

ORGANISATION DE COORDINATION ET DE COOPERATION
POUR LA LUTTE CONTRE LES GRANDES ENDEMIES

CENTRE MURAZ

SECTION PARASITOLOGIE

LABORATOIRE DES SCHISTOSOMIASES

N^o 12 / RAPP. PARA. SCHISTO. 78

MISSION O.R.S.T.O.M.

auprès de l'O.C.I.C.G.E.

N^o 7.044 / Doc. Tech. OCCGE

RAPPORT SEMESTRIEL n^o 1

PROTOCOLE D'ACCORD OCCGE - LABORATOIRE PFIZER

TITRE : Essai de traitement de masse de la bilharziöse
intestinale à Schistosoma mansoni par prises unique
répétées d'Oxamniquine (VANSIL)

par

C. BOUDIN (1) et J.P. MOREAU (2)

(1) Docteur en médecine, Parasitologiste de l'ORSTOM,
Laboratoire des Bilharziöses du Centre Muraz

(2) Médecin Biologiste, Directeur du Centre Muraz.

4 JUL. 1979

O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence

n^o 9747 Ed. 17ed

ex 1

R E S U M E

L'essai a débuté dans un village proche de Bobo-Dioulasso où la prévalence de la bilharziose à S. mansoni est de 44,7 p. cent (311 habitants, examens de selles pratiqués pour 288 personnes, 128 examens positifs). Le 10 Mars 1978 l'oxamniquine a été distribué à toute la population à raison de 15 mg/kg en une seule prise. Le premier contrôle parasitologique des selles a été effectué 1 mois après la prise du médicament. Cet examen a été pratiqué pour 247 habitants dont 100 étaient positifs lors du premier examen. Sur ces 100 sujets, 9 seulement étaient positifs lors de l'examen de contrôle après traitement. Le taux de négativation atteint donc 91 p. cent. Trois nouveaux sujets, négatifs lors du premier examen, se sont révélés positifs lors du second. Il est prévu un troisième examen de selles et un nouveau traitement de toute la population six mois après le premier traitement (Septembre 1978). Un quatrième examen de selles aura lieu un mois plus tard. Les résultats feront l'objet du rapport semestriel N° 2 (Octobre 1978).

INTRODUCTION

Les buts de cet essai thérapeutique sont doubles :

- juger de la sensibilité de la souche locale de Schistosoma mansoni à ce nouveau schistosomicide
- juger de l'effet d'une thérapeutique de masse administrée en 3 cures semestrielles, sur l'évolution de l'endémie et la transmission de la maladie.

Le village de DAFINSO (320 habitants) a été choisi comme lieu de l'essai thérapeutique. Il est situé à une vingtaine de kilomètres au Nord-Ouest de Bobo-Dioulassa.

1. METHODES D'ETUDE

1.1. Protocole

Un premier protocole avait été proposé l'année dernière entre le Centre Muraz et les laboratoires Pfizer. Il prévoyait notamment l'étude des protides sanguins, le dosage des IgG au cours de l'évolution de la maladie sous thérapeutique ; ainsi que la cinétique des anticorps spécifiques par Immunofluorescence indirecte. Panamasso, village de 635 habitants avait été choisi pour l'essai.

Malheureusement, les prises de sang ont rebuté la population et l'essai thérapeutique n'a pu être poursuivi.

Nous avons alors décidé, en accord avec les laboratoires Pfizer, de refaire l'essai thérapeutique dans un autre village, en supprimant les ponctions veineuses. Le village de Dafinso a été choisi en raison de sa proximité, de l'indice de prévalence de l'infection bilharzienne, à S. mansoni, et des bonnes relations avec le Chef de village.

Le protocole expérimental est le même que celui fixé antérieurement :

- J moins 30 : Convocation de la population
Examen parasitologique des selles et des urines.
- J 0 : Traitement systématique de toute la population de 3 à 65 ans.
- J+1 mois : Contrôle parasitologique de toute la population.

