dans 27 des 36 pays les moins avancés dans le monde.

En Afrique sub-saharienne, les 165 millions de cas estimés correspondent à plus de 80 % des cas recensés dans le monde²³. La zone de distribution de *S. haematobium* se superpose généralement avec *S. mansoni* et plus rarement avec celle de *S. intercalatum*. L’infection par *S. haematobium* est la première cause d’hématurie dans le monde²⁴. Les recommandations récentes du groupe d’experts de l’OMS pour l’amélioration de la stratégie de contrôle incluent la mise au point d’un vaccin contre la schistosomiase²⁵.

Au Mali les études menées par l’INRSP de 1984 à 1994 sur toute l’étendue du territoire ont montré que la bilharziose à *S. haematobium* est la plus répandue. On estime à 2,5 millions environ le nombre de personnes infectées, c'est-à-dire un individu sur quatre²⁶. Cependant, récemment des cas d’infection à *S. intercalatum* ont été décrits chez des touristes ayant séjourné au pays Dogon, mais jamais retrouvé chez les populations autochtones^{27, 28}. On distingue 5 situations épidémiologiques:

- Les zones des petits barrages au plateau Dogon et d’irrigation de l’Office du Niger, la prévalence est comprise entre 70 et 90 %.
- La région de Kayes, le long du fleuve Sénégal et des points d’eaux superficielles où la prévalence est d’environ 60%.
- Les campements bozos de Sélinké, les villages le long du fleuve dans les régions de Koulikoro et Ségou où la prévalence se situe entre 40 et 60%.
- Les zones sahéliennes et sahariennes, le long des cours d’eaux temporaires (Nossombougou) autour des marres (Ménaka, Gossi), la prévalence est de 20 à 40%, comme dans les villages du delta intérieur du Niger (Macina, Ténenkou, Djenné). Dans la partie supérieure du delta (Niafouké, Diré, Tombouctou) la prévalence est de 10 à 20%.
- Dans la zone soudano-guinéenne (Sikasso), la prévalence est inférieure à 5%.

A cause du phénomène <<d'urbanisation>>, des études récentes ont montré que les prévalences de la schistosomiase à *S. haematobium*, et *S. mansoni* atteignaient respectivement des taux de 80,17% et 22,84% en milieu urbain²⁹. La forme uro-génitale sévit sur l'ensemble du territoire³⁰. *Schistosoma mansoni* semble confiné dans les zones de rizicultures irriguées et dans certains biotopes permanents ou semi- permanents. Les exigences thermiques semblent déterminer la distribution géographique de cette espèce.

Depuis 1982 le PNLSCH a été mis en place. Sa stratégie de lutte repose sur la chimioprophylaxie de masse au Praziquantel dans les zones où la prévalence dépasse 50%. La chimiothérapie sélective pour les taux <50% associée à l'éducation des collectivités pour la promotion de l'hygiène et de l'assainissement³¹.

4. CYCLE BIOLOGIQUE

Il existe 2 phases de multiplication des parasites:

Phase sexuée chez l'hôte définitif : l'homme parasité

Après avoir pénétré par voie transcutanée, les larves (schistosomules) migrent par voie circulatoire, gagnent le foie où elles s'installent, se développent et deviennent adultes (mâles et femelles). Au moment de la ponte, les femelles migrent vers les territoires d'élection (mésentère ou vessie) où elles pondent des œufs dans les veinules des organes profonds ; Ces œufs migrent à travers la paroi d'un organe creux (vessie, intestin) avant d'être éliminés avec les excréta. Certains œufs resteront bloqués dans les tissus (foie, intestin, vessie) et ne peuvent pas être expulsés: cette migration « inachevée » rend compte des complications de la schistosomose urinaire et/ou intestinale. Des œufs migrent à contre courant et sont séquestrés dans différents viscères dont le foie. Cette migration « aberrante » rend compte de la bilharziose hépatique.

Phase asexuée chez l'hôte intermédiaire : Les mollusques d'eau douce (figure 1).

Les œufs éliminés (figure 2) ne peuvent poursuivre leur évolution que dans l'eau douce : ils libèrent les embryons ou miracidia (figure 3) qui pénètrent les mollusques, hôtes intermédiaires (*Bulinus truncatus* et *Bulinus globosus* pour *S. haematobium* et *Biomphalaria pfeifferi* pour *S. mansoni*). Les miracidia survivent 18 heures dans l'eau douce. Dans le mollusque, les miracidia se multiplient par polyembryonie pour donner des centaines de furcocercaires (figure 4) qui sont des larves à queue bifide de 500µm de long. Trois semaines à deux mois après la pénétration des miracidia, les larves quittent les mollusques, nagent à la surface des eaux à la recherche des hôtes définitifs (hommes ou

animaux) qu'elles pénètrent par voie transcutanée³². La figure 5 représente le cycle évolutif des schistosomes.



Figure 1: *Bulinus globosus* hôte intermédiaire de *S. haematobium*



Figure 2: Œufs de bilharzies (i) *S. haematobium* avec un éperon terminal – (ii) *S. mansoni* avec éperon latéral – (iii) Œuf globuleux de *S. japonicum*).

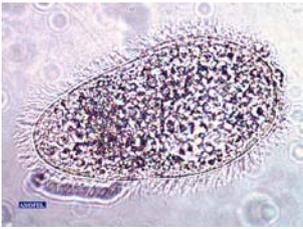


Figure 3: un miracidium

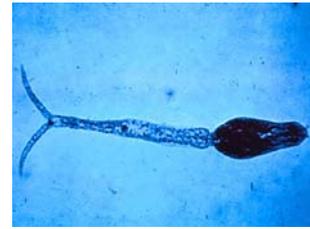


Figure 4: une furcocercaire

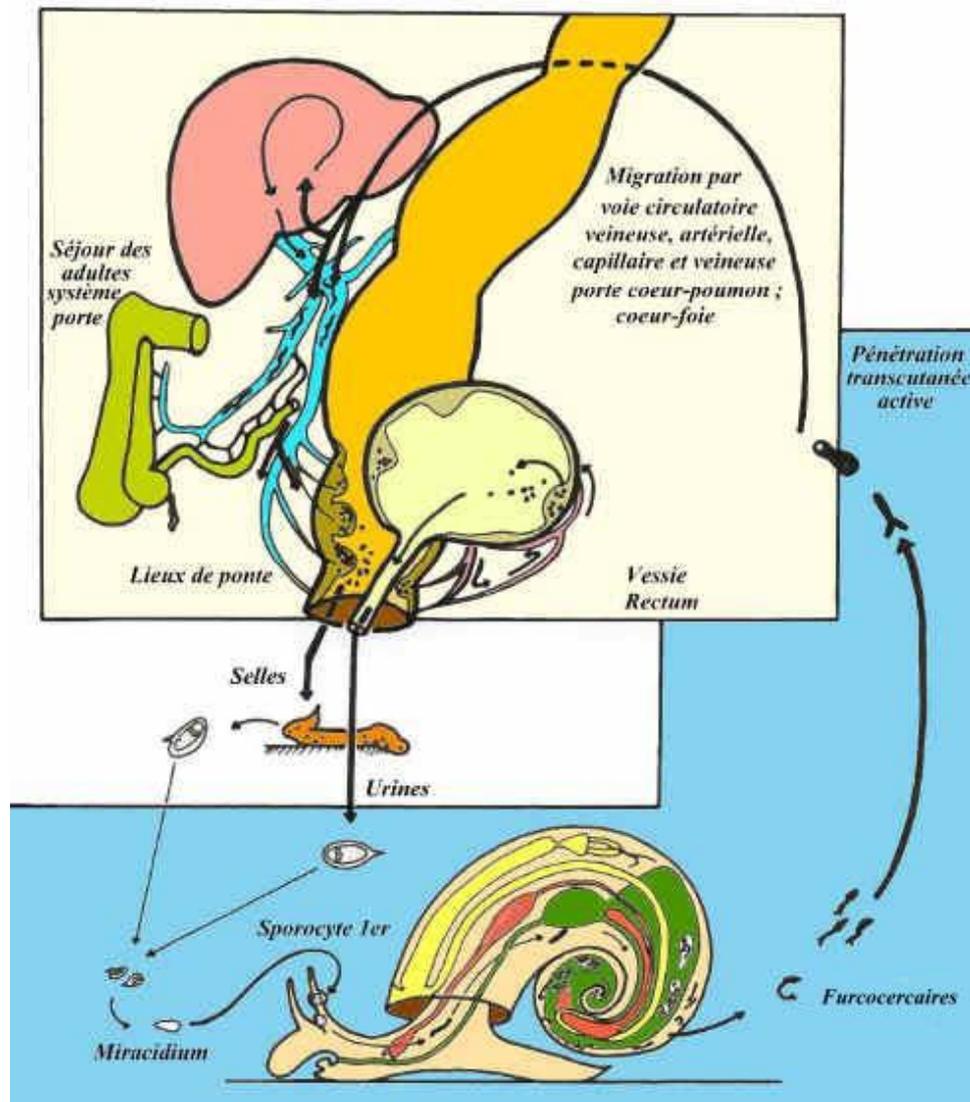


Figure 5: Cycle biologique des schistosomes. Source : www.arachosia.univ-lille2.fr

5. Clinique :

Les symptômes varient selon la charge parasitaire et la localisation des œufs.

L'incubation dure de 2 à 6 semaines.

-La phase d'infestation correspond au passage transcutané des cercaires et passe généralement inaperçue avec un prurit localisé et des taches érythémateuses. C'est la dermatite cercarienne.

-La phase d'invasion est contemporaine à la migration des schistosomules et se caractérise par des manifestations allergiques avec une fièvre, des sueurs, des céphalées, une diarrhée et parfois une hépato-splénomégalie.

-La phase d'état dépend de l'espèce: *Schistosoma hæmatobium* provoque une hématurie.

-Des complications peuvent survenir notamment une cystite par surinfection bactérienne, des granulomes bilharziens au niveau de la muqueuse vésicale et des cancers de la vessie.

Des papules au niveau des organes génitaux et de l'ombilic peuvent être également observées.

L'infection par les autres espèces provoque des diarrhées, des douleurs abdominales, des hémorroïdes et des granulomes au niveau de l'intestin.

L'infection par *Schistosoma intercalatum* entraîne des douleurs rectales et des ténésmes.

Pour *Schistosoma japonicum* et *Schistosoma mansoni*, une Hépato-splénomégalie, un ictère, des hémorragies digestives et une hypertension portale par fibrose hépatique sont observés.

Parfois l'embolisation des adultes dans une artériole pulmonaire ou dans les vaisseaux cérébraux ou médullaires entraînant respectivement une bilharziose pulmonaire ou une bilharziose du système nerveux.

Le syndrome de Katayama est une primo-infection de la bilharziose qui se manifeste par une fièvre, une frisson, des symptômes gastro-intestinaux, des toux, une urticaire, une éosinophilie, une hépatosplénomégalie. Le syndrome de Katayama survient avec la dermatite de quatre à sept semaines après la migration larvaires vers les poumons et qui est une réaction d'hypersensibilité. Ce syndrome est plus fréquent chez les voyageurs et expatriés que chez les personnes originaires des zones endémiques.

6. Diagnostic:

Le diagnostic d'orientation est basé sur la notion de séjour et de bain en eau douce en région d'endémie.

Le diagnostic de certitude est basé sur la mise en évidence des œufs dans les urines pour *Schistosoma hæmatobium* et dans les selles pour les autres espèces, ou dans les biopsies du rectum ou de la vessie.

La recherche de l'hématurie microscopique dans les urines peut se faire par les bandelettes réactives. Le diagnostic indirect repose sur la mise en évidence d'anticorps par différentes techniques immunologiques (ELISA, IFI, HAI...). Ces techniques nécessitent cependant l'entretien du cycle parasitaire au laboratoire pour la fourniture d'antigènes vivants.

En immunoelectrophorèse, la présence de l'arc 8 est spécifique de la bilharziose à *Schistosoma mansoni*.

Remarque:

La ponte ne débute que vers la sixième semaine et, par conséquent, aucun diagnostic parasitologique direct n'est possible en période d'invasion.

7. Traitement:

La mise en œuvre précoce du traitement médical permet d'éviter le stade des séquelles dont la morbidité nécessite le plus souvent des solutions chirurgicales.

7.1. Traitement médical:

7.1.1. Médicaments schistosomicides :

Jusqu'en 1960, les dérivés antimoniés intraveineux ont constitué l'unique traitement de la bilharziose. Leur toxicité générale sévère imposa leur abandon.

Après une longue période de stagnation, la recherche a permis de découvrir de nouvelles molécules. Cependant, l'hycanthone, administré par voie intramusculaire, n'était pas actif contre *S. japonicum* et a été à l'origine d'hépatites mortelles.

L'oltipraz n'a pas été commercialisé en raison de sa neurotoxicité.

Le Metrifonate et le Niridazole ne sont plus distribués. Aujourd'hui, le traitement médicamenteux des schistosomoses est effectué avec deux molécules : le Praziquantel, schistosomicide de référence et l'oxamniquine.

* Praziquantel (Biltricide®) :

La molécule [2-cyclohexylcarbonyl-1, 2,3,6,7,11b-hexahydro-4Hpyrazino(2,1-a) isoquinoline-4-one] constitue la pierre angulaire du traitement par son spectre étendu à toutes les bilharzioses, son faible coût, son mode d'administration oral en prise unique et sa bonne tolérance.

Elle se présente sous forme de comprimé tétra sécable dosé à 600 mg. L'absorption du Praziquantel est rapide et quasi complète, avec un pic sérique 1 à 2 heures après la prise orale. La demi-vie d'élimination est de 90 minutes, 80 % de la dose absorbée étant éliminée par voie urinaire en 24 heures. Le Praziquantel et ses métabolites sont largement distribués dans l'organisme, de faibles

concentrations sont retrouvées dans la bile, les selles, le LCR, le lait maternel. Il ne semble pas y avoir d'accumulation même en cas de prise répétée.

