

Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Faculté des Sciences et Techniques



THESE

Présentée par

Jean AKIANA

Pour obtenir le grade de

Docteur de Troisième Cycle de Biologie Animale

**Susceptibilité au paludisme à *P. falciparum* chez les enfants co-infectés
par les helminthes intestinaux et urinaires au Sénégal :
approches clinique, parasitologique, épidémiologique
et hypothèses immunologiques**

Soutenue le 05 juillet 2003 devant le Jury composé de :

Président :	Monsieur le professeur	Bhen Sikina TOGUEBAYE
Membres :	Monsieur le professeur	Oumar GAYE
	Monsieur le Docteur	Lassana KONATÉ
	Madame le Docteur	Florence MIGOT-NABIAS
	Monsieur le Docteur	Jean-Yves LE HESRAN

DÉDICACES



A mon Père (in mémorium),
A ma mère,
A Antoinette Ngayan ma sœur ;

A Laure Florette Assoh Ondoua,
A ses parents, ses frères et sœurs ;

A Ben Ngambou mon frère,
A son épouse Natacha et les enfants ;

A Yaya Betou mon frère (in mémorium),
A son épouse Georgine et les enfants ;

A Yaya Augustine ma sœur (in mémorium),
A Edmond et Basilia ;

A Blanche ma sœur, son mari, ses enfants,

A mes oncles Guy Vernan, Emile, Paul, Jean, Luc
Dona, Mira, Albert Doli, Maes et leurs familles ;

A mes amis et aux membres de ma famille
décédés durant mon séjour au Sénégal : Yaya
Henriette, Lezin, Oberet, Jacques, Olga Nathalie ;

A Charlemagne mon ami et sa famille !

A mes amis et collègues congolais de la Faculté
des Sciences accueillis à Dakar – Promotion
1994-1995 «génération Cosair».

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été réalisé grâce au cadre institutionnel, matériel et humain que m'a offert le Laboratoire de l'UR 010 «Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical» de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) sous la direction scientifique du Docteur Jean-Yves Le Hesran. Il a été mené en collaboration avec le département de Biologie Animale de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD) qui m'a fait bénéficier d'un bienveillant encadrement du Docteur Lassana Konaté. Pour témoigner ma reconnaissance, il m'est agréable d'exprimer mes remerciements :

A l'IRD qui, à travers le département soutien et formation (DSF), animé par des femmes et des hommes de talent et de cœur, m'a octroyé une allocation de recherche qui m'a permis de conduire à bien mes travaux de thèse et de participer aux formations en immunologie à l'Institut Pasteur de Paris et en santé publique à l'Université Bicêtre, Paris XI.

Au Docteur Jean-Yves Le Hesran, chargé de recherche au centre IRD de Dakar (UR 010, «santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical»). Vous m'avez trouvé un sujet de DEA puis de Thèse et avez assuré mon encadrement scientifique avec patience, rigueur et sensibilité humaine. Grâce à vous, une allocation de recherche m'a été accordée par l'IRD pour m'aider à réaliser ma thèse. Pour tous ces bienfaits, en mon nom propre et au nom de ma famille, trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au Docteur Lassana Konaté, Maître Assistant à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UCAD. Vous avez accepté de participer à ma formation depuis mon entrée en cycle doctoral et, pour m'aider à réaliser cette thèse, vous y avez mis tout le dévouement, la rigueur scientifique et la sensibilité humaine. Après avoir contribué activement à améliorer le présent travail, vous me comblez de bonheur en acceptant de le juger comme membre de jury. Trouvez ici, en mon nom personnel et au nom de ma famille, gratitude sincère et respect.

Au Docteur Florence Migot-Nabias, chargé de recherche au centre IRD de Dakar (UR 010, «santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical»). Depuis votre arrivée au Laboratoire, vous avez su mettre à la disposition des stagiaires et doctorants de l'UR 010 votre expérience, vos connaissances en immunologie et votre savoir-faire scientifique ; j'en ai été aussi bénéficiaire. Vous savez le faire avec beaucoup de sympathie et, aujourd'hui, en acceptant de participer à mon jury de thèse, c'est un privilège que vous me faites. Sincères remerciements!