- J+6 mois : Contrôle parasitologique de toute la population, nouvelle cure thérapeutique de masse.
- J+7 mois : Contrôle parasitologique de toute la population.
- J+12 mois ; Contrôle parasitologique, nouvelle cure thérapeutique de masse
- J+13 mois : Contrôle parasitologique.

La conduite à tenir ultérieurement sera fonction des résultats et de l'efficacité d'un tel traitement sur la transmission.

1.2. Recensement de la population

Nous avons, dans un premier temps, recensé toute la population du village, en prenant comme base la famille.

Chaque chef de famille se présentait avec sa carte de famille numérotée, et toute sa famille derrière lui. Chaque individu était enregistré avec son nom, prénom, n° de famille, n° d'identification, âge et sexe. Cette méthode nous a permis, par la suite, de retrouver facilement les individus et d'être sûr d'avoir toute la population.

Les examens parasitologiques initiaux ont porté sur les selles et les urines, afin de déterminer l'indice de prévalence pour les deux affections.

13. Examen parasitologique des urines

L'examen parasitologique des urines a été fait selon une technique mise au point au Centre Muraz. (Ref. : PLOUVIER et al., Méd. trop., 1975, 35, 226 - 232). Il était essentiellement qualitatif.

1.4. Examen parasitologique des selles

Il avait pour but de préciser la présence ou l'absence d'oeufs de S.mansoni, sans numération. On prélève une parcelle de selle de chaque individu, correspondant à une cuiller mesure (1,125 ml soit 5 g environ). Le numéro d'identification du malade est reporté sur le flacon contenant 10 ml de solution M.I.P. (Merthiolate - Iode - Formel, réactif de SAPERO et LAWLESS) ; agent conservateur, colorant et permettant une concentration des oeufs. La parcelle de selle est introduite dans le flacon, triturée et stockée. Au laboratoire, la suspension est centrifugée après addition d'éther et le culot examiné entre lame et lamelle à l'objectif 10x.

1.5. Distribution du médicament

Pour la distribution du médicament, nous avons procédé à une pesée de chaque individu. La dose théorique envisagée était de 15 mg/kg en une prise unique. Le médicament étant sous forme de gélule non sécable, nous n'avons pu respecter rigoureusement cette dose théorique :

10 kg	½ cuiller à café
15	1 cuiller à café
20	1 gélule
25	1 "
30	2 "
35	2 "
40	2 "
45	3 gélules
50	3 "
55	3 "
60	4 gélules
65	4 "

La première distribution du médicament a été faite à jeun.

2. RESULTATS et COMMENTAIRES DE L'ENQUETE EPIDEMIOLOGIE

2.1. Résultats

A J O nous avons recensé et examiné 311 sujets. Quelques habitants du village étaient absents (une douzaine environ). Tous les habitants n'ont pu donner des selles ou des urines ce jour là. Néanmoins nous avons pu recueillir et examiner 288 selles et 307 urines (notons que les individus n'ayant pu donner de selles, appartiennent à tous les âges).

En ce qui concerne les examens parasitologiques des selles, nous avons trouvé 129 positifs sur les 288. L'indice de prévalence pour S. mansoni est de 44,7 %.

En ce qui concerne les examens parasitologiques des urines nous avons trouvé 17 positifs sur les 307. L'indice de prévalence pour S. haematobium est de 5,5%. L'infection à S. haematobium est donc très faible dans ce village.

Il nous est apparu intéressant de déterminer les indices de prévalence pour les différentes tranches d'âge.

En effet tous les individus du même village n'ont pas les mêmes risques d'infection. La fréquence des contacts avec l'eau est fonction du mode de vie. Les résultats sont résumés dans le tableau N° 1 et le graphique n° 1. Nous avons choisi des tranches d'âge quinquennales.

2.2. Commentaires

Nous voyons d'emblée sur le graphique n° 1 que la prévalence augmente régulièrement avec l'âge jusqu'à 30 - 34 ans puis décroît plus ou moins régulièrement ensuite.

La tranche d'âge avec la prévalence maximum est celle des 30 - 34 ans pour les deux sexes.