L'action du Praziquantel s'explique par une tétanisation de la musculature du ver adulte et une vacuolisation du revêtement syncytial.

Ces effets, associés à une modification de la membrane protectrice sous l'effet d'une rentrée d'ions calciques, entraînent la mort du parasite.

La posologie généralement admise est de 40 mg/kg en une prise pour *S. hæmatobium*, *S. mansoni* et *S. intercalatum*.

D'après plusieurs études épidémiologiques, ce schéma permet de guérir 72 à 100 % des bilharzioses urinaires, 90 % des bilharzioses à *S. intercalatum* et 78 à 90 % des infections à *S. mansoni*. Pour cette dernière, deux doses de 25 mg/kg données à 4 heures d'intervalle procurent aussi une guérison dans 63 à 90 % des cas.

Pour *S. japonicum* et *S. mekongi*, la dose est de 60 mg/kg en 8 heures (trois prises de 20 mg/kg espacées de 4 heures) avec un bon résultat parasitologique chez 71 à 99 % des malades. Concernant *S. mekongi*, il est bien souvent nécessaire de répéter la dose unitaire pour être efficace.

En fait, il est tout à fait concevable d'adopter pour l'ensemble des bilharzioses une dose unique de 60 mg/kg, délivrée en trois prises de 20 mg/kg espacées de 4 heures, avec des taux de guérison de 60 à 98 %.

De plus, une nouvelle cure guérit 80 à 100 % des patients qui continuent à excréter des œufs.

L'absence d'incident sévère prouve l'excellente tolérance médicamenteuse. Les quelques effets secondaires sont discrets ou transitoires, disparaissant en moins de 24 heures.

Il s'agit surtout d'inconfort digestif (nausées, diarrhée), de céphalées, de somnolence, de vertiges, de réaction urticarienne ou prurigineuse, voire de fièvre.

Aucune précaution d'emploi ne se justifie chez l'enfant ou la personne âgée.

À ce jour, il n'a pas été signalé de complications chez les femmes enceintes ayant consommé le médicament par inadvertance.

Par précaution, on évite toutefois sa prescription pendant le premier trimestre de grossesse.

* Oxamniquine (Vansil[®]) :

La molécule a comme formule chimique: [6-hydroxyméthyl-2-Nisopropylaminométhyl-7-nitro-1, 2, 3, 4,-tétrahydroquinoline]. Après administration orale, le pic plasmatique est atteint en 1 à 4 heures. L'excrétion est essentiellement urinaire sous la forme de deux métabolites n'ayant pas d'action schistosomicide. Le médicament agit en désorganisant complètement la structure de surface du ver, aboutissant à des lésions irréversibles plus marquées chez le mâle que la femelle, et donc à sa mort.

Le spectre d'action est étroit car limité à *S. mansoni* en raison d'une plus grande concentration du produit dans le système mésentérique.

En Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest, une faible posologie (15 à 20 mg/kg en une seule prise) permet d'obtenir chez l'adulte un taux de guérison de 60 à 95 %.

Ailleurs, des doses supérieures sont préconisées, allant de 30 mg/kg en Afrique de l'Est et centrale, jusqu'à 60 mg/kg en 2 à 3 jours en Afrique du Sud, en Égypte et au Zimbabwe.

Chez l'enfant de moins de 30kg, la dose est répartie en deux prises identiques à 4 ou 6 heures d'intervalle. Les principaux effets secondaires sont minimes et transitoires.

Il s'agit d'une somnolence, de céphalées, ou de vertiges apparaissant dans les 12 premières heures et pour 6 heures au plus. Une crise convulsive est possible chez des sujets prédisposés.

Des hallucinations, des vomissements ou une diarrhée sont également décrits.

Une fièvre peut apparaître après 24 à 72 heures, traduisant la destruction du parasite.

Elle s'associe à un infiltrat pulmonaire, une éosinophilie et une excrétion urinaire d'antigènes schistosomiaux.

La coloration rouge orangé des urines est due à l'excrétion des métabolites.

Le médicament est contre-indiqué en début de grossesse, chez l'insuffisant rénal et chez l'épileptique.

Il peut être délivré en cas d'atteinte hépatique sévère.

7.1.2. Résistance aux antibilharziens :

Chez l'homme, la résistance des schistosomes est confinée à l'hycanthone et à l'oxamniquine.

La résistance au Praziquantel est décrite en laboratoire sur l'animal, mais aucun cas n'a encore été rapporté chez l'homme. Malgré tout, *S. mansoni* serait déjà tolérant au Praziquantel dans la population pédiatrique de certains villages du delta du Nil et au nord du Sénégal³³.

On ne peut donc exclure, dans un avenir proche, que des mutations génomiques rendent le Praziquantel inefficace.

Il faudrait dans ce cas recourir aux autres antibilharziens.

En pratique, il faut isoler et analyser les hypothétiques mutants résistants, maintenir la production potentielle des « vieux » médicaments tout en développant des alternatives thérapeutiques. Ainsi, l'arthéméter possède une action contre *S. mansoni* et *S. japonicum*.

La molécule a montré son efficacité en empêchant le développement de *S. mansoni* chez l'animal, à condition d'être utilisée dans le mois suivant l'infection et particulièrement entre la troisième et la quatrième semaine, avec un taux de réduction parasitaire entre 75 et 82 %.

Une récente étude a évalué l'effet préventif de l'artémisinine dans la bilharziose à *S. mansoni* chez des enfants de Côte-d'Ivoire³⁴.

Elle a montré l'excellente tolérance et surtout l'efficacité de ce médicament en cure séquentielle (toutes les 3 semaines à six reprises) sur l'incidence de l'infection.

Les restrictions sur l'utilisation de ce médicament viennent du fait qu'il s'agit d'un antipaludique de réserve et du risque de susciter des résistances à ce produit.

Concernant *S. japonicum*, les résultats des expérimentations animales sont en faveur du bénéfice d'une association Praziquantel-artéméter sur l'infection.

Les travaux sur *S. haematobium* sont en cours.

7.1.3. Conduite du traitement

Si le malade reste en zone d'endémie sans être soustrait aux réinfestations itératives, il faut mettre en balance l'efficacité du traitement avec ses dangers et son coût.

Dans le cas contraire, il faut utiliser la molécule la plus adaptée au schistosome et préférentiellement le Praziquantel. La seule présence d'œufs dans les excréta suffit à proposer le traitement.

La découverte d'une sérologie bilharzienne positive, d'une hyperéosinophilie ou de toute autre symptomatologie évocatrice au retour d'une zone d'endémie, impose un traitement d'épreuve par le Praziquantel.

7.1.4. Surveillance après traitement

La surveillance post-thérapeutique est fonction du stade évolutif de la maladie.

Le résultat d'une cure est différent selon que l'on traite une bilharziose aiguë avec peu de lésions viscérales, ou une bilharziose ancienne avec son cortège de troubles digestifs ou urinaires. Idéalement, les malades devraient être suivis 1 an.

Outre l'examen clinique, on pratique systématiquement un examen parasitologique de contrôle des selles ou des urines permettant de confirmer la disparition de la ponte ovulaire au troisième puis sixième mois.

Une persistance de l'excrétion des œufs prolongée de plusieurs mois peut rendre nécessaires d'autres contrôles jusqu'à 1 an.

Test de viabilité des œufs de *schistosoma haematobium* permet d'apprécier l'état de viabilité des œufs provenant d'une infestation active ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

Une banale réaction hyperéosinophilique peut s'observer vers le 15e jour, elle disparaît en 6 à 12 mois.

La surveillance sérologique est inutile. Les anticorps s'élèvent en effet entre la deuxième et la quatrième semaine pour disparaître lentement en 2 à 3 ans.

7.2. Traitement de l'hypertension portale

7.2.1. Traitements non chirurgicaux

Le traitement d'urgence des hémorragies digestives de l'hypertension portale bilharzienne ne présente pas de particularités et fait appel aux moyens habituels, dans la mesure de leur disponibilité parfois restreinte en zone d'endémie.

La prévention des accidents hémorragiques a fait l'objet de nombreux travaux, notamment en Amérique du Sud et au Moyen-Orient ; elle repose sur différents moyens, médicaux, instrumentaux et chirurgicaux³⁵.

– le propranolol a fait la preuve de son efficacité dans la prévention secondaire des hémorragies digestives du cirrhotique, mais a été peu étudié au cours de l'hypertension portale d'origine bilharzienne.

Il diminue de façon significative le flux veineux azygos et s'est montré capable de prévenir la récurrence hémorragique dans la courte période précédant le traitement chirurgical ;

– la sclérose des varices œsophagiennes est utilisée depuis plus de 10 ans maintenant.

Elle a fait l'objet de quelques études dont les résultats concordent pour en souligner l'efficacité dans l'hypertension portale bilharzienne. Le contrôle des hémorragies actives, la prévention des récurrences précoces et la survie sont meilleurs dans la bilharziose que dans la cirrhose.

La sclérose est également très efficace dans le traitement des récurrences hémorragiques après chirurgie, qui seraient pour certains sa meilleure indication.

Les auteurs japonais ont cependant montré que la seule sclérose permettait d'obtenir l'éradication des varices œsophagiennes dans 70 % des cas avec un recul de 48 à 132 mois;

– la ligature des varices œsophagiennes peut également être employée. Une étude randomisée récente n'a pas montré de différence significative entre les résultats des scléroses de varices et des ligatures.

7.2.2. Chirurgie

Dans les pays en voie de développement où l'accès à la médecine d'urgence n'est pas à la portée de la majorité de la population, le traitement chirurgical reste le traitement de référence des

complications de l'hypertension portale de la bilharziose hépatique, d'autant que la fonction hépatocellulaire reste longtemps préservée dans cette affection.

Trois interventions ont surtout été utilisées : la dévascularisation œsogastrique avec splénectomie, le shunt spléno-rénal proximal avec splénectomie et le shunt spléno-rénal distal avec conservation de la rate selon Warren.

Les études comparatives avec suivi à long terme des patients sont peu nombreuses et émanent principalement d'Amérique du Sud et d'Égypte.

Si l'accord est fait pour abandonner définitivement le shunt spléno-rénal proximal, le choix entre les deux autres méthodes est encore affaire d'école, avec peut-être un avantage pour l'intervention de Warren ; ses résultats sont meilleurs que ceux obtenus au cours des cirrhoses, le taux d'encéphalopathies postopératoires est de 4,4 %, tandis que son efficacité sur la récurrence hémorragique est de 91 %.

La thrombose du shunt n'a été notée que dans 7 % des cas.

Les auteurs brésiliens, dont l'expérience est très importante, restent attachés à la dévascularisation œsogastrique avec splénectomie suivie de sclérose endoscopique en cas de récurrence, en raison de taux moindres d'encéphalopathie et de mortalité.

Pour certains également, le caractère illogique de la conservation de la rate, souvent volumineuse, plaide pour la splénectomie.

7.3. Prophylaxie

Après de multiples désillusions, les programmes de contrôle de l'endémie ont été conduits avec succès dans quelques pays, mais les schistosomoses restent un problème de santé publique avec environ 200 millions de personnes infectées, dont environ 85% en Afrique.

L'éradication ne peut être envisagée que dans des conditions géoclimatiques et socioéconomiques très favorables.

7.3.1. Prophylaxie individuelle

7.3.1.1. Prophylaxie de l'infection

La prophylaxie individuelle, qui s'applique à des séjours temporaires en zone d'endémie et vise à protéger le sujet réceptif.

Elle est simple et efficace : toute collection d'eau douce est a priori suspecte et les contacts avec cette eau sont interdits.

Certaines eaux sont inoffensives ou rendues telles en raison de l'absence ou de l'élimination des cercaires : eaux de mer, eau de puits profonds, eau filtrée, eau ayant reposé en l'absence de mollusques hôtes intermédiaires pendant 48 heures.

Lors de contacts obligatoires avec une eau suspecte, on peut porter chaussures hautes et pantalon de toile serré aux chevilles.

Les furcocercaires ne peuvent passer au travers d'un tissu sans perdre leur queue et devenir inoffensives.

En cas de contact accidentel avec une eau suspecte, il faut limiter au maximum la durée de l'exposition au risque et la surface corporelle immergée.

7.3.1.2. Prophylaxie de la maladie

Il peut être proposé une prophylaxie de la maladie par prescription au retour d'une zone d'endémie, traitement de principe par le Praziquantel, dans un contexte de contamination probable, argumenté sur le contexte anamnestique, la présence d'une hyperéosinophilie sanguine et une sérologie bilharzienne positive.

7.3.2. Prophylaxie collective

La prophylaxie collective qui est une stratégie globale de lutte contre l'endémie est très difficile à mener à bien.

La lutte contre l'endémie bilharzienne est théoriquement possible mais se heurte à de grandes difficultés de réalisation.

Les programmes actuels recherchent une amélioration de la situation et une limitation de l'extension de cette endémie.

7.3.2.1. Lutte contre le réservoir de parasite

Elle fait intervenir au premier chef le traitement des malades qui participe aussi à la lutte contre la morbidité.

Cette action sur le réservoir de parasite humain fait appel au dépistage des sujets parasités.

L'emploi d'indicateurs d'évaluation permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte bilharzienne dans une population en vue d'adapter la stratégie. Le traitement fait appel essentiellement au Praziquantel.

En ce qui concerne *S. japonicum*, l'intérêt du traitement médical du réservoir de parasites humains de cette zoonose ne permet pas d'envisager une éradication, mais concourt à la lutte contre la morbidité.