Au Professeur Behn Sikina Toguebaye, Chef de département de Biologie Animale à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UCAD. Votre contribution à ma formation doctorale, depuis l'année de DEA, a été grande et votre soutien dans l'orientation, par de précieux conseils, a été total. Aujourd'hui, je suis très honoré par votre présence à la présidence de mon jury de thèse. Je vous présente mes remerciements empressés et le témoignage de mon estime.

Au Professeur Oumar Gaye, Chef de département de Mycologie et Parasitologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'UCAD. Votre rigueur scientifique, vos qualités humaines et votre disponibilité à participer à l'encadrement des jeunes chercheurs, ici et ailleurs, font de vous un aimable Maître. Aujourd'hui, vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. En mon nom personnel et au nom de tous les miens, trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect distingué.

Aux docteurs Michel Cot et Philippe Deloron qui, animant avec habileté et responsabilité la direction de l'UR 010 à Paris, en ont fait un cadre de formation idéal qui m'a permis de tirer un profit immense pour réaliser ma thèse au sein de son implantation de Dakar.

Au Docteur Chekh Sadibou Sokhna, Cadre supérieur de recherche à l'UR 077 de l'IRD. Je vous réitère mes remerciements pour avoir participé à forger mes premiers pas en épidémiologie de terrain et surtout d'être parmi les initiateurs du sujet de recherche qui fait, aujourd'hui, l'objet de ma thèse.

Au Docteur Cheikh A. T. Ndao, médecin épidémiologiste et doctorant en accueil à l'UR 010 de l'IRD. Cher frère et collègue, merci pour ton immense contribution à la lecture de l'ébauche de ce travail devenue, aujourd'hui, un mémoire de thèse. En le faisant, tu as fait preuve de qualités humaines et intellectuelles qui forcent mon admiration. Pour toute la fraternité que tu m'as témoignée, merci à toi et à toute la famille Ndao ; coucou à bébé Mareme et à ton épouse Dior.

Grand Merci à mon frère et ami Olivier Essouli pour l'exceptionnel soutien amical et de précieux conseils pendant les durs moments de la préparation de cette thèse.

Merci aux Docteurs André Garcia et Nadine Fievet pour leur participation à ma formation et pour leurs conseils précieux et leurs orientations judicieuses.

Merci à mon frère ami, le Docteur Jean Louis Ndiaye et sa famille pour le soutien multiforme et la fraternité sans faille ! Coucou à bébé Baïdy et Yaya Fatou ton épouse.

Grand merci à Paul Senghor, «mon cher Oncle de l'UR 010 et compagnon durant les temps durs sous les soleils du sahel». Tu as participé à la réalisation des enquêtes de terrain relatives à cette thèse ; sans toi, il m'aurait été difficile d'arriver à ce résultat.

Merci à Madame Léa Zié, pour une grande assistance et les encouragements bienveillants pendant le déroulement et la finition de cette thèse.

Merci à Mank Faliche, Rufin Gankoué, Destie Florine, Helga Bertille, Macha Ibovi, Ruth Nica, Viviane, Lucie, Le Blanc de Gampouo et sa famille, Raoul Ampa et sa famille, Max Bonaventure, pour votre soutien sans mesure, vos prières et votre présence réconfortante.

Merci à tout le personnel de l'UR 010 de l'IRD : Tonton Pape, Pape Nikhor, Louis, Adama, Robert, Roger, Mamadou Ngom (Tonio), Simon, El Hadji Ndour, Dr Allé Baba, Dr JP Diallo, Ibrahima, Sarata, David, Stéphane, Juliette, Rondi et les amies stagiaires déjà repartis en France (Carine, Sofia, Aïcha, Valerie, Audrey). Reconnaissance à Franck Remoué et à Jacqueline Millet pour les encouragements très amicaux ; bientôt ce sera fini la «thésite» !

Merci aux responsables et aux membres de l'UR 077 de l'IRD : Docteur JF Trape, Hubert, Madame Ba, grand Omar Niang, tonton Hilaire, Charles, Georges, El Hadji, Moïse, Nafi, Fatou, Farba, Ousmane, Laurence, Doyen Abdoulaye Diop, ousmane Mané,...

Merci aux responsables et au personnel des dispensaires et centres de santé de Richard-Toll, Toucar, Niakhar, Bamabey, Ngoye et Thiakhar.