La prévalence est supérieure à 50% entre 15 et 39 ans pour les deux sexes.

Enfin, la prévalence à partir de 10 ans est plus élevée chez la femme que chez l'homme.

Nos effectifs pour les tranches d'âge à partir de 20 ans sont un peu faibles pour en tirer des conclusions valables statistiquement. Aussi avons nous groupé certaines tranches d'âge, qui sont en pratique d'un emploi plus commode. En effet sur le terrain, il est difficile de donner un âge réel à chaque individu, sans le secours des cartes de famille. Par contre il est facile de définir les tranches d'âge de 5 à 9 ans, de 10 à 14 ans, le groupe des adultes jeunes de (15 à 34 ans) et le groupe des adultes âgés (plus de 34 ans).

Les niveaux de prévalence dans ces différents groupes d'âge sont résumés dans le tableau n° II.

Nous voyons que c'est la population "adulte jeune" qui a le plus fort indice de prévalence.

Que ce sont les femmes jeunes qui ont l'indice maximal de prévalence.

2.3. Discussion

- Les enfants de 0 à 4^{ans} sont difficiles à examiner. D'autre part, à cet âge, ils ont très peu de contacts avec le marigot. Les mères lavent ces enfants à la maison avec de l'eau du puits familial ou celle du marigot ayant séjourné plusieurs heures dans des récipients.

Les chances d'infection à cet âge sont donc très réduites. C'est pour cette raison que nous avons négligé cette tranche d'âge.

- Les enfants de 5 à 9 ans : c'est l'âge de la liberté totale. Ces enfants ne vont bien souvent pas encore à l'école. Ils jouent toute la journée, et le marigot exerce sur eux une puissante attraction, surtout en saison sèche, où la température atteint son maximum annuel. Ainsi s'explique probablement le taux d'infection déjà important chez ces enfants encore jeunes. En raison de leurs activités identiques, il est logique de trouver une même proportion de sujets infectés dans les deux sexes.

- Les adolescents de 10 à 14 ans : il faut ici différencier les deux sexes qui ont des activités différentes à cet âge.

- Les garçons vont aux champs avec le père en saison des pluies pour l'aider, et apprendre. En saison sèche ils vont parfois à l'école toute la journée. Ils ont donc moins souvent l'occasion de se baigner.

Les filles aident leur mère dans les activités ménagères : lavages du linge, de la vaisselle, corvée d'eau ; les contacts avec l'eau sont donc fréquents toute l'année.

Ainsi s'explique la plus forte proportion de filles infectées par rapport à celle des garçons du même âge. Tous ces enfants vivant en milieu d'endémie sont régulièrement réinfectés, et ceci explique l'indice de prévalence de l'infection schistosomienne plus fort à cet âge que chez les jeunes.

- Les adultes jeunes 15 à 34 ans : là encore il faut différencier les deux sexes dans leurs activités.

Les hommes vont aux champs en saison des pluies et y restent toute la journée. Le seul contact avec le marigot est le bain occasionnel. En saison sèche les bains sont plus fréquents mais le plus souvent avec l'eau du puits, l'eau du marigot étant trop boueuse.

Les femmes, de par leurs activités domestiques, sont soumises à de nombreuses réinfections quelque soit la saison.

Avec l'ensemble des tranches d'âge de 15 à 34 ans, nous voyons que 67 % de ce groupe d'individus est infecté. C'est le plus fort pourcentage de tous les groupes choisis. 72,7 % des femmes sont positives contre seulement 63,1 % des hommes.

Cette différence s'explique facilement par les contacts plus fréquents avec l'eau chez les femmes que chez les hommes.

Dans le village étudié, la prévalence maximale se rencontre chez les femmes âgées de 15 à 34 ans. La tranche des enfants d'âge scolaire, de 6 à 12 ans, habituellement utilisée comme indicateur dans la plupart des enquêtes épidémiologiques, ne nous donne qu'un indice de prévalence de 36 % soit 33,3 % pour les filles et 44,4 % pour les garçons.