En l'absence d'une stérilisation du réservoir de parasite, cette action ne peut prévenir la réinfestation.

7.3.2.2. Lutte contre la transmission

Elle repose sur la gestion de l'environnement et l'éducation sanitaire.

Si la destruction des mollusques hôtes intermédiaires à l'aide de molluscicides est efficace, cette méthode ne se conçoit qu'après un inventaire des points d'eau à traiter et n'est réalisable que dans les zones où les eaux de surface sont regroupées ou rares.

Le niclosamide, actif sur les mollusques et les cercaires, est le plus utilisé. Les stratégies d'application doivent être évaluées pour éviter une recolonisation à partir de zones de transmission persistante.

La lutte écologique, qui consiste à modifier les composantes de l'environnement indispensables à l'installation et à la reproduction du mollusque, ne peut être appliquée que pour des actions géographiquement limitées (assèchement des canaux, destruction périodique des végétaux aquatiques) et doit être envisagée systématiquement lors des aménagements du réseau hydrique de surface.

La protection de l'eau par l'hygiène des excréta constitue le second volet.

Cette action rentre dans le cadre plus vaste de la lutte contre les maladies du péril fécal et urinaire.

L'éducation sanitaire est sans nul doute importante et ses résultats sont durables. Mais elle est très longue à porter ses fruits et si elle est dissociée d'une amélioration des conditions de vie, elle paraît peu réaliste.

L'amélioration du niveau socioéconomique est donc un facteur indispensable au succès de ces projets.

7.3.2.3. Protection du sujet réceptif en zone d'endémie

Elle ramène aux notions ici inapplicables de prophylaxie individuelle. En effet, supprimer tout contact avec une eau douce contenant des mollusques infestés est efficace mais impossible car le point d'eau est le lieu incontournable de nombreuses activités professionnelles et ménagères que l'on ne peut supprimer. Une mesure alternative est de promouvoir la réalisation de puits, l'aménagement des points d'eau de surface.

La protection du sujet réceptif passe aussi par la mise au point d'un vaccin.

Cette protection immunitaire est indispensable pour contrôler cette endémie même si le traitement médical est efficace.

En effet, la thérapeutique seule, même itérative, ne permet d'éviter les réinfestation survenant de façon quasi constante chez les jeunes enfants. À la différence des autres protozoaires, les schistosomes ne se multiplient pas chez leur hôte.

La morbidité observée est essentiellement liée à l'étonnante fécondité des vers femelles dont les œufs se déposent chaque jour par centaine dans les muqueuses et les tissus.

Sur la base de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques, une réduction significative et partielle de 60 % de la charge parasitaire représentée par les vers adultes diminuerait de manière importante la pathologie liée au dépôt des œufs et affecterait à terme la transmission parasitaire.

Le vaccin a pour cible l'œuf. Il apparaît en effet difficile de neutraliser directement le furcocercaire en raison de la difficulté de mise en place d'une immunité cutanée et/ou le ver adulte du fait de ses nombreux mécanismes d'échappement à la réponse immune.

Ainsi, les travaux visent à réduire la population parasitaire, à diminuer la fécondité et la viabilité des œufs émis, et donc à affecter le potentiel de transmission et l'incidence ultérieure de la maladie.

7.3.2.4. Démarche vaccinale

Les premières étapes de l'élaboration d'un vaccin ont permis d'identifier les mécanismes effecteurs de l'immunité contre *S. mansoni*.

Le profil immunitaire est de type Th2, aboutissant à la production d'anticorps IgA et IgE dont le rôle protecteur est essentiel.

L'antigène cible de cette réponse effectrice est une enzyme de 28 kDa, une glutathion S transférase (Sm28GST)³⁶.

La reconnaissance par les IgE de cette protéine de surface déclenche une réaction de cytotoxicité cellulaire provoquant la mort du schistosome.

L'inhibition de l'activité enzymatique de la 28GST par les IgA est associée à une forte réduction de la fécondité parasitaire et de la viabilité des œufs pondus. Diverses expériences vaccinales ont montré une protection allant de 50 % à 80 % chez certains animaux.

Ce mode d'action a récemment été confirmé dans des populations humaines.

La Sm28GST représente à l'heure actuelle le candidat vaccin le plus prometteur.

7.3.2.5. Stratégie vaccinale

La population cible pour une vaccination est représentée par les enfants, largement exposés à l'infection et naturellement dépourvus de défense immunitaire.

Ce faisant, l'acquisition d'une immunité capable de stériliser le parasite éviterait l'apparition de pathologies liées aux réinfections multiples.

Une synergie entre le vaccin 28GST et le Praziquantel a été démontrée chez la souris.

Cette approche associant chimiothérapie et vaccin devrait permettre une réduction notable de l'incidence de l'infection bilharzienne dans les zones d'endémie.

V. METHODOLOGIE

1. CARACTERISTIQUES DU SITE D'ETUDE

1.1. Situation géographique

Dialakorodji est situé à 4 km au Nord de la route nationale de Koulikoro non loin de la grande ville de Bamako sur la route de Safo. Il est limité au Nord par N'Téguédo Samassébougou d'où est parti son fondateur et Zorokoro, à l'Est par Nafadji Djoumazama et Falayan, au Nord-Est par Safo, au Sud par la ville de Bamako et à l'Ouest par le village de N'Gomi.

1.2. Caractéristiques socio-démographiques

A l'origine, le village de Dialakorodji était un hameau de culture appartenant à la famille Coulibaly. Il a été fondé vers 1888 par Dienfa Coulibaly dit Dienfablé. Le village est situé dans le cercle de Kati, région de Koulikoro. Actuellement, l'extension du village en a fait une ville cosmopolite érigée en commune rurale en 1998 à la faveur de la nouvelle politique de décentralisation du Mali. Il compte aujourd'hui 8 secteurs ou quartiers :

Dialakorodji village avec Dienfabougou partie fondatrice

Dialakorodji Noumoubougou

Dialakorodji Dembélébougou

Dialakorodji Sibasabacoro

Dialakorodji Samakebougou

Dialakorodji Kognoumani

Dialakorodji Kokody

Dialakorodji Komiétou.

La population du village de Dialakorodji compte environ 28000 habitants. L'activité économique du village est dominée par l'agriculture, le petit commerce et l'élevage ; à côté de cela on peut distinguer des ouvriers, des artisans, des salariés parmi lesquels les fonctionnaires de l'état. La commune n'est pas favorable à la pêche par le manque de cours d'eau.

L'ethnie dominante est le bambara auquel vient s'ajouter plusieurs autres ethnies (Dogon, Soninké, Peulh etc.). L'islam est la religion dominante ; il y a cependant des chrétiens et des polythéistes.

Le village dispose de deux écoles fondamentales publiques, de plusieurs écoles fondamentales privées et des medersas.

L'infrastructure sanitaire est composée de :

- Un centre de santé communautaire situé à Samakebougou dirigé par un Médecin, ce centre comprend : Une salle de consultation, deux salles d'hospitalisations, une maternité, un dépôt de médicament, une salle de laboratoire non fonctionnelle. Notre étude s'est déroulée dans les locaux de ce centre.
- Un autre centre à Kognoumani issu de la division de celui de Samakebougou mais coiffé par le même Médecin.
- Un cabinet de soins.

Outre ces différentes infrastructures, la population bénéficie également des prestations de l'Association de Santé Communautaire Banconi (ASACOBA), du centre de santé de référence de la commune I, du Centre Hospitalier Université du Point G (CHU du Point), du Centre Hospitalier Université du Gabriel Touré (CHU du Gabriel Touré) et de l'Institut Ophtalmologique Tropical en Afrique (IOTA).

1.3. Relief

Le relief du village se confond avec celui du district de Bamako. Il est essentiellement dominé par les plateaux mandingues formés du socle granitique schisteux recouvert surtout des couches gréseuses.

1.4. Climat et végétation

Le climat est de type soudanien caractérisé par l'alternance d'une saison pluvieuse de mai à octobre et d'une saison sèche de novembre à avril. L'harmattan, un vent chaud et sec souffle du nord au sud pendant la saison sèche alors que la mousson souffle du sud à l'ouest pendant l'hivernage. De N'Téguédo à « N'Gamiankoro » (actuelle place de la république ou grande Mosquée de Bamako), la végétation était composée de savane arborée abritant des fauves.

1.5. Hydrographie

Dialakorodji est traversé par un marigot qui prend sa source à « Komiétou » source intarissable et se jette dans le fleuve Niger à Moussablétou (Korofina, Bamako). Il passait entre les hameaux et avait à ses rives de grands arbres « N'Kalaman » et « Diala » ou (caïlcédrats). La présence de ces arbres donna de nouveaux noms vernaculaires à Dienfabougou: Dialadjancoro, Kalamandjancoro ou Moron-Moro. Parmi tous ces noms, celui des enfants était « l'eau au pied du caïlcédrat » ou la « piscine Dialakorodji ».

1. 6. Caractéristiques épidémiologiques de la schistosomose

La mise en eau des cours d'eau est assurée à la fois par les pluies et les eaux usées provenant des concessions situées le long des berges et s'achève quelques mois après l'hivernage (mars-avril) selon la quantité de pluies enregistrées au cours de l'année. La stagnation de l'eau et leur pollution par des ordures ménagères crée des conditions favorables à la prolifération de nombreux vecteurs (mollusques et moustiques) pathogènes. Le village de Dialakorodji est situé dans la zone soudanienne et est caractérisé par une transmission saisonnière de la schistosomose à *S. haematobium* qui est considérée comme la deuxième endémie parasitaire majeure après le paludisme. La transmission y est saisonnière, débutant avec les pluies et atteint son pic aux mois de décembre – janvier pendant la phase de retrait des eaux de Dialakorodji. La forme uro-génitale sévit sur un mode hyper endémique alors que la forme hépato-intestinale y est très rare.

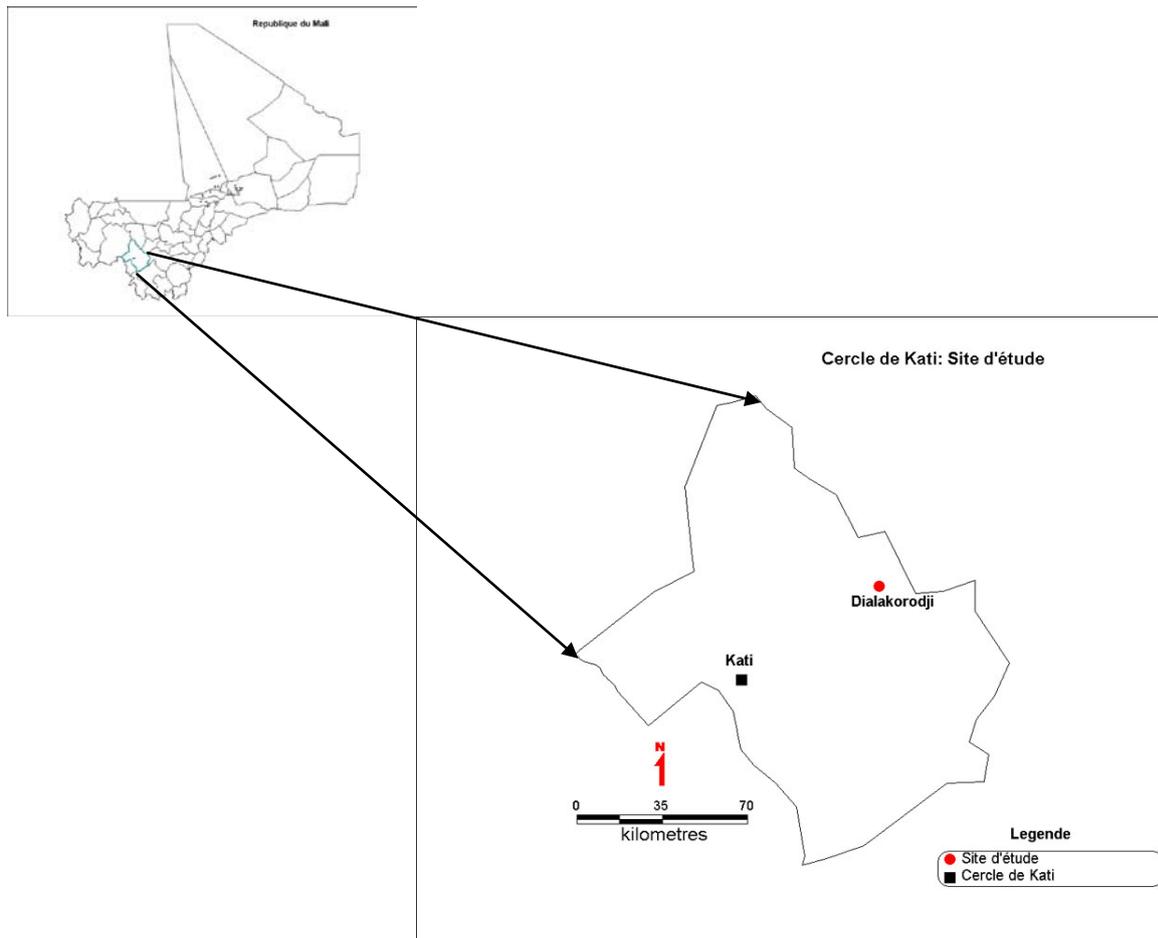


Figure 6: Localisation du site d'étude de Dialakorodji (source GIS DEAP/FMPOS).

2. Période d'étude

L'étude s'était déroulée d'Août 2007 à Novembre 2007, soit 4 mois de suivi. Tous les malades étaient suivis pendant 28 jours après l'inclusion afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments.

3. Type d'étude

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé double aveugle comparant l'efficacité d'As+SMP versus PZQ dans le traitement de la bilharziose urinaire chez les enfants âgés de 6 à 15 ans.