Merci aux familles DIARA et KPEKPEDÉ pour l'appui moral et la bienveillante attention.

Merci Aux docteurs Amadou Mbaye, Pape Ibrahima Camara pour le travail de Gallo-malick. Merci et encouragements à L. Régis Dossou sur qui je compte pour les projets d'avenir.

Une Partie de ces travaux a obtenu un appui financier de l'Institut de Médecine et d'épidémiologie Africaines (IMEA), que ses responsables en soient remerciés !

PLAN

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LE PALUDIME ET LES HELMINTHES.....	4
--	---

1. LE PALUDISME.....	5
1.1. Définition.....	5
1.2. Historique.....	5
1.3. Cycle du parasite.....	6
1.4. Épidémiologie.....	8
1.5. Zones impaludées.....	8
1.6. Clinique.....	9
1.6.1. Accès palustre simple.....	9
1.6.2. Accès palustre grave et compliqué.....	9
1.6.2.1. critères majeurs de gravité (critères de "perniciosité").....	10
1.6.2.2. Critères "mineurs" de gravité (à rechercher systématiquement)	10
1.6.3. Paludisme viscéral évolutif.....	10
1.7. Physiologie du paludisme grave.....	11
1.7.1. A l'échelle des tissus et des cellules.....	11
1.7.2. A l'échelle moléculaire.....	11
1.8. Immunité dirigée contre le paludisme.....	13
1.8.1. Immunité non-spécifique.....	13
1.8.2. Immunité adaptative.....	13
1.8.2.1. Immunité cellulaire.....	13
1.8.2.2. Immunité humorale.....	14
1.8.2.3. Rôle des composants Génétiques.....	15
1.9. Moyens de lutte.....	15
1.9.1. Lutte anti-vectorielle.....	15
1.9.2. Chimio prophylaxie.....	16
1.9.3. Chimiothérapie.....	17
1.9.3.1. Accès simples.....	17

1.9.3.2. Accès graves.....	17
1.9.4. Lutte vaccinale.....	18
2. LA BILHARZIOSE.....	18
2.1. Définition.....	18
2.2. Historique.....	19
2.3. Systématique des schistosomes.....	19
2.4. Cycle du parasite.....	19
2.5. Épidémiologie.....	21
2.6. Immunologie.....	22
2.6.1. Immunité innée.....	23
2.6.1.1. Rôle du complément.....	23
2.6.1.2. Rôle des NK.....	24
2.6.1.3. Rôle des macrophages.....	24
2.6.1.4. Rôle des déterminants génétiques.....	24
2.6.2. Immunité spécifique ou acquise.....	24
2.6.2.1. Immunité cellulaire : Profils Th1 et Th2.....	24
2.6.2.2. Mise en évidence du Profil Th2 dans les cas de bilharziose.....	25
2.6.2.3. Immunité humorale ou isotypique.....	25
2.6.2.3.1. Immunité cytotoxique et balance IgE/IgG4.....	26
2.6.2.3. 2. Effets de l'exposition et de l'âge sur les réponses immunes de type humoral.....	27
2.6.2.3.2.1. Effets de l'exposition.....	28
2.6.2.3.2.2. Effets de l'âge.....	28
2.7. Stratégies de lutte.....	29
2.7.1. Lutte Bio-épidémiologique.....	29
2.7.2. Lutte par chimiothérapie.....	29
2.7.3. Lutte vaccinale.....	30