On peut donc se demander si, dans la bilharziose à S. mansoni, le meilleur indicateur ne serait pas le groupe des femmes jeunes de 15 à 34 ans qui présente l'indice de prévalence maximal. Cette donnée nouvelle mérite d'être vérifiée lors de nos prochaines enquêtes.

- Les adultes âgées : (supérieur à 34 ans) 33,3 % de ces sujets sont infectés, avec une proportion de 19,5 % chez les hommes et 44,8 % chez les femmes. Cela illustre bien encore une fois le risque infectieux plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

Comment expliquer cette diminution de la prévalence après 34 ans alors que les sujets sont soumis à des réinfections régulières.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- Les adultes âgés ont subi, tout au long de leur vie, des infections répétées, ils ont acquis à la longue un certain état d'immunité : que l'on appelle l'immunité de prémunition : (SMITHERS et TERRY 1969 b) permettant de stabiliser la charge parasitaire à un niveau compatible avec la survie de l'hôte. L'excrétion des oeufs est donc diminuée.

- il est possible que l'immunité acquise intervienne directement sur la ponte ovulaire en l'inhibant.

- il est probable que les lésions tissulaires engendrées par les pontes successives d'oeufs, soient plus importantes chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes. Devenues cicatricielles et scléreuses, elles peuvent s'opposer à l'excrétion des oeufs récemment pondus qui sont retenus dans les tissus et ne peuvent gagner la lumière digestive.

Ainsi un plus grand nombre de ces adultes âgés sont considérés comme "négatifs" par rapport aux adultes jeunes, chez qui l'état d'immunité serait moins solidement acquis, et les réactions inflammatoire et scléreuses de la muqueuse digestive moins prononcées.

3. RESULTATS et COMMENTAIRES de L'ESSAI THERAPEUTIQUE

3.1. Résultats

Après cette enquête parasitologique initiale, connaissant le profil épidémiologique de l'infection bilharzienne dans ce village, nous avons traité toute la population avec l'oxamniquine, aux doses mentionnées plus haut. La prise du médicament s'est faite à jeun, le matin, pour des questions de commodité.

Nous avons traité 283 sujets sur les 311 recensés, plus quelques sujets qui ne s'étaient pas présentée la première fois.

Tous les sujets positifs ont été traités.

Un mois après traitement, lors de l'examen parasitologique de contrôle, nous avons interrogé les gens pour connaître les effets secondaires du médicament. Spontanément et un mois après la prise thérapeutique, un grand nombre de sujets se sont plaints de vertiges et de "courbatures". Nous n'avons malheureusement pas pu faire ce jour-là une étude approfondie des manifestations secondaires en fonction de l'âge du sujet.

Lors de la prochaine prise médicamenteuse, nous nous proposons de scinder la population en deux groupes : un premier groupe qui reçoit le médicament à jeun, un deuxième groupe après le repas de midi. Nous pourrions ainsi déduire le pourcentage d'individus se plaignant d'effets secondaires et étudier la fréquence des troubles en fonction de l'âge et du fait d'être à jeun ou non.

L'examen parasitologique de contrôle fait un mois après traitement, a été fait dans les mêmes conditions que l'examen de dépistage. Nous avons pu revoir 247 sujets.

Sur ces 247, 100 sujets étaient positifs avant le traitement, 91 se sont négativés. Soit un taux de négativation de 91 % (avec un seul examen parasitologique de contrôle). Neuf sujets sont restés positifs.

Trois sujets, antérieurement négatifs, sont devenus positifs après traitement. Il s'agit d'enfants de 9, 11 et 13 ans.

3.2. Commentaire et discussion

En ce qui concerne le pourcentage de guérison, nous remarquons que sur les 100 individus traités, 60 avaient plus de 15 ans, 40 moins de 15 ans.

Sur les 60 adultes traités, 58 se sont négativés ; soit un taux de négativation de 96,7 % chez l'adulte.