Le recrutement des enfants était subordonné au fait qu'ils soient infectés par *S. hematobium*.

Les enfants excréteurs d'œufs étaient alors soumis au traitement soit avec l'As+SMP soit avec le PZQ. Le choix du traitement était aléatoire à double aveugle

4. Les médicaments

Le PZQ et l'As+SMP (Co-Arinate® FDC) ont été administrés avec un ratio 1:1.

• Produit 1

Co-Arinate® FDC- Artésunate/sulfamethoxynepyrazine/Pyrimethamine (100mg/250mg/12,5mg)

Fabriqué par	: DAFRA Pharma nv
Forme du dosage	: Comprimé
Formulation	: Junior
BatchNumber	: 07-F-18
Date de fabrication	: 18/06/007
Date d'expiration	: 06/2009
Dose	: 4mg/kg artésunate ont été administrés par patient.

• Produit 2

Praziquantel-400mg

Fabriqué par	: DAFRA Pharma nv
Forme du dosage	: Comprimé
Formulation	: Junior
BatchNumber	: 25-F-07
Date de fabrication	: 25/06/2007
Date d'expiration	: 06/2009
Dose	: 40mg/kg ont été administrés par patient.

5. Population d'étude

La population d'étude était représentée par les enfants âgés de 6-15 ans identifiés dans la population générale de Dialakorodji. L'éligibilité était évaluée sur la base des critères d'inclusion et de non inclusion.

5.1. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans l'étude tous les enfants présentant les critères suivants:

- Etre âgés de 6 à 15 ans,
- Etre en bon état de santé selon l'avis du médecin de l'étude,
- Etre infectés par la bilharziose uro-génitale diagnostiquée par la présence des œufs de *S. haematobium* dans les urines,
- Etre résidents de Dialakorodji,
- Etre capables de prendre le médicament par la voie orale,
- Obtenir le consentement éclairé écrit du parent ou de la personne en charge de l'enfant pour sa participation à l'étude.

5.2. Critères de non-inclusion

Les enfants n'étaient pas inclus pour une des raisons suivantes:

- Avoir un poids supérieur à 50kg,
- Etre enceinte ou allaitante au moment de l'étude,
- Etre atteint d'une maladie sévère sur la base de l'examen clinique telle que la cysticercose cérébrale, HIV,
- Avoir des signes de malnutrition sévère (enfants ayant un rapport poids/taille en dessous de 3 déviations standard ou au-dessous de 70% de la médiane selon les valeurs de références standardisées de l'OMS ou encore avec œdème symétrique qui affecte les deux pieds),
- Avoir une hypersensibilité à l'As, à la SMP ou au PZQ,
- Avoir pris un autre antipaludique (CTA) ou un médicament anti-bilharzien pendant l'étude,
- Avoir participé à une étude antérieure du genre.

5.3. Critères d'abandon et /ou de retrait

- Le retrait du consentement du parent/personne en charge (retrait volontaire),
- Le développement d'une maladie concomitante qui perturberait l'interprétation des résultats de l'étude (retrait involontaire),

- L'incapacité de retenir le médicament à cause des vomissements (retrait involontaire),
- L'apparition de tout événement adverse sévère qui exige le retrait du traitement selon l'avis de l'investigateur ou à la demande du parent/personne en charge (retrait involontaire/volontaire),
- La violation du protocole : un malade est retiré de l'étude si son recrutement et/ou le suivi n'ont pas été faits suivant les conditions du protocole.

6. Taille d'échantillon

Dans le quartier de Dialakorodji, la fréquence de *S. hæmatobium* chez les enfants est de 70,8%. Par conséquent, nous avons estimé qu'en examinant les urines de 1150 enfants à la recherche des excréteurs d'œufs de *S. hæmatobium*, nous détecteront 814 enfants infectés.

Pour calculer la taille de l'échantillon nous avons estimé le taux de guérison à 75% (60-95%) avec le Praziquantel^{11,12} et +10% avec As+SMP. Avec une puissance de 90% et une erreur de type alpha égale à 5% nous avons besoin de 354 malades dans chacun des bras de traitement. Un nombre supplémentaire de 46 enfants était ajouté dans chaque bras de traitement pour corriger les éventuels perdus de vue et la non observance du traitement par les malades. Le nombre total d'enfants nécessaire à l'étude était de 800.

La randomisation par bloc (100 blocs, 8 malades par bloc) était utilisée pour allouer les deux bras de traitement aux malades de manière à ce que les investigateurs ne sachent pas la nature du médicament que chaque malade recevait. Le système des enveloppes a été utilisé pour administrer le traitement de façon aléatoire. L'enveloppe dissimule le traitement que le malade doit recevoir. Les enveloppes étaient numérotées séquentiellement à l'extérieur et à l'intérieur et il avait soit la mention A/C ou B/D correspondant aux deux traitements.

La liste de randomisation contient le nombre séquentiel pré-spécifié. Sur ce document, le médecin avait besoin de la date et de l'heure auxquelles l'enveloppe a été ouverte, les initiales du malade, le sexe, la date de naissance et le code du traitement.

7. Procédures de l'étude

7.1. Dépistage, Recrutement et inclusion des malades

La population d'étude était composée de volontaires de Dialakorodji âgés de 6 à 15 ans. Des guides locaux ont été recrutés pour aider à l'identification et à la mobilisation des enfants éligibles. Les enfants accompagnés de leurs parents ont reçu une explication détaillée sur la conduite de l'étude.

Toutes les explications et les procédures du consentement éclairé communautaire étaient données dans la langue locale du participant, le bamanan kan. Les guides de Dialakorodji et les membres de l'équipe parlent tous correctement cette langue. Chaque enfant recevait un numéro de dépistage et les renseignements démographiques de base étaient collectés à partir de la fiche d'identification de l'enfant. Après administration du consentement éclairé communautaire, nous donnons à chaque enfant un sachet en plastique portant le numéro de dépistage pour le recueil des urines. Deux (2) échantillons d'urines étaient collectés sur deux (2) jours consécutifs. La collecte des urines avait eu lieu le matin entre 9 et 12 heures. Les échantillons d'urines étaient ensuite regroupés dans une bassine en plastique placée dans un coin de la cours. Pour la détection de *S. haematobium*, une analyse quantitative de l'urine était réalisée en utilisant la technique de filtration. Les urines ont été filtrées sur place au centre de santé. Tout échantillon dépisté positif à *S. haematobium* était réexaminé le lendemain, si bien que pour chaque malade, il y avait deux filtres. Le contrôle de qualité des résultats portait sur la relecture de 10% de l'ensemble des filtres choisis au hasard par un lecteur expérimenté du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP). Si la différence entre le nombre d'œufs comptés par les deux lecteurs était inférieure à 20% pour tous les filtres lus (exceptés pour les cas des enfants hyperparasités), la moyenne de la parasitémie était calculée et utilisée pour l'analyse. Si la différence entre les deux lecteurs était égale ou supérieure à 20% des cas, un troisième lecteur devrait relire tous les filtres.

Une fois le dépistage terminé, les enfants excréant des œufs de *S. haematobium* dans leur urine étaient les seuls éligibles à participer à l'étude au cas où les autres critères d'inclusion étaient respectés. L'aspect des échantillons d'urine était rapporté (couleur, consistance, présence de sang, trouble/clair). Les parents ou personnes en charges des enfants ont reçu le consentement éclairé individuel en présence d'un témoin. Le document de consentement éclairé était signé par le parent, le témoin (au besoin) et l'investigateur. La fiche de consentement était en deux exemplaires, une copie était remise au participant et une gardée dans le dossier de l'enfant.

Après l'obtention du consentement éclairé des parents ou tuteurs, les enfants étaient référés à la clinique où ils étaient soumis à l'interrogatoire (historique médicale) et à l'examen clinique initial pendant le dépistage pour vérifier les critères d'inclusion et de non inclusion.

Les enfants répondant aux critères d'inclusion et qui ne seraient frappés d'aucun critère de non inclusion recevaient leur numéro d'étude correspondant à un des bras de traitement alloué de façon aléatoire. Huit cent enfants ont été inclus dans l'étude soit 400 dans chaque bras de traitement d'août à novembre ; soit 28 jours de suivi après le traitement.

Les enfants infectés non inclus dans l'étude étaient traités selon les directives actuelles de traitement de la bilharziose au Mali.

7.2. Traitements

7.2.1. Médicaments

Pendant les 2 premiers jours de l'étude (jours 0-1), les malades inclus étaient admis pour la prise du médicament et l'observation. Tous les traitements étaient donnés au centre de santé par un personnel qualifié, et le dosage se faisait en fonction du poids. Tous les traitements étaient administrés par voie orale en une prise après un repas administré au lieu du recrutement. Les sujets étaient soumis à un des bras de traitement de façon aléatoire double aveugle et tous les malades ont reçu leurs médicaments en deux jours. Au jour 0 les malades du groupe PZQ ont reçu la dose (40 mg/kg, comprimés de 400mg, dose orale en une seule prise). Pour respecter le double aveugle de l'essai, les malades assignés au groupe As+SMP ont reçu des placebos ce jour 0 (le nombre de comprimés était aussi en fonction du poids). Tous les comprimés non administrés étaient détruits. Le jour suivant les malades qui avaient reçu le PZQ le jour précédent ont reçu 3 comprimés de placebo en 24 heures. Les malades qui avaient reçu des comprimés de placebo le jour 0 ont reçu 3 comprimés d'As+SMP en 24 heures. Au cas où le malade vomirait dans les 30 minutes qui suivent l'administration de la dose, une seconde dose complète lui était administrée. En cas de vomissement 30 à 60 minutes après administration, une demi dose lui était administrée à nouveau. Si le malade rejette encore ses comprimés, il recevait un autre médicament et était retiré de l'étude (arrêt prématuré). Un mode opératoire normalisé pour le traitement (selon le fabricant des médicaments) était disponible pour le personnel médical pour une administration appropriée des doses des différents médicaments. Le nombre de comprimés administrés les jours de traitement et en cas de vomissement était enregistré dans le CRF.

7.2.2. Médicaments concomitants

Les enfants pouvaient recevoir parallèlement d'autres médicaments à la discrétion du clinicien de l'étude. Mais, toute utilisation concomitante de médicaments (y compris le paracétamol et les médicaments contre le HIV) était documentée dans le formulaire de report des cas (FRC). Toutefois, l'utilisation d'autres anti bilharziens (tel que l'oxamniquine ou le Metrifonate) et les CTA contre l'infection palustre n'était pas admise, car ces médicaments pourraient perturber l'interprétation correcte de la réponse aux médicaments de l'étude.

7.3. Suivi du traitement

Après inclusion dans l'essai, les malades étaient invités à revenir pour une évaluation 28 jours après administration des médicaments. Au cours de la période précédant les évaluations, les enfants ont tiré profit de la présence permanente des cliniciens au centre de santé. Cette présence permettait aussi aux cliniciens d'assurer le suivi des enfants pour l'apparition des éventuels signes cliniques, des événements aduerses et leur évolution. Les effets aduerses étaient en particulier suivis avec la plus grande attention au cours des 3 premiers jours qui suivent l'administration du médicament. Après les 3 jours initiaux, les cliniciens étaient restés néanmoins au centre de santé pour la prise en charge des événements aduerses tardifs. L'évènement aduersé était défini comme tout changement défavorable ou involontaire sur le plan anatomique, physiologique ou métabolique se rapportant à un signe physique, un symptôme et/ou des changements détectés par le laboratoire qui se produit au cours de l'étude considérée ou non et pouvant avoir un lien avec l'étude. Cela inclut une aggravation des conditions préexistantes et les cas de maladies intercurrentes. Les événements aduerses sérieux étaient définis par:

La menace de mort: elle était définie comme un évènement qui expose à un risque immédiat de mort et ne s'applique pas à un évènement qui de façon hypothétique pourrait causer la mort s'il était plus sévère;

L'hospitalisation au cours de l'étude: elle était définie comme un séjour d'au moins une journée à l'hôpital ou en salle d'urgence pour des soins qui ne pourraient être administrés en ambulatoire;

Invalidité ou incapacité : définie comme étant une perturbation importante des facultés du participant l'empêchant de mener des activités ordinaires;

Tous les autres problèmes médicaux qui ne peuvent pas conduire à la mort, tels que la menace de mort ou une hospitalisation recommandée étaient considérés comme évènements indésirables si la vie du sujet est en danger nécessitant une intervention chirurgicale ou médicale pour prévenir la survenue de l'un de ces évènements;

La grossesse

Le décès au cours de l'étude.

Les évènements indésirables biologiques étaient définis sur la base des tableaux suivants:

Tableau I: Intervalles de référence des valeurs Hématologiques chez les enfants de 6-14* ans**

<u>Paramètres</u>	<u>Unités</u>	<u>Intervalle de référence</u>	<u>90% Intervalle de Confiance de la limite inférieure</u>	<u>90% Intervalle de confiance de la limite supérieure</u>
WBC	10 ³ /□L	4.5 – 10.5	4.2 – 4.9	9.9 – 12.0
RBC	10 ⁶ /□L	3.58 – 5.17	3.27 – 3.68	5.02 – 5.34
Hémoglobine	g/dL	9.6 – 13.5	9.3 – 9.8	13.1 – 14.2
Hématocrite	%	29.3 – 41.3	26.9 – 30.4	39.9 – 42.5
MCV	fL	70.5 – 94.2	64.3 – 72.1	89.2 – 95.1
MCH	pg	21.8 – 30.5	21.2 – 22.7	29.4 – 32.2
MHCH	g/dL	30.5 – 34.5	30.0 – 30.8	34.2 – 35.3
Nombre de Plaquettes	10 ³ /□L	138– 455	91 – 167	436 – 533

* Basé sur le classement des enfants en tranche d'âge de 6 à 14 ans.