CHAPITRE 2 : ÉTUDE DES CO-INFECTIONS PALUDISME ET HELMINTHIASES.....	31
PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE.....	32
1. ÉTUDE DES CO-INFECTIONS IMPLIQUANT <i>P. falciparum</i> ET <i>S. mansoni</i> A RICHARD-TOLL.....	35
1.1. Introduction.....	35
1.2. Zone d'étude.....	36
1.2.1. Épidémiologie du paludisme.....	38
1.2.2. Épidémiologie des Helminthiases.....	39
1.2.2.1. Bilharziose intestinale due à <i>S. mansoni</i>	39
1.2.2.2. Bilharziose urinaire due à <i>S. hæmatobium</i>	39
1.2.2.3. D'autres helminthes intestinaux.....	40
1.3. Méthodologie.....	40
1.3.1. Inclusion et suivi.....	40
1.3.1.1. Inclusion.....	40
1.3.1.2. suivi.....	41
1.3.2. Méthodes de Laboratoire.....	41
1.3.2.1. Recherche des schistosomes.....	41
1.3.2.1.1. Méthode des concentrations de Kato-Katz.....	41
1.3.2.1.2. Recherche des helminthes intestinaux autres que les schistosomes par la méthode directe.....	42
1.3.2.1.3. Recherche d'helminthes urinaires : <i>S. hæmatobium</i> par la méthode quantitative.....	42
1.3.2.2. Prise en charge des cas de Bilharziose et d'autres helminthes intestinaux.....	42
1.3.2.3. Recherche du <i>Plasmodium</i> par lecture des gouttes épaisses (GE)	43
1.3.2.3.1. Définition d'un accès palustre.....	43
1.3.2.3.2. Prise en charge des accès palustres.....	43
1.3.3. Analyses statistiques des données.....	43
1.4. Résultats.....	44
1.4.1. Description de l'échantillon.....	44
1.4.2. Volet paludisme.....	44

1.4.2.1. Enquête de prévalence (GE systématiques)	44
1.4.2.2 Enquête de morbidité (GE de consultation)	45
1.4.3. Volet helminthiases.....	47
1.4.3.1. Bilharziose à <i>S. mansoni</i>	47
1.4.3.2. Bilharziose à <i>S. haematobium</i>	47
1.4.3.3. Autres helminthiases intestinaux.....	47
1.4.4. Résultats de la co-infection Bilharziose intestinale-paludisme.....	48
1.4.4.1. Chez les sujets asymptomatiques lors des 4 passages transversaux.....	48
1.4.4.2. Chez les sujets reçus à la consultation au dispensaire pour accès palustre.....	48
1.5. Discussion.....	49
1.5.1. Prévalence des parasitoses étudiées.....	49
1.5.2. Incidence des accès palustres chez les sujets bilharziens et les non bilharziens.....	50
1.5.2.1. Effet de l'âge.....	51
1.5.2.2. Effet de la charge parasitaire.....	51
1.6. Hypothèses immunologiques.....	51
1.7. Conclusion.....	52

2. ÉTUDE DU ROLE DE *S. haematobium* DANS

L'EXPRESSION DU PALUDISME A NIAKHAR.....54

2.1. Introduction.....	54
2.2. Zones d'étude de Niakhar.....	55
2.2.1. Épidémiologie du Paludisme.....	57
2.2.2. Épidémiologie des Helminthiases.....	57
2.2.2.1. Bilharziose intestinale.....	57
2.2.2.2. Bilharziose urinaire due à <i>S. haematobium</i>	57
2.3. Méthodologie.....	58
2.3.1. Modalités et critères d'inclusion.....	58
2.3.2. Suivi épidémiologique et parasitologique.....	59
2.3.2.1. Volet paludisme.....	59
2.3.2.2. Volet helminthiases.....	59
2.3.2.2.1. Bilharziose à <i>S. haematobium</i>	59
2.3.2.2.2. Helminthiases intestinales.....	59
2.4. Méthodes d'analyse de Laboratoire.....	60