Sur les 40 enfants traités, 33 se sont négativés ; soit un taux de négativation de 82,5 % chez l'enfant.

Ces chiffres confirment les résultats obtenus par les auteurs Sud américains sur les souches d'Amérique du Sud. Le médicament semble très actif sur la souche locale de S. mansoni ; au contraire des constatations faites par les auteurs d'Afrique du Sud qui n'ont eu qu'une efficacité réduite.

Notons aussi la différence d'efficacité qui existe chez l'enfant par rapport à l'adulte. Nous avons calculé la dose réelle reçue par chaque individu, compte tenu du fait que les gelules ne permettent pas une adaptation stricte de la dose thérapeutique. La dose moyenne réelle reçue par les enfants est de : 11,02 mg/kg.

Peut-être est-ce pour cette raison que le pourcentage de réussite est plus faible que chez l'adulte. Il est donc important pour l'avenir de disposer d'une forme pédiatrique autre que le sirop, et qui permette une adaptation plus stricte de la posologie. La forme suspension buvable est surtout utile chez ^{les} très jeunes enfants de 0 à 4 ans, et ceux-ci font exceptionnellement une bilharziose à cet âge.

CONCLUSION

L'oxamniquine s'avère être un excellent médicament pour le traitement de la bilharziose à S. mansoni dans nos régions. Il s'applique très bien à la thérapeutique de masse, tant par sa prescription en dose unique que par la bénignité des effets secondaires. Pourtant il serait nécessaire que nous disposions d'une présentation plus commode, et permettant une adaptation plus précise de la posologie.

Un certain nombre de problèmes restent à résoudre : l'efficacité réelle de la thérapeutique, c'est-à-dire le pourcentage de guérisons parasitologiques, l'importance des effets secondaires et la possibilité d'interrompre la transmission en utilisant uniquement des cures répétées et en traitant toute la population.

Il faudra aussi définir la durée des intervalles entre chaque cure en fonction du degré d'endémie initial. Nous tâcherons de dégager quelques conclusions au cours de la poursuite de l'essai thérapeutique.

TABLÉAU N° 1

Tranches d'âge	Population totale			Population mascul.			Population féminine		
	T	+	%	T	+	%	T	+	%
0 à 4 ans	2	0	0	-	-	-	-	-	-
5 à 9 ans	53	16	30,9 %	30	9	30 %	23	7	30,4 %
10 à 14 "	61	28	45,9 %	26	11	42,3 %	35	17	48,6 %
15 à 19 "	32	21	65,6 %	11	6	54,5 %	21	15	71,4 %
20 à 24 "	15	10	66,7 %	10	6	60 %	5	4	80 %
25 à 29 "	10	10	55,6 %	9	6	66,7 %	9	4	44,4 %
30 à 34 "	17	14	82,4 %	8	6	75 %	9	8	88,9 %
35 à 39 "	13	7	53,8 %	5	3	60 %	8	4	50 %
40 à 44 "	14	4	28,6 %	5	1	20 %	9	3	33,3 %
45 à 49 "	12	5	41,7 %	3	0	0 %	9	5	55,6 %
50 à 54 "	13	3	23,1 %	9	1	11,1 %	4	2	50 %
55 à 59 "	24	8	33,3 %	13	3	23,1 %	11	5	45,5 %
+ de 60 "	14	3	21,4 %	6	0	0 %	8	3	37,5 %
TOTAL	288	129	44,7 %	135	52	38,5 %	153	77	50,3 %

TABLÉAU N° II

Groupes d'âge	Dénomination	Population totale			Hommes			Femmes		
		T	+	%	T	+	%	T	+	%
5 à 9 ans	Enfants	53	16	30,2 %	30	9	30 %	23	7	30,4 %
10 à 14 ans	Adolescents	61	28	45,9 %	26	11	42,3 %	35	17	48,5 %
15 à 34 ans	Adultes jeunes	82	55	67 %	38	24	63 %	44	31	72,7 %
+ de 35 ans	Adultes âgés	90	30	33,3 %	41	8	19 %	49	22	44,8 %