** Basé sur l'échantillonnage réalisé en octobre

Tableau II: Intervalles de référence des valeurs de biochimie chez les enfants de 6-14* ans**

<u>Paramètres</u>	<u>Unités</u>	<u>Intervalle de référence</u>	<u>90% Intervalle de Confiance de la limite inférieure</u>	<u>90% Intervalle de Confiance de la limite supérieure</u>
ALT***	U/L	5.06 – 53.4	3.10 – 6.99	34.60 – 74.50
Créatinine	□M/L	≤ 48.9	N/A	46.8 – 49.6

* Basé sur le classement des enfants en tranche d'âge de 6 à 14 ans.

** Basé sur l'échantillonnage réalisé en octobre

*** à 37°C

Les symptomes etaient lies a l'administration du medicament si les memes symptomes n'avaient pas ete rapportes a la premiere consultation clinique durant le depistage et que le clinicien n'ait pas trouve une autre cause a sa survenue.

Tous les evenements adverses doivent etre rapportes sur la Case Report Form (CRF). Les evenements adverses qui sont serieux ou inattendus etaient communiquees au Comite d'ethique des que possible dans les 24 heures qui suivent leur apparition.

La fiche des evenements adverses serieux etait remplie et attachee au CRF.

Un mois plus tard, une nouvelle evaluation des parametres (interrogatoire, examen physique et clinique, evaluation parasitologique, evaluation de l'hematurie, evaluation hematologique, evaluation biochimique) etait conduite et les informations etaient enregistrees dans le CRF.

Pour l'evaluation parasitologique, 2 echantillons d'urine de chaque malade etaient collectes pendant 2 jours consecutifs et analyses afin d'augmenter la sensibilite et reduire les effets de variation quotidienne dans le comptage des oeufs.

Les malades qui ne s'etaient pas presentes le jour du rendez-vous etaient contactes pour le suivi. Ils etaient cherches systematiquement par les guides locaux. Les malades perdus de vue n'etaient pas inclus dans l'analyse.

7.4. Examens de laboratoire

Tous les tests de laboratoire etaient effectues par le laboratoire clinique du MRTC utilisant les techniques standards.

Recherche parasitologique des schistosomes

Pour detecter les oeufs de *S. haematobium*, un echantillon de 10 ml d'urine etait preleve (de preference au milieu de la miction) entre 10 heures et 14 heures pendant 2 jours consecutifs. Un echantillon d'urine pris au milieu de la miction est un echantillon dans lequel la premiere moitie de l'urine est versee alors que la seconde moitie est retenue pour le prelevement.

Après avoir note la presence ou non de sang dans les echantillons d'urine (voir ci-dessous la detection de l'hematurie), les urines etaient analysees pour le diagnostic de *S. haematobium* en filtrant immediatement apres la collecte sur un papier Whatman. Les filtres etaient colorés a la ninhydrine a 3% et seches puis conservés pour être lus.

-Inscrire le numero de l'enfant sur le disque du papier Whatman n°3.

- Placer le disque du papier Whatman dans l'un des compartiments d'un port- filtre, adapter le second compartiment puis viser de maniere a eviter que l'urine ne s'écoule au moment de la filtration.

- Prélever 10 ml d'urine à l'aide d'une seringue, puis adapter la seringue au port-filtre. -Pousser le piston pour chasser l'urine à travers le filtre tout en maintenant la seringue verticalement.
- Enlever la seringue du porte-filtre, tirer une nouvelle fois le piston, puis chasser le reste des urines restées sur le filtre.
- Dévisser le port-filtre et déposer à l'aide d'une pince le filtre sur une plaque d'étalement.
- Déposer une goutte de Ninhydrine à 3% sur le filtre.
- Laisser sécher le filtre pendant quelques heures.
- Lire ensuite le filtre (déposé sur une lame) au microscope (objectif x40) en humectant auparavant celui-ci en y déposant quelques gouttes d'eau.

Le volume d'urine que nous avons filtré était de 10ml.

La charge ovulaire de *S. haematobium* fut évaluée en nombre d'œufs par 10ml d'urine. L'intensité de l'infection a été définie selon la classification de l'OMS (1985). Trois classes d'intensités ont été définies avant et après l'étude:

- négatif : absence d'œufs
- Faibles excréteurs : 1-49 œufs/filtre
- Forts excréteurs : ≥ 50 œufs/filtre

La moyenne géométrique (Le nombre d'œufs +1) était utilisée pour mesurer le nombre d'œufs. La réduction du nombre d'œufs était calculée comme $(1 - (\text{MG du nombre d'œufs après traitement} / \text{MG du nombre d'œufs avant traitement})) \times 100^{37}$.

Test de viabilité des œufs de *schistosoma haematobium*

➤ Collection des œufs:

Les échantillons d'urine positive sont collectés chez les enfants infectés. Ces échantillons sont au préalable déposés sur un portoir pour décanter au bout de 10 – 15 minutes. Après décantation, le surnagea est versé et le culot est conservé. Pour laver les œufs contenus dans l'urine, ce culot est dilué dans 100 à 200 ml de sérum salé 9%. La solution est aussi déposée pour 10 – 15 minutes pour décanter. Après décantation, le culot est observé au microscope à l'objectif x10 ou x40.

➤ Technique et procédure du test de viabilité

Nous avons combiné trois techniques pour tester la viabilité des œufs

- Vérifier les mouvements du miracidium à l'intérieur de l'œuf et/ou les mouvements des cils vibratiles autour du miracidium. Ces mouvements sont clairement observés à travers la transparence de la coque de l'œuf.
- Test d'éclosion par rupture de la coque de l'œuf. Dans ce cas le miracidium se déplace dans la préparation

- Vérifier le mouvement des cellules flammes

Dans tous ces cas, le test de viabilité est fait pour les œufs clairs. Les œufs non viables sont noirs.

Détection de l'hématurie

Avant de mélanger l'échantillon d'urine avec la solution de colorant l'aspect macroscopique de chaque échantillon d'urine était noté (clair, trouble ou taché de sang). L'hématurie était détectée dans les échantillons en utilisant les bandelettes réactives (Hemastix® Bayer). Les résultats étaient enregistrés comme suit:

- négatif (aucune réaction)
- trace (sang non hémolysé)
- + (environ 25 érythrocytes/ μ l)
- ++ (environ 80 érythrocytes/ μ l)
- +++ (environ 200 érythrocytes/ μ l)

Hématologie et Biochimie

Les données suivantes étaient collectées pour évaluer la tolérance clinique et biologique:

Hémogramme: Globules blancs (GB), Globules rouges (GR), Hémoglobine (Hb), Hématocrite (Ht), Volume Globulaire Moyen (VGM), Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine (TGMH), Concentration Globulaire Moyen en Hémoglobine (CGMH), et Plaquettes.

Bilan hépatique: Alanine aminotransferase (ALAT).

Bilan rénale: créatinine

Test de grossesse : Ce test était réalisé pour les volontaires de sexe féminin ayant 11 ans et plus au moment du dépistage après avoir donné des explications aux parents ou aux conjoints.

7.5. Plan de supervision

Le site de l'étude était sous la supervision de DAFRA PHARMA. Le Comité d'éthique de la FMPOS était informé de la progression de l'étude.

8. Gestion et analyse des données

Les données ont été récoltées sur les documents sources et sur des cahiers d'observations (CRFs).

En fin de journée, le personnel vérifiait la complétude des documents et faisait des corrections nécessaires. Ces documents étaient rangés par ordre dans des chemises en plastiques et stockés dans des cantines métalliques.

Une double saisie des données suivie de réconciliation a été faite en utilisant le logiciel Access puis exporté sur SPSS. Le Chi2 de Pearson a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives.

Le Mann-Withney U test et le Wilcoxon T test ont été utilisés Pour évaluer les différences entre les moyennes.

9. Considérations éthiques et déontologiques

Le protocole de recherche a été examiné et validé par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) du Mali avant d'entreprendre les études sur le terrain. Après l'approbation du protocole par le comité d'éthique, nous avons rencontré les autorités administratives et les chefs de quartiers ou secteurs du village pour solliciter leur soutien dans la réalisation de l'étude. Pour cela, nous leur avons expliqué le but de l'étude, la méthodologie, les contraintes et les résultats attendus. L'adhésion à l'étude était conditionnée à l'obtention du consentement des parents et l'assentiment des enfants. La participation était volontaire. Les enfants ont bénéficié du traitement gratuit de tous cas de pathologies pendant la période de l'étude. Le traitement contre la schistosomose a été entrepris à la fin de l'étude pour les enfants inclus dans l'étude et non inclus.

Nous avons présenté la fiche de consentement volontaire à Chaque sujet adulte pour qu'il la signe ou l'apposera son empreinte digitale. Pour les mineurs, les parents ou tuteurs signent ou apposent leur empreinte digitale. Pour les sujets qui ne lisent pas le français, le consentement éclairé est traduit dans la langue locale en présence d'un témoin lettré de la communauté.

9.1. Plan de soins des malades

Echantillons d'urine.

Les directives de bonnes pratiques cliniques et de laboratoire ont été respectées. Pour prévenir toute contamination causée par des instruments souillés avec l'urine, les selles, le sang ou autres liquides corporels, chaque examen était réalisé en utilisant des instruments stériles à usage unique. Des antiseptiques étaient utilisés pour désinfecter les régions contaminées (corporels ou autres) ou les régions qui peuvent être contaminées. En raison du risque élevé de l'infection HIV de nos jours, des mesures de protection personnelle strictes étaient prises ainsi que la désinfection de toutes les surfaces et régions de contact du corps.

Arrêt du traitement/ou Institution d'un traitement de recours.

Tous les malades impliqués dans l'étude qui ont souffert de maladies contractées au cours de l'étude ont reçu un traitement complet et gratuit selon les standards locaux. Si les malades rejetaient les médicaments de l'étude (vomissements à plusieurs reprises dans les 60 minutes qui suivent), les sujets étaient retirés de l'étude mais leurs données étaient prises en compte dans l'analyse respective du bras de traitement. Le malade était considéré comme un cas d'échec (non guéri) pour le résultat

primaire et les parents/tuteurs étaient informés de la raison de son retrait de l'étude. Le malade était traité pour la bilharziose en utilisant un autre médicament disponible.

Toutes les raisons médicales qui ont justifié le retrait d'un malade de l'étude étaient clairement expliquées au malade ou au parent/tuteur.

9.2. Confidentialité des résultats

Les dossiers des malades étaient confidentiels et n'étaient accessibles qu'après l'approbation de l'investigateur principal selon les principes d'éthique et de protection des sujets. Les échantillons ne portaient pas le nom du malade. Les malades n'étaient pas identifiés dans aucun rapport ou publication.

9.3. Risques potentiels et effets indésirables

Les informations détaillées sur les effets adverses possibles des médicaments de cette étude aussi bien que leurs contre-indications sont fournies en annexe.

9.4. Risque et minimisation du risque

Les risques encourus sont minimes. Le prélèvement de sang pourrait causer des désagréments et des malaises au point de prélèvement. Ces tests sont non invasifs et nous n'en connaissons aucun évènement adverse. La prise de sang peut causer des malaises et des douleurs occasionnelles au point de prélèvement, et rarement, l'évanouissement. Nous nettoyons le bras ou le doigt de votre enfant avant tout prélèvement de sang et utilisons de nouvelles aiguilles pour prélever le sang. Chez de nombreux enfants la prise des médicaments ne pose aucun problème, mais souvent la prise du Co-Arinate FDC, les enfants pourraient présenter de légères éruptions ou des maux de ventre. Quelques effets secondaires tels les maux de tête, les douleurs abdominales et les nausées pourraient également accompagner la prise du Paziquantel quand cette prise se faisait chez le sujet à jeun. Les médicaments utilisés pour traiter le paludisme et les vers sont ceux déjà utilisés par le Programme National de Lutte Contre les Schistosomoses et le Programme de Lutte Antipaludique dans notre pays.

Les sujets bénéficient d'un suivi adéquat sur le plan clinique et biologique. En raison de la présence constante des médecins de l'équipe de recherche dans la communauté pendant la période de l'étude, les cas de résistance et d'échec du traitement sont diagnostiqués et pris en charge précocement.

Chaque fois qu'un participant ne se sentait pas bien après la prise des médicaments, il était recommandé à leur parent/personne en charge de se rendre au centre de santé avec lui. Les critères

objectifs pour l'arrêt prématuré du traitement et la mise en route d'un traitement de recours ou l'incapacité de prendre le médicament étaient considérés comme des effets adverses sérieux.

9.5. Risques, bénéfices et compensation

Pour les malades inclus dans l'étude, les coûts d'évacuation et d'hospitalisation pour les cas sévères étaient à la charge du projet. Pour tous les malades inclus dans l'étude un suivi médical rapproché et gratuit leur était accordé. Le rapport risques/bénéfices de cette étude a favorisé la participation des malades.

Tous les participants étaient informés qu'aucun malade inclus dans cet essai ne recevrait directement de l'argent pour sa participation à l'étude.

Rapport-Gratuit.com

VI. RESULTATS

1. Population d'étude

1.1. Répartition des patients entre les bras de traitement

L'analyse des données a permis d'établir des caractéristiques de bases et des réponses aux objectifs de l'étude. Trois mille trente trois (3033) sujets ont été dépistés. Deux mille deux cent trente trois (2233) sujets étaient non éligibles. Les patients inclus étaient au nombre de 800 dont 400 patients par groupe de traitement.

Dans le bras As+SMP, 8 patients ont été exclus de l'étude dont 3 perdus de vue, 3 violations de protocole et 2 retraits de consentement. Trois cent quatre vingt douze (392) patients ont été suivis correctement jusqu'à la fin de l'étude.