2.4.1. Recherche de <i>P. falciparum</i>	60
2.4.2. Recherche d'helminthes urinaires : <i>S. haematobium</i>	60
2.4.2.1. Méthodes qualitatives.....	60
2.4.2.1.1. Observation macroscopique.....	60
2.4.2.1.2. Utilisation des bandelettes réactives ou hemastix [®]	60
2.4.2. 2. Méthode quantitative par examen au microscope.....	61
2.4.3. Recherche d'helminthes intestinaux.....	61
2.4.3.1. Méthode directe.....	61
2.4.3.2. Méthode des concentrations.....	61
2.5. Analyses statistiques des données.....	62
2.6. Résultats.....	62
2.6.1. Description de l'échantillon.....	62
2.6.2. Volet paludisme Enquête de prévalence (GE systématiques).....	63
2.6. 3. Volet helminthes.....	63
2.6. 3.1. Prévalence des différents helminthes observés dans la population d'étude.....	63
2.6.3.2. Prévalence de la bilharziose à <i>S. haematobium</i> en fonction du sexe, de l'âge et des vers intestinaux	64
2.6.3.3. Charge parasitaire due à <i>S. haematobium</i> en fonction du sexe, de l'âge et d'helminthes intestinaux.....	65
2.6.2. 3.4. Effet de la charge parasitaire à <i>S. haematobium</i> sur la densité parasitaire à <i>P. falciparum</i> en fonction de l'âge du sexe et l'habitation.....	66
2.7. Discussion.....	68
2.7.1. Prévalence des helminthiases intestinales et urinaires.....	68
2.7.2. Helminthes intestinaux et densité parasitaire à <i>P. falciparum</i>	69
2.7.3. Effet de la charge parasitaire à <i>S. haematobium</i> sur la densité parasitaire à <i>P. falciparum</i>	69
2.7.4. Hypothèses immunologiques.....	69
2.8. Conclusion.....	71
 3. ÉTUDE CAS-TÉMOINS SUR LES HELMINTHES LORS DE LA SURVENUE D'UN ACCÈS PALUSTRE GRAVE CHEZ LES ENFANTS A NIAKHAR (2000-2001) ET A BAMBEY (2002-2003).....	72
3.1. Introduction.....	72

3.2. Zone d'étude.....	73
3.3. Méthodologie.....	73
3.3.1. Inclusion des sujets malades.....	73
3.3.2. Inclusions des témoins.....	74
3.4. Résultats.....	74
3.4.1. Description de l'échantillon.....	74
3.4.1.1. Les cas ou sujets ayant eu un accès palustre grave.....	74
3.4.1.2. Les témoins ou sujets sans accès palustres graves.....	74
3.4.2. Volet paludisme chez les cas.....	75
3.4.2.1. Létalité et évolution de la maladie.....	75
3.4.2.2. Incidence du paludisme grave.....	75
3.4.2.3. Symptomatologie.....	75
3.4.3. Comparaison sujets malades/témoins selon le portage des helminthes intestinaux et urinaires.....	76
3.4.4. Accès palustres graves et helminthiases.....	77
3.5. Discussion.....	77
3.5.1. Parasitémie et létalité au cours de l'accès palustre grave.....	77
3.5.2. Symptomatologie du paludisme grave.....	78
3.5.3. Relation accès grave et helminthiases.....	78
3.5.4. Hypothèses immunologiques.....	78
3.6. Conclusion.....	79

CHAPITRE 3 : DISCUSSION GÉNÉRALE ; IMPLICATION EN SANTÉ PUBLIQUE ; CONCLUSION GÉNÉRALE ET BIBLIOGRAPHIE.....80

1. Discussion générale.....	81
1.1. Intérêt des études sur la co-infection.....	81
1.2. Hypothèses immunologiques.....	82
2. Implications en santé publique.....	82
3. Conclusion Générale.....	83
Bibliographie.....	85

Annexes

Abréviations

DDT	Dichloro Diphenyl-trichloroéthane
WHO	World Health Organisation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
UR	Unité de Recherche
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
UCAD	Université Cheikh Anta Diop de Dakar
DEA	Diplôme d'Etudes Approfondies
CD4 (8, 23, 36)	Closter of differenciation 4 (8, 23, 36)
IFN- γ	Interféron-gamma
IL-2 (4 ,5, 6, 10)	Interleukine-2 (4 , 5, 6, 10)
Th1/Th2	Cellules lymphocytes T helper de type 1 et 2
MSP-3	Merozoite surface protein-3
ADCI	Antibody-dependent cellular inhibition
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
PfEMP1	<i>P. falciparum</i> erythrocyte membrane protein 1
TNF- α	Tumor necrosis factors alpha
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
PECAM-1	Platelet endothelial cell adhesion molecule 1
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
CSA	Chondroïtine sulfate A
INOS	Inductible nitric oxyde synthétase
SEA	Soluble Egg Antigens
SWAP	Soluble Worm Antigen Protein
SPf66	Synthetic <i>Plasmodium falciparum</i> peptide 66
HLA-DRB1 (DQB1)	Human Leucocyte Antigen
CSP	Circumsporozoite protein
GPI	Glycosyl phosphatidyl inositol
IgE	Immunoglobuline E
IgG1 (2, 3, 4)	Immunoglobuline G1 (2, 3, 4)
IgA	Immunoglobuline A
IgM	Immunoglobuline M
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme

INTRODUCTION

Aujourd'hui encore, les taux de morbidité et de mortalité dus au paludisme sont élevés. Ils sont évocateurs d'un problème de santé publique préoccupant. En 1993, l'incidence mondiale du paludisme était estimée entre 300 et 500 millions de cas cliniques par an (WHO, 1996). Plus de 90% des sujets infectés se concentrent dans la seule région d'Afrique tropicale, faisant 800.000 victimes parmi les enfants de moins de 5 ans. Dans le monde, la mortalité attribuable à cette pathologie s'élevait entre 1,5 et 2,7 millions de personnes en 1993 (WHO, 1996). Cette situation peu brillante prévaut au moment où l'espoir né avec le concept de «l'éradication du paludisme», initié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), est voué à l'échec à cause, en partie, de l'émergence de la résistance des anophèles aux DDT et du *P. falciparum* à la chloroquine, respectivement, à partir des années 1970 et 1980. Ainsi, le contrôle et la maîtrise de l'endémicité du paludisme ont été préconisés comme une solution alternative à la stratégie de l'éradication. Ce contrôle exige une pratique de la prévention chez les sujets à risque et une meilleure prise en charge des personnes atteintes d'accès palustre simple pour prévenir la survenue des accès graves afin d'infléchir le taux de mortalité.

Certains auteurs, ont mené des travaux de recherche sur l'identification des groupes à risque de faire un accès palustre, leurs déterminants génétiques et immuno-épidémiologiques. L'âge de moins de 5 ans (WHO, 1996), l'état de gestation (Diagne *et al.*, 1997 ; Diagne *et al.*, 2000) et les pathologies associées (jambou *et al.*, 1998) sont souvent énumérés parmi ces facteurs de susceptibilité au paludisme. Les contextes hydrographique, environnemental et écologique des pays intertropicaux sont particulièrement favorables au développement et à la coexistence de plusieurs agents vecteurs de pathogènes. Les populations de ces zones hébergent concomitamment les agents étiologiques (Alemayehu *et al.*, 1998 ; Faye *et al.*, 1998). Ces agents pathogènes en cause dans la co-infection sont les plasmodies, les schistosomes. Ces derniers infectent environ 1,5 milliards de sujets dans le monde (Bentwich *et al.*, 1999). A partir du moment où certains auteurs suggèrent une corrélation entre portage des helminthes et fréquence des accès palustres simples, quelle pourrait être le rôle des helminthiases dans le risque de faire un accès palustre grave ? A notre connaissance, peu de travaux ont porté sur ce dernier aspect du sujet. Néanmoins, une étude rapporte qu'il y aurait la tolérance de l'hôte pour *p. falciparum* et *P. vivax* induite par une ascaridiose antérieure qui faciliterait la coexistence de ces 2 espèces plasmodiales et la réduction du risque de faire un accès palustre neurologique (Nacher *et al.*, 2001).

Dans le présent travail, nous étudions le rôle des helminthiases dans la survenue des accès palustres simples et graves afin d'élaborer les hypothèses immunologiques qui puissent étayer les différentes observations cliniques, parasitologiques et épidémiologiques.

Considéré isolément, le paludisme constitue un problème de santé publique majeur, le fait que les sujets s'en trouvent prédisposés en cas de pathologies associées aggraverait la situation, en termes d'augmentation de morbidité et de mortalité palustres. Toutefois, les résultats contradictoires issus des différentes études se rapportant à ce thème soulèvent beaucoup de controverses qu'il convient de lever dans l'intérêt de la mise en place des stratégies de lutte adéquates.

Pour vérifier la pertinence des hypothèses issues des études antérieures, dans le contexte du Sénégal, pays sahélien où sévit un paludisme saisonnier, nous avons mené 3 études :

- l'interaction entre le paludisme et la bilharziose intestinale chez les enfants de 5-15 ans à Richard-Toll ; étude effectuée de septembre 1998 à avril 1999 ;

- les co-infections parasitaires impliquant *S. haematobium* et son impact sur l'expression clinique et parasitologique du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants de 5-15 ans dans la zone de Niakhar, étude effectuée de septembre 2001 à janvier 2002 ;

- l'impact des helminthes dans la survenue des accès palustres graves chez les enfants de 1-15 ans à Bambey, Ngoye et Thiakhar ; étude effectuée de septembre à janvier en 2000-2001 et en 2002-2003.