Dans le bras de traitement PZQ, 11 patients ont été exclus de l'étude parmi eux 6 perdus de vue, 4 violations de protocole et 1 retrait de consentement. Dans ce groupe trois cent quatre vingt neuf (389) patients ont été suivis correctement [figure 7].

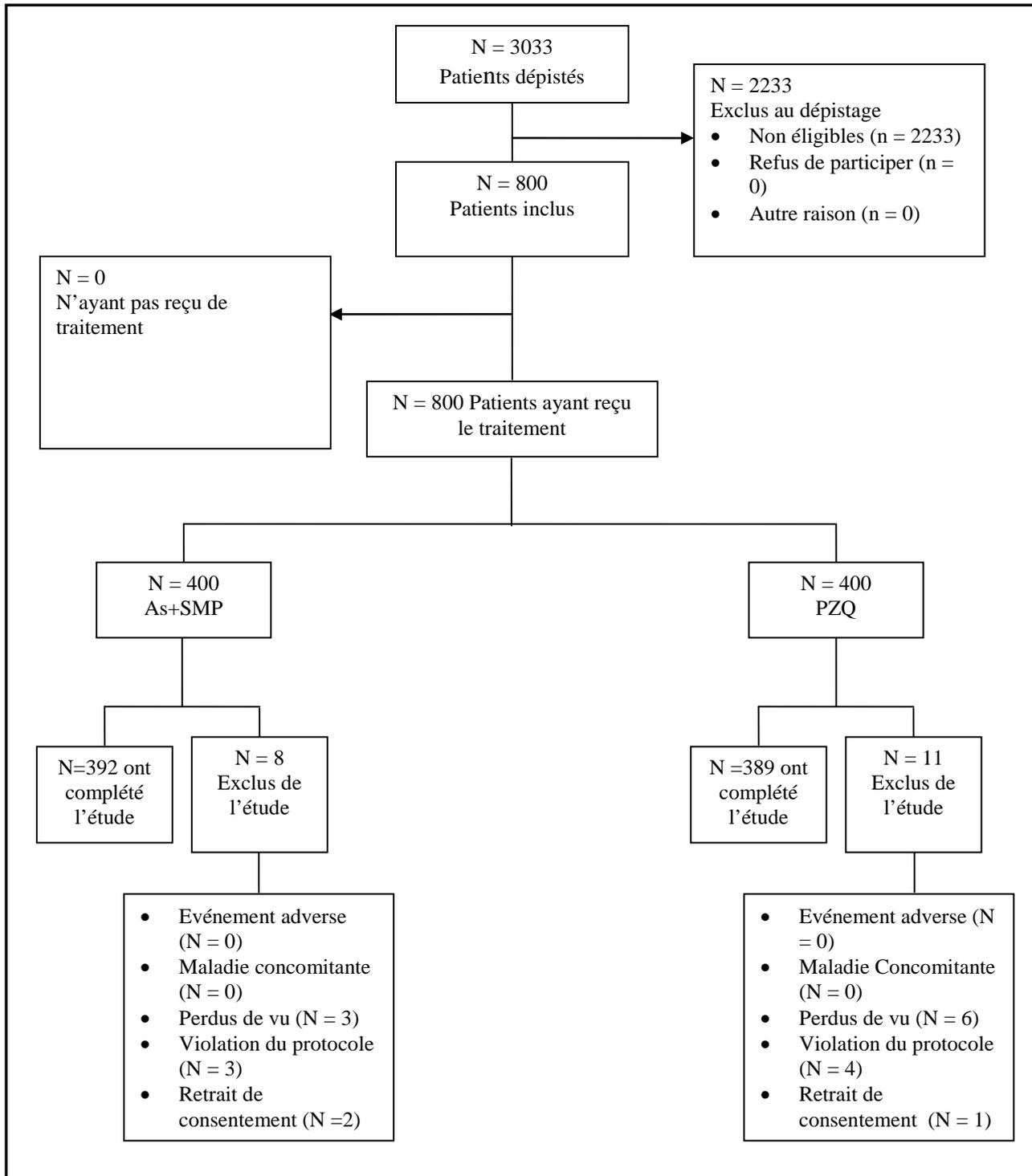


Figure 7: Répartition des patients entre les deux bras de traitement

1.2. Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion :

La répartition des patients par sexe était identique dans les deux bras de traitement, $\text{Chi}^2 = 0,05$, $p = 0,825$. Le sexe ratio était de 1,8 à la faveur du sexe masculin dans les deux bras de traitement.

Tableau III: distribution de l'échantillon par sexe dans les deux bras de traitement

Sexe	As+SMP	Praziquantel	Total
Masculin	251	252	503
Féminin	141	137	278
Total	392	389	781

L'analyse du tableau IV montre que l'âge moyen était respectivement de 10,4 et de 10,5 dans les bras As+SMP et PZQ, $p = 0,570$.

Tableau IV: comparaison de la moyenne d'âge dans les bras de traitement à l'inclusion

Age (année)	As+SMP	Praziquantel
	N= 392	N= 389
Moyenne \pm SD	10,4 \pm 2,4	10,5 \pm 2,5
Médiane	10,2	10,5
Etendue (Min, Max)	9,4 (6 ; 15,4)	9,2 (6 ; 15,2)

Le tableau V montre que la moyenne de poids était respectivement de 27,7 et 28,0 dans les bras As+SMP et PZQ, $p=0,571$.

Tableau V: Comparaison du poids moyen dans les deux bras de traitement à l'inclusion

Poids (kg)	As+SMP N= 392	Praziquantel N= 389
Moyenne (SD)	27,7±7,5	28,0±7,3
Médiane	26,0	27
Etendue (Min, Max)	33	34

Le tableau VI montre que la taille moyenne était comparable dans les deux bras de traitement, $p = 0,818$.

Tableau VI: Comparaison de la taille moyenne dans les deux bras de traitement à l'inclusion

Taille (m)	As+SMP N= 392	Praziquantel N= 389
Moyenne (SD)	133,5±12,5	133,7±11,8
Médiane	133,0	133,0
Etendue (Min, Max)	58	61

La charge parasitaire à l'inclusion était statistiquement comparable dans les deux bras de traitement, $\text{Chi}^2 = 0,29$, $p = 0,593$ (Tableau VII).

Tableau VII: Répartition de la charge parasitaire par bras de traitement à l'inclusion

Œufs/10ml urine	As+SMP	PZQ	Total
1-49	202	209	411
≥ 50	195	187	382
Total	397	396	793

A l'inclusion, la fréquence de l'hématurie était statistiquement comparable dans les deux bras de traitement, $\text{Chi}^2 = 3,17$; $p = 0,075$ (Tableau VIII).

Tableau VIII: Répartition de l'hématurie (Hemastix test) par bras de traitement à l'inclusion

Hématurie	As+SMP	Praziquantel	Total
Hématurie +	324	339	663
Hématurie -	66	48	114
<i>Fréq(%)</i>	<i>83,1</i>	<i>87,6</i>	<i>85,3</i>
Total	390	387	777

L'analyse du tableau IX montre que l'aspect des urines était comparable dans les deux bras de traitement, $\text{Chi}^2 = 1,75$; $p = 0,186$.

Tableau IX: Répartition de l'aspect des urines à l'inclusion

Hématurie	As+SMP	Praziquantel	Total
Hématurie +	160	177	337
Hématurie -	232	212	444
<i>Fréq(%)</i>	40,8	45,5	43,1
Total	392	389	781

2. Efficacité:

L'analyse du tableau X montre qu'il existe une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement quant à la répartition du taux de guérison, $\chi^2=6,44$; $p = 0,011$. Le taux de guérison était de 53% sous PZQ contre 43,9% sous As+SMP.

Tableau X: Répartition du taux de guérison par bras de traitement (basé sur la présence ou l'absence des œufs dans les urines au jour 28)

Œuf	As+SMP	Praziquantel	Total
œuf -	172	206	378
œuf +	220	183	403
Taux(%)	43,9	53,0	48,4
Total	392	389	781

L'analyse du tableau XI montre une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement, $\chi^2=55,26$; $p < 10^{-3}$. Le taux de guérison était de 97,7% sous PZQ contre 81,4% sous As+SMP.

Tableau XI: Répartition du taux de guérison par bras de traitement (basé sur le test de viabilité au jour 28)

Œuf Viable	As+SMP	Praziquantel	Total
Œuf Viable -	319	380	699
Œuf Viable +	73	9	82
Taux(%)	81,4	97,7	89,5
Total	392	389	781

L'analyse de ce tableau XII montre que les patients ayant une charge parasitaire comprise de 1-49 étaient de 18,6% pour le bras As+SMP et de 2,3% pour le bras PZQ avec une différence statistiquement significative, $\text{Chi}^2 = 55,26$; $p < 10^{-3}$.

Tableau XII: Répartition de la charge parasitaire par bras de traitement au jour 28

Charge parasitaire	As+SMP	PZQ	Total
0	319	380	699
1-49	73	9	82
Total	392	389	781

L'analyse du tableau XIII montre qu'il existe une différence statistiquement significative entre les bras de traitement, $\text{Ch}^2=4,77$; $p = 0,028$. Après le traitement, la fréquence de l'hématurie était plus élevée dans le bras As+SMP 57,5% versus 49,7 % dans le bras PZQ.

Tableau XIII: Répartition de l'hématurie (Hemastix test) par bras de traitement au jour 28

Hématurie	As+SMP	Praziquantel	Total
Hématurie +	225	193	418
Hématurie -	166	195	361
<i>Fréq(%)</i>	57,5	49,7	53,7
Total	391	388	779

L'analyse du tableau XIV montre que la différence n'était pas statistiquement significative quant à la fréquence de l'hématurie macroscopique dans les deux bras de traitement, $\text{Chi}^2 = 0,06$; $p = 0,808$.

Tableau XIV: Répartition de l'aspect des urines au jour 28

Hématurie	As+SMP	Praziquantel	Total
Hématurie +	30	28	58
Hématurie -	362	361	723
<i>Fréq(%)</i>	<i>7,7</i>	<i>7,2</i>	<i>7,4</i>
Total	392	389	781

3. Tolérance des médicaments:

3.1. Répartition des événements adverses:

Les événements indésirables étaient d'intensité légère dans les deux bras de traitement. Les vomissements, les douleurs abdominales et les céphalées étaient les événements les plus fréquents avec respectivement 26,5%; 18,5% et 15,5% sous le bras As+SMP contre 15,5%; 12,5%; et 8,3% sous PZQ (Tableau XV).

Tableau XV: Répartition Des évènements adverses par bras de traitement

	As+SMP			PZQ		
	L	NL	Tot	L	NL	Tot
Douleurs abdominales	1	73	74	1	49	50
Vertiges	0	17	17	3	17	20
Céphalées	0	61	61	1	62	63
Vomissements	1	104	105	4	30	34
Prurit anal	0	1	1	0	4	4
Anorexie	0	3	3	0	0	0
Furoncle	0	1	1	0	0	0
Frissons	0	1	1	0	1	1
Convulsion	0	1	1	0	0	0
Toux	0	28	28	0	24	24
Conjonctivite	0	1	1	0	0	0
Dermatose	0	4	4	0	4	4
Diarrhée	0	9	9	0	8	8
Hypersalivation	0	1	1	0	0	0
Infection locale de la peau	0	1	1	0	1	1
Nausées	0	7	7	0	5	5
Otite	0	1	1	0	1	1
Pâleur	0	3	3	0	1	1
Prurit	0	0	0	0	2	2
Rhinobronchite	0	1	1	0	0	0
Rhinorrhée	0	12	12	0	9	9
Mal de gorge	0	1	1	0	2	2
Douleur thoracique	0	3	3	0	5	5
Brûlure au cours de la	0	1	1	0	1	1
Plaie	0	4	4	0	7	7
TOTAL	2	339	341	9	233	242

L = liés, NL = Non liés, Tot = total

Les moyennes des paramètres biologiques les jours 0 et 28 étaient normales, excepté les moyennes de la créatinémie pour les deux bras de traitement (Tableau XVI).

Tableau XVI: Répartition des valeurs de laboratoire dans le temps (Tolérance biologique)

	As+SMP				PZQ				p*
	Moyenne±SD	Med	Min Max	NAV	Moyenne±SD	Med	Min Max	NAV	
GB (10³/µL)									
Jour 0	7,3±2,1	6,9	3,4 ; 17,6	46	7,3±2,1	7	2,8 ; 18,0	43	0,622
Jour 28	7,7±2,6	7,2	3,0 ; 17,9	78	7,1±2,0	6,8	3,1 ; 20,6	43	0,007
p**	0,005				0,005				
GR (10³/µL)									
Jour 0	4,5±1,1	4,4	2,8 ; 24,0	26	4,4±0,5	4,4	1,8 ; 6,9	24	0,675
Jour 28	4,4±0,4	4,4	3,2 ; 5,7	15	4,4±0,4	4,4	3,0 ; 6,1	22	0,628
p**	0,025				0,005				
Hb (g/dl)									
Jour 0	11,2±1,4	11,4	7,4 ; 13,9	64	11,1±1,5	11,4	3,7 ; 14,3	63	0,746
Jour 28	11,4±0,9	11,4	7,9 ; 14,5	18	11,3±0,9	11,4	7,4 ; 13,4	17	0,981
p**	0,488				0,376				
Ht (%)									
Jour 0	35,5±3,1	35,6	25,3 ; 44,3	21	35,3±3,3	35,6	14,9 ; 43,0	18	0,57
Jour 28	35,1±2,6	35,3	27,3 ; 42,6	10	34,9±2,6	35	26,9 ; 41,8	11	0,537
p**	<0,001				0,001				
VGM (fL)									
Jour 0	80,8±5,7	80,8	60,9 ; 98,2	20	80,3±6,4	81,2	57,1 ; 99,2	38	0,568
Jour 28	80,2±5,6	80,5	60,0 ; 94,0	23	80,2±6,0	81,1	56,9 ; 95,5	32	0,706
p**	0,011				0,339				
CGMH (g/dl)									
Jour 0	31,5±2,8	32,3	21,7 ; 35,5	100	31,4±3,1	32,2	21,1 ; 50,3	102	0,61
Jour 28	32,3±1,2	32,4	26,3 ; 36,1	33	32,4±1,2	32,4	26,4 ; 35,4	31	0,486
p**	0,038				<0,001				
TGMH (pg)									
Jour 0	25,4±3,0	25,9	14,9 ; 31,7	60	25,3±3,5	26	13,1 ; 41,7	73	0,827
Jour 28	25,9±2,4	26,3	15,8 ; 39,1	27	25,9±2,4	26,4	16,8 ; 31,2	33	0,557
p**	0,527				0,003				
Plaquettes (10³/µL)									
Jour 0	364,2±90,2	359	36,0 ; 804,0	53	363,3±96,7	354	142,0 ; 1000,0	54	0,522
Jour 28	338,6±85,6	330	94,0 ; 799,0	30	347,6±91,2	338,5	83,0 ; 965,0	46	0,206
p**	<0,001				<0,001				
Lymphocytes (10³/µL)									
Jour 0	2,9±0,8	2,7	1,2 ; 6,3		2,8±0,8	2,8	1,2 ; 7,3		0,911
Jour 28	2,9±0,8	2,8	1,3 ; 5,6		2,9±1,0	2,8	1,1 ; 14,1		0,403
p**	0,63				0,169				
ALAT (U/L)									
Jour 0	29,8±16,5	25	6,0 ; 146,3	31	28,8±15,8	23,7	9,1 ; 118,5	31	0,172
Jour 28	26,4±17,3	23,1	6,2 ; 274,7	14	26,1±13,6	22,9	3,6 ; 138,7	18	0,682
p**	<0,001				0,004				
ASAT (U/L)									
Jour 0	43,1±26,6	38,4	15,2 ; 451,0		40,4±22,3	36,3	9,7 ; 398,0		0,109
Jour 28	43,9±20,9	39,3	14,7 ; 194,2		44,3±20,8	39,1	9,9 ; 173,6		0,973
p**	0,165				0,016				
Créatinine (µM/L)									
Jour 0	75,8±34,1	72	10,3 ; 621,0	374	73,7±18,9	70,9	37,2 ; 148,1	377	0,52
Jour 28	84,7±24,6	82,3	26,0 ; 313,1	385	86,9±26,8	83,2	35,8 ; 228,9	383	0,59
p**	<0,001				<0,001				

* Mann-Whitney U test

** Wilcoxon T test for paired samples

VII. DISCUSSION ET COMMENTAIRES

Méthodologie

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé double insu comparant l'efficacité d'As+SMP versus PZQ dans le traitement de la bilharziose urinaire.

Les raisons du choix du village de Dialakorodji comme site d'étude relèvent de l'hyper endémicité bilharzienne pour *S. haematobium* avec une prévalence de 70,8% selon la classification de l'OMS (1985). Il faut aussi noter que les études antérieures menées à Dialakorodji ont permis d'établir une bonne relation entre les communautés du site et le DEAP/MRTC/FMPOS.

Caractéristiques des données à l'inclusion

Les données collectées à l'inclusion (âge, sexe, données hématologiques, données biochimiques et parasitologiques) étaient comparables dans les deux bras de traitement.

Données d'efficacité

Le taux de guérison (sans test de viabilité) au jour 28 était statistiquement plus faible pour le bras As+SMP que pour le bras PZQ (43,3% versus 53,0% avec $\text{Chi}^2=6,44$; $p=0,0111$) [tableau 10]. Le taux de guérison au jour 28 (basé sur la viabilité des œufs) était aussi statistiquement plus faible pour le bras As+SMP que pour le bras PZQ (81,4% versus 97,7%; $\text{Chi}^2=55,26$; $p<10^{-3}$) [Tableau 11]. Adam, I. et al.¹⁴ ont trouvé que l'As+SMP et l'AT+LU ont donné des résultats satisfaisant contre les infections à *schistosoma mansoni* lorsqu'ils sont administrés comme traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* simple au Soudan en 2007.

Boulanger D, Dienq Y, Cisse B, et al.³⁸ ont signalé, avec 92,6% du taux de guérison, que l'artésunate plus sulfadoxine / pyriméthamine et l'artésunate plus amodiaquine sont efficaces lorsqu'ils sont administrés comme traitement de la schistosomiase et du paludisme à *Plasmodium falciparum* en coinfection au Sénégal en 2007. Ce résultat est comparable à celui de notre travail.

En 2002, De Clercq et al. ont obtenu une bonne efficacité de l'artésunate aux Sénégal. En 2004, Inyang-Etoh et al. ont fait état d'une bonne efficacité de l'artésunate chez les élèves âgés de 5 à 18 ans au Nigéria dont le taux de Guérison était 70% pour des sujets qui avaient des poids compris entre 41-50 kg et 79% pour ceux qui pesaient entre 31-40 kg. Toutes ces deux études ont trouvé des résultats comparables aux nôtres.

En 2009, Inyang-Etoh et al.³⁹ ont trouvé un taux de guérison de 75 % versus 73,8% (artésunate versus praziquantel) lors d'une étude évaluant l'efficacité d'une combinaison d'artésunate et de

praziquantel dans le traitement de la schistosomiase urinaire au Nigeria. Ce résultat est comparable aux résultats de notre étude.

N'Goran et *al.* ont fait état d'une efficacité modérée après un traitement répété par voie orale de l'artéméther (6 mg / kg une fois toutes les 3 semaines) chez les écoliers en Côte d'Ivoire en 2003.

Nos résultats sont différents de celui de Bormann et *al.* en 2001, qui ont trouvé un taux de guérison de 27% pour l'artésunate contre 73% pour le praziquantel. Pendant 3 jours de traitement chez les enfants d'âge scolaire au Gabon. Cette différence pourrait s'expliquer par la petite taille d'échantillon de cette étude.

Nos résultats montrent une efficacité supérieure par rapport à ceux de l'étude menée par Ayoub A. Mohamed et *al.*⁴⁰ (2009) au Soudan, sur l'espèce mansonii qui a trouvé un taux de guérison de 58,6% versus 100% après 28 jours de traitement avec Artésunate + SP versus Praziquantel. Cette étude a utilisé un autre médicament en combinaison avec l'artésunate et l'espèce contre lequel il a été administré était également différente de celui de notre étude.

Au jour 0, la charge parasitaire était comparable tandis qu'au jour 28 la différence était statistiquement significative. Les faibles excréteurs dans les deux bras de traitement As+SMP versus PZQ étaient respectivement de 50,88% des sujets versus 52,78% des sujets. Les forts excréteurs dans les deux bras de traitement As+SMP versus PZQ étaient respectivement de 49,12% sujets versus 47,22% sujets (Tableau 7).

Le praziquantel était plus efficace contre les infections à *Schistosoma haematobium* comparé à l'association As + SMP.

Au jour 28, la charge parasitaire chez le groupe bénéficiant de l'As+SMP a été supérieure à celui du PZQ (18,62% sujets versus 2,31% sujets). A ce stade de traitement il n'y avait plus de forts excréteurs (oviurie \geq 50 œufs/10 ml). Dans le groupe As + SMP, les faibles infections à *S. haematobium* ont été découvertes chez 18,6% des enfants contre 2,3% des enfants dans le groupe PZQ.

Une étude sur la prévention des infections à *Schistosoma haematobium* a été menée par N'goran et *al.* en Côte d'Ivoire utilisant l'artéméther. Les résultats de cette étude ont montré que 3,2% des sujets avaient une oviurie \geq à 50 œuf/10ml d'urine après traitement par artéméther. Ce résultat était différent du résultat de notre étude. La taille de l'échantillon de cette étude était faible et en plus de ça, nous n'avons pas utilisé les mêmes produits.

Au jour 0, l'hématurie (Hemastix test) était comparable dans les deux bras de traitement ($\text{Chi}^2=3,17$; $p=0,075$). La fréquence de l'hématurie dans les bras de traitement As+SMP versus PZQ était respectivement de 83,1% versus 87,6% [Tableau 8] à 57,5% versus 49,7% au jour 28 après traitement (Tableau 13). Au jour 28, on a observé que la fréquence de l'hématurie était statistiquement plus élevée pour le bras As+SMP que pour le bras PZQ ($\text{Chi}^2 = 4,77$; $p = 0,0289$). [Tableau 13].

Au jour 0, l'aspect des urines était comparable dans les deux bras de traitement ($\text{Chi}^2=1,75$; $p=0,1862$). La fréquence dans les bras de traitement As+SMP versus PZQ était respectivement de 40,8% versus 45,5% [Tableau 9] à 7,7 % versus 7,2 % au jour 28 après traitement (Tableau 14). Il n'existe pas une différence statistiquement significative ($\text{Chi}^2=0,06$; $p=0,808$) [Tableau 14]. Dans le groupe AS + SMP, l'hématurie macroscopique et l'hématurie microscopique ont été découvertes dans 7,7% et 57,5%, respectivement, contre 7,2% et 49,7%, respectivement, dans le groupe PZQ.

L'hématurie macroscopique était sensiblement plus faible chez les enfants qui ont reçu As+SMP, aussi que le PZQ. Nos résultats ne diffèrent pas de ceux trouvés par d'autres auteurs ^{4, 12,39}.

Tolérance clinique et biologique des médicaments

Une bonne tolérance thérapeutique était observée, aucun évènement adverse grave n'a été enregistré au cours de l'étude. Cependant du jour 0 au jour 28, des symptômes bénins avaient été notés dans chacun des bras, ils étaient soit apparus après la prise médicamenteuse, soit exacerbés après le traitement. Ils étaient constitués d'effets indésirables cliniques soient liés aux médicaments, soient liés à la schistosomose. Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Nos résultats étaient comparables à ceux des études précédentes ^{41, 42, 43, 12, 44, 45}. Dans le bras As+SMP, 341 sujets ont fait des effets indésirables, 2 étaient liés au médicament tandis que 339 n'étaient pas liés au médicament. Les plaintes les plus fréquentes étaient les vomissements suivis de douleurs abdominales et de céphalées. Dans le bras PZQ, 242 sujets ont fait des effets indésirables, 9 étaient liés au médicament tandis que 233 n'étaient pas liés au médicament. Les céphalées, les douleurs abdominales et les vomissements étaient les plus fréquents. Ces différents symptômes ont disparus avant la fin du suivi. Les effets indésirables liés aux traitements étaient plus fréquent dans le groupe PZQ comparé au groupe As+SMP, $p=0,033$. Les études précédentes ont montré des effets indésirables similaires dans les deux bras de traitement ^{46, 47, 48, 49, 50}.

En général, les moyennes des paramètres biologiques les jours 0 et 28 étaient normales, excepté les moyennes de la créatinémie pour les deux bras de traitement. Ce qui peut être expliqué par l'effet de *S. haematobium* sur les reins^{51, 52, 53}.

VIII. CONCLUSION

Au terme de notre travail, nous pouvons dire que :

Le PZQ est plus efficace que l'As+SMP dans le traitement de la schistosomose. Le taux de guérison était de 97,7% sous PZQ contre 81,4% sous As+SMP, $\chi^2=55,26$; $p<10^{-3}$. Les deux molécules étaient bien tolérées sur le plan clinique et biologique. Les effets secondaires les plus fréquents étaient : les céphalées, la douleur abdominale et les vomissements qui étaient respectivement de 15,5%; 12,5%; et 8,3% sous PZQ et les vomissements 26,5%, la douleur abdominale 18,5% et les céphalées 15,5% sous le bras As+SMP. Cependant la dose utilisée dans cet essai était celle utilisée pour traiter le paludisme. Il apparaît justifiable de poursuivre les études de recherche tenant compte de la dose et du schéma de traitement pour évaluer l'efficacité et la tolérance de As+SMP sur les espèces de schistosomes.

IX. RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude nous recommandons de :

- évaluer l'efficacité de la combinaison As+SMP sur les schistosomoses en utilisant le même schéma thérapeutique que dans le traitement du paludisme.
- évaluer l'efficacité de la combinaison As+SMP plus praziquantel sur les schistosomes.
- faire des études doses-efficacités avec la combinaison As+SMP sur les schistosomoses.

X. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. **Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L.** The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000; 77 (1): 41-51.
2. **Organisation Mondiale de la Santé,** du 2 au 4 Décembre 1998. Rapport de la consultation informelle de l'O.M.S. sur la lutte contre les schistosomias. Genève.
3. **Utzinger J, Keiser J, Shuhua X, Tanner M, Singer BH.** Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. *Antimicrob. Agents Chemother* May 2003; 1487-1495.
4. **N'Goran EK, Utzinger J, Gnaka H, Yapi A, N'Guessan NA, Kigbafori SD, Lengeler C, Chollet J, Shuhua X, Tanner M.** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral artemether for the prevention of patent *Schistosoma hæmatobium* infections. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68(1): 24-32.
5. **Engels D, Chitsulo L, Montresor A, Savioli L.** The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. *Acta Trop* 2002; 82(2): 139-46.
6. **Tangara M.** Aspects chirurgicaux des séquelles de la bilharziose urinaire. Thèse Med, Bamako, 2002; 60, 80p.
7. **Chatelain Ch.** 1978. La bilharziose uro-génitale/ Ch chatelain avec la collaboration de Jhya Savatowski. Paris: Mason, 684p.
8. **Doumbo O, Dabo A, Diallo M, Doucoure B, Akory AI, Balique H, Quilici M.** Epidemiology of human urban schistosomiasis in Bamako in Mali (the case of the "populous quarter of Bankoni"). *Med Trop* 1992; 52(4): 427-34.
9. **Dabo A, Sow MY, Sangaré L, Maïga I, Keïta A, Bagayoko Y, Kouriba B & Doumbo O.** Transmission de la schistosomose urbaine et prévalence des helminthoses intestinales à Bamako, Mali. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; 96(3): 187-190.
10. **Utzinger J, Xiao SH, Tanner M, Keiser J.** Artemisinins for schistosomiasis and beyond. *Curr Opin Investig Drugs* Feb 2007; 8(2): 105-116.
11. **Borrmann S, Szlezak N, Faucher JF, Matsiegui PB, Neubauer R, Binder RK, Lell B, Kreamsner PG.** Artesunate and praziquantel for the treatment of *Schistosoma hæmatobium* infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 15 Nov 2001; 184(10): 1363-6.
12. **De Clercq D, Vercruyse J, Kongs A, Verle P, Dompnier JP, Faye PC.** Efficacy of artesunate and praziquantel in *Schistosoma hæmatobium* infected schoolchildren. *Acta Trop* Apr 2002; 82(1): 61-6.