CHAPITRE 1

GÉNÉRALITÉS SUR LE PALUDISME ET LES HELMINTHIASES

1. LE PALUDISME

1.1. Définition

Du latin palus ou marais, le paludisme est défini, à l'origine, comme la fièvre des marais. C'est une maladie parasitaire endémo-épidémique provoquée par un protozoaire du genre *Plasmodium*. Cette affection atteint ou menace plus de 50% de la population du globe et provoque 1,5 à 2,7 millions de morts par an (WHO, 2000).

Le paludisme est dû à 4 espèces différentes (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*) mais seul *P. falciparum* est responsable des formes encéphaliques potentiellement mortelles. Classiquement, *P. falciparum* provoque la fièvre tierce maligne, *P. ovale* et *P. vivax* provoquent la fièvre tierce bénigne, et *P. malariae* provoque la fièvre quarte.

Son hôte vecteur, l'anophèle femelle, est un moustique fortement anthropophile dont la répartition géographique dépasse largement les zones d'endémies palustres.

1.2. Historique

En 1880, Laveran montre que l'agent pathogène du paludisme est un protozoaire hématozoaire du genre *Plasmodium*. Le rôle vectoriel du moustique femelle du genre *Anopheles* dans cette affection, tel que Ross l'a suggéré grâce à ses travaux entre 1895 et 1897, était encore sujet à controverse à cette période. Dès 1898, Grassi confirme définitivement cette thèse qui était jusque là une simple hypothèse de travail. Depuis, de nombreuses études se sont succédées. Celles-ci ont permis d'avancer dans la connaissance de l'épidémiologie du paludisme, de la biologie de ses agents vecteurs et pathogènes, de sa chimiothérapie. Malgré ces progrès notables, le paludisme demeure un problème de santé publique insoluble au regard des taux de morbidité et de mortalité qui restent élevés.

Plusieurs raisons, dont nous ne citerons ici que les principales, sont à la base de cette situation :

- la pauvreté des régions impaludées induit un environnement et les conditions d'hygiène propices à l'entretien des gîtes larvaires et au développement de la population anophélienne ;
- l'insuffisance de moyens de lutte anti-vectorielle adéquats, depuis que la résistance de l'agent vecteur au DDT a émergé autour des années 70 ;
- l'apparition, depuis 2 décennies, des souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes ;
- l'existence d'un nombre important de souches de *P. falciparum*, rendant difficile la connaissance de son matériel génétique et l'élaboration des molécules vaccinales efficaces.

1.3. Cycle du parasite (cf. Schéma 1)

La réalisation du cycle du *Plasmodium falciparum* implique 2 hôtes :

- l'hôte définitif est un arthropode de la classe des insectes et du genre *Anopheles*, le moustique femelle ou anophèle ;
- l'hôte intermédiaire est l'homme.