-
- 13. Fenwick A, Keiser J, Utzinger J.** Epidemiology, burden and control of schistosomiasis with particular consideration to past and current treatment trends. *Drugs Fut* 2006; 31(5): 413-425.
- 14. Adam I, Elhardello OA, Elhadi MO, Abdalla E, Elmardi KA, Jansen FH.** Antischistosomal efficacy of artesunate plus Sulfamethoxypyrazine/pyrimethamine and artemether-lumefantrine administered as treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. In Press 2007.
- 15. Inyang-Etoh PC, Ejezie GC, Useh MF, Inyang-Etoh EC.** Efficacy of artesunate in the treatment of urinary schistosomiasis in an endemic community in Nigeria. *Ann Trop Med Par* 2004; 98(5): 491-499.
- 16. Al Waili N, Al Waili N.** Praziquantel for treatment of malaria. *J Pak Med Assoc* Dec 1998; 48 (12): 378-9.
- 17. Thune P.** Cercarial dermatitis or swimmer's itch a little know but frequently accruing disease in Norway. *Tidskr Nor Laege foren* 1994; 114(15): 1694-1695.
- 18. Kolarova L, Horan P.** Significance of Schistosoma lectins in the host allergic reaction evoked by penetration of cercaria. *Cas Lek Cesk* 2000; 139 Suppl 1: 42-45.
- 19. Gentilini M.** 1993 Médecine tropicale. Médecine - Sciences Flammarion 221-235
- 20.** A short general history of the MRC <http://www.mrc.ac.za/history/early.htm>
- 21. Marc Gentillin,** 1993. *Med trop.* N°5. Paris Flammarion Med Sc: 928p
- 22. Organisation Mondiale de la Santé,** du 2 au 4 décembre 1998. Rapport de la consultation informelle de l'OMS sur la lutte contre les schistosomiasés.
- 23. Chippaux J P,** du 15 au 18 Février 2000. La lutte contre les schistosomiasés en Afrique de l'Ouest. Communications présentées à l'atelier sur les difficultés rencontrées dans la mise en oeuvre des programmes de lutte contre les schistosomiasés en Afrique de l'Ouest Niamey-Cermes, P.P.290.
- 24. Van Der Werf MJ, SJ de Vlas, S Brooker, CW Looman NJ Nagelkere, JD Habbena and D Engels.** Quantification of clinical morbidity associated with Schistosoma infection in sub Sahara Africa. *Acta Trop* 2003; 86: 125-139.
- 25. WHO,** 2000. Prevent and control of schistosomiasis soil-transmitted helminthiasis. WHO Tech Rep Ser 912: I-vi, 1-57, back cover.
- 26. TRAORE M,** 1994. A study of the epidemiology of schistosomiasis in MALI Towards a rationally based national control program. PHD University of LONDON Thesis
- 27. Corachan M, Ruiz L, Valls ME, Gascon J,** 1992. Schistosomiasis and the Dogon country (Mali)

28. **De Clercq D, Rollison D, Diarra A, Sacko M, Coulibaly G, Landouré A, Traoré M, Southgate VR, Kaukas A, Vercruyse J.** Schistosomiasis in Dogon country, Mali: Identification and prevalence of the species responsible for infection in the local community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* Nov-Dec 1994; 88(6): 653-6.
29. **Maïga IAK,** 1999. Impact du Woyowayanko sur la distribution de la schistosomiase en milieu scolaire du District de Bamako(Djikoroni). Mémoire de fin d'étude de l'ENSUP de Bamako 51p.
30. **Dabo A, Doucoure B, Koïta O, Diallo M, Kouriba B, Klinkert MQ, and Doumbia S.** Ré-infection par *Schistosoma haematobium* et *mansoni* à l'Office du Niger au Mali malgré la prise répétée de Praziquantel. *Med Trop* 2000; 60: 351-355.
31. **Brinkman UK, Werler C, Traoré M, Doumbia S and Diarra A.** Experience with mass chemotherapy in the control of schistosomiasis in Mali. *Trop Med* 1988; 39: 169-174.
32. www.medecinetropicale.free.fr/cours/schistosomoses.htm
33. **Gryseels B, Mbaye A, De Vlas SJ, Stelma FF, Guissé F, Van Lieshout L, Faye D, Diop M, Ly A, Tchuem-Chuenté LA, Engels D, Polman K.** Are poor responses to praziquantel for the treatment of the *Schistosoma mansoni* infection in Senegal due to resistance? An overview of the evidence. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 864-873
34. **Utzinges J, N'goran EK, N'Dri A, Lengeler C, Xiao SH, Tanner M.** Oral artemether for prevention of *Schistosoma mansoni* infection: randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1320-1325.
35. Bilharziose hépatique (schistosomiase hépatique)-Encyclopédie médicale-Medix
<http://www.medix.free.fr/sim/bilharziose-hepatique.php>: 19/12 :2008
36. **Capron A, Riveau G et Capron M.** Strategies against Schistosomiasis. An update. *J. Chemotherapy* 200; 12: 47.
37. **De Clercq D, Vercruyse J, Verlé P, Kongs A, Diop M.** What is the effect of combining artesunate and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infections? *Trop Med Int Health* 2000; 5(10): 744-746.
38. **D Boulanger, Y Dieng, B Cisse, F Remoue, F Capuano, JL Dieme and al.** Antischistosomal efficacy of artesunate combination therapies administered as curative treatments for malaria attacks. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 113–116.
39. **P.C. Inyang-Etoh, G.C. Ejezie, M.F. Useh and E.C. Inyang-Etoh,** Efficacy of a combination of praziquantel and artesunate in the treatment of urinary schistosomiasis in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 38–44.
40. **Mohamed Aa, Mahgoub HM, Magzoub M, Gasim GI, Eldein WN, Ahmed AE, Adam I.** Artesunate plus sulfadoxine/pyrimethamine versus praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* in eastern Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 10 Oct 2009; 103: 1062-1064

-
- 41. Joako WG, Muchemi G, Oguya F O.** Praziquantel side effects during treatment of *Schistosoma mansoni* infected pupils in Kibwezi, Kenya. East African medical journal 1996; 73, no8: 499-501.
- 42. Berte N, Gundersen SG, Abebe F, Birrie H, Medhin G, Gemetchu T.** Praziquantel side effects and efficacy related to *Schistosoma mansoni* egg loads and morbidity in primary school children in north-east Ethiopia. Acta Trop 1999; 72: 53-63.
- 43. Issaka Sagara, Alassane Dicko, Abdoulaye Djimde, Ousmane Guindo, Mamady Koné, Youssouf Tolo, Mahamadou A Thera, Moussa Sogoba, Moussa Fofana, Amed Ouattara, Mady Sissoko, Herwig F Jansen, and Ogobara K Doumbo.** A randomized trial of Artesunate-Sulfamethoxypyrazine-Pyrimethamine versus Artemether-Lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium Falciparum* Malaria in Mali. Am J Trop Med Hyg 2006; 75 (4): 630-636.
- 44. Gryseels B, Nkulikyinka L, Coosemans MH.** Field trials of praziquantel and oxamniquine for the treatment of *Schistosoma mansoni* in Burundi. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987; 81: 641-644.
- 45. WHO, 2002b.** Report of the Informal Consultation on the use of praziquantel during Pregnancy/Lactation and Albendazole/Mebendazole in Children under 24 months. World Health Organization, Geneva, WHO/CDC/CPE/PVC/2002.4.
- 46. Stelma FF, Talla I, Sow S, Kongs A, Niang M, Polman K, Deelder AM, Gryseels B.** Efficacy and side effects of Praziquantel in an epidemic focus of *Schistosoma mansoni*. Am J Trop Med Hyg 1995; 53: 167-170.
- 47. N Midzi, D Sangweme, S Zinyowera, MP Mapingure, KC Brouwer, N Kumar, F Mutapi, G Woelk, T Mduluzi.** Efficacy and side effects of praziquantel treatment against *Schistosoma haematobium* infection among primary school children in Zimbabwe. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008; 102: 759-766.
- 48. Raso G, N'Goran EK, Toty A, Luginbuhl A, Adjoua CA, Tianbi NT, Bogoch II, Vounatsou P, Tanner M, Utzinger J.** Efficacy and side effects of praziquantel against *Schistosoma mansoni* in a community of western Côte d'Ivoire. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004; 98: 18-27.
- 49. Kimura E, Kamou GM, Kiliku FM, Muhoho ND, Waiyaki PG, Simoda M, Aoki Y.** Side effects of praziquantel in the treatment of urinary schistosomiasis in Kenya. Trop Med 1992; 34: 91-96.
- 50. Kabatereine NB, Kimijumbi J, Ouma JH, Sturock RF, Butterworth AE, Madsen H, Ornbjerg N, Dunne DW, Vennervald BJ.** Efficacy and side effects of praziquantel treatment in a highly endemic *Schistosoma mansoni* focus at lake Albert, Uganda. Trans R Soc Trop Med Hyg 2003; 97: 599-603.

51. Nmorsi OP, Ukwandu NC, Ogoinja S, Blackie HO, Odike MA. Urinary tract pathology in *Schistosoma haematobium* infected rural Nigerians. Southeast Asian J Trop Med Public Health Jan 2007; 38(1): 32-7.

52. Brouwer KC, Ndhlovu PD, Wagatsuma Y, Munatsi A, Shiff CJ. Epidemiological assessment of *Schistosoma haematobium*-induced kidney and bladder pathology in rural Zimbabwe. Acta Trop Mar 2003; 85(3): 339-47.

53. Kouriba B, Traore HA, Dabo A, Sangare L, Guindo H, Keita AS, Reimert CM, van Dam GJ, Deelder AM, Doumbo O, Dessein AJ. Urinary disease in 2 Dogon populations with different exposure to *Schistosoma haematobium* infection: progression of bladder and kidney diseases in children and adults. J Infect Dis 15 Dec 2005; 192(12): 2152-9

FICHE SIGNALÉTIQUE**Nom :** KAMATE**Prénom :** Bourama**Titre de la thèse :** Evaluation de l'efficacité de l'artésunate + sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine versus praziquantel dans le traitement de la bilharziose urinaire chez les enfants de 6 à 15 ans au Mali**Année de soutenance :** 2008-2009**Ville de soutenance :** Bamako**Pays d'origine :** Mali**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).**Secteurs d'intérêt :** Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires(DEAP).**VIII. RESUME**

Nous avons mené un essai clinique randomisé double aveugle comparant l'efficacité d'As+SMP versus PZQ dans le traitement de la bilharziose urinaire.

L'étude a été effectuée d'août 2007 à décembre 2007 à Dialakorodji, Mali. Les participants âgés de 6 à 15 ans, excréteurs d'œufs de *Schistosoma haematobium* résidant à Dialakorodji ont été assignés au hasard à recevoir l'As+SMP ou le PZQ. Un total de 800 (400 dans chaque bras) ont été inclus.

Les données collectées à l'inclusion étaient comparables dans les deux bras de traitement. Le taux de guérison au jour 28 (basé sur la viabilité des œufs) était statistiquement plus faible pour le bras As+SMP que pour le bras PZQ soit 81,4% versus 97,7%, $\text{Chi}^2=55,26$; $p<10^{-3}$.

Au jour 28, les patients ayant une charge parasitaire comprise de 1-49 étaient au nombre de 18,62% pour le bras As+SMP et de 2,31% pour le bras PZQ avec une différence statistiquement significative, $\text{Chi}^2 = 55,26$; $p < 10^{-3}$. Aucun patient n'avait une charge parasitaire ≥ 50 œufs/10ml d'urine 28 jours après le traitement. La fréquence de l'hématurie (Hemastix) dans les bras de traitement As+SMP versus PZQ était respectivement 57,5%

versus 49,7% le jour 28. La différence était statistiquement significative, $\text{Chi}^2=4,77\%$; $p=0,0289$. La fréquence de l'hématurie (Aspect des urines) dans les bras de traitement As+SMP versus PZQ était respectivement 7,7% versus 7,2% au jour 28. Cette différence n'était pas statistiquement significative, $\text{Chi}^2=0,06$; $p=0,808$.

Aucun évènement indésirable grave ou sérieux ou d'anomalie significative de laboratoire (hémogramme ou biochimie) n'a été enregistré. Les évènements indésirables liés aux médicaments tels que: vomissements, douleurs abdominales étaient significativement moins élevés dans le bras As+SMP comparés au bras PZQ.

Mots clés : Efficacité, Artesunate + Sulfamethoxyprazine/Pyriméthamine, Praziquantel, Bilharziose urinaire.

SERMENT D'HYPPOCRATE

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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

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

JE LE JURE.