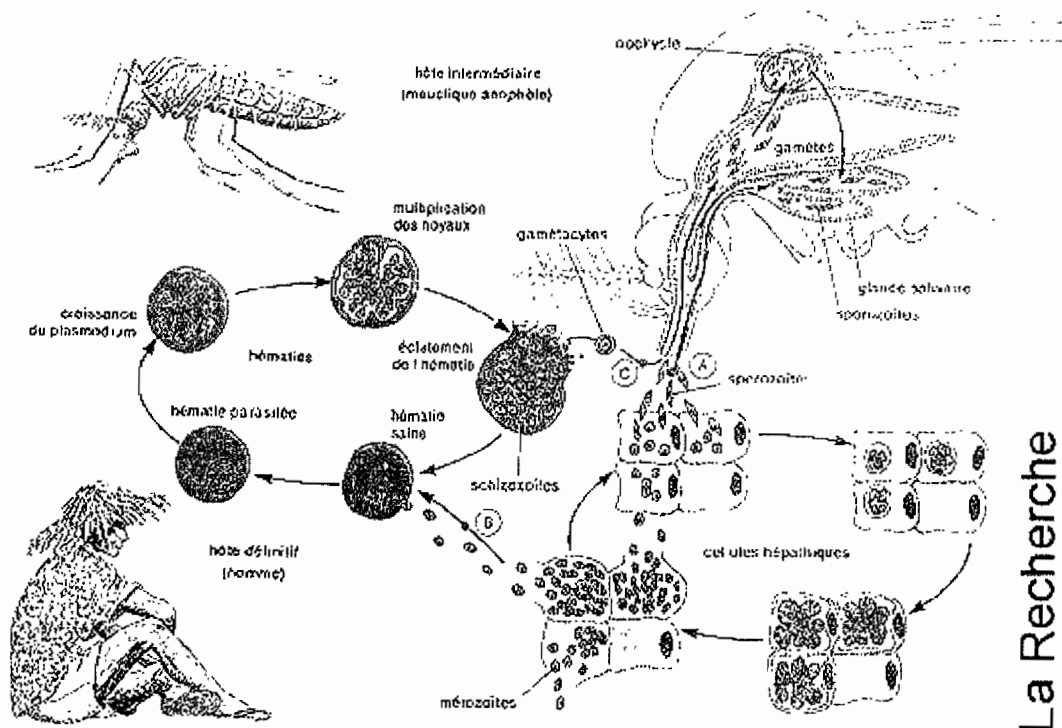
Le cycle du *Plasmodium* est complexe et comporte deux étapes essentielles : un cycle asexué chez l'homme (2 cycles schizogoniques) et un cycle sexué chez le moustique (cycle sporogonique). L'anophèle femelle inocule à l'homme le parasite sous forme de sporozoïte. Celui-ci migre rapidement, via la circulation sanguine, vers le foie. Il pénètre dans la cellule hépatique, où il se divise très activement pour donner naissance, en quelques jours, à des dizaines de milliers de nouveaux parasites : les mérozoïtes (c'est le cycle exo-érythrocytaire). La cellule du foie éclate en libérant ces parasites dans le sang : là, ils pénètrent à l'intérieur des globules rouges et se multiplient. Lorsque ces derniers éclatent à leur tour, les mérozoïtes ou trophozoïtes libérés dans la circulation sanguine infectent de nouveaux globules rouges (c'est le cycle érythrocytaire).

En parallèle, des parasites sexués mâles et femelles (gamétocytes) se forment dans le sang de l'homme infecté. Lorsque l'anophèle pique une personne infectée, il ingère ces gamétocytes qui se transforment en gamètes. Leur fécondation engendre un oeuf, qui se

différencie en sporozoïte dans le tube digestif, en passant successivement par les stades macrogamétocyte, ookinète et oocyste. Ce sporozoïte migre vers les glandes salivaires du moustique (c'est le cycle sporogonique). Un nouveau cycle peut alors commencer.

Le paludisme-maladie est déclenché par l'un des stades parasites appelé trophozoïte, lors de l'éclatement synchrone des hématies parasitées par les stades schizontes mûrs. Les rechutes tardives de paludisme observées lors d'infections par *P. vivax* et *P. ovale* sont dues à la possibilité pour ces espèces de subsister sous une forme latente (hypnozoïte) dans la cellule hépatique de l'homme. Les rechutes tardives des personnes infectées par *P. malariae* résultent, quant à elles, de la persistance de formes "quiescentes" dans le réseau lymphatique humain.

Schéma 1 : Cycle de développement du *Plasmodium*, agent du paludisme.



La Recherche

1.4. Épidémiologie

En 1993, 300 et 500 millions de cas cliniques étaient enregistrés dans le monde (WHO, 1996). Plus de 90% des sujets infectés se concentrent dans la seule région d'Afrique subsaharienne. Environ 1 à 2% des cas cliniques évolueront vers un accès palustre grave (Marsh et Snow, 1999), ce qui aboutit au décès de 1,5 à 2,7 millions de sujets chaque année dans le monde ; la grande majorité étant les enfants de moins de 5 ans (WHO, 1996).

L'expression clinique du paludisme et l'âge des sujets chez lesquels il survient souvent sont corrélées avec son niveau de transmission (WHO, 1990). Chez les enfants vivant en zone de forte transmission, un des critères de gravité du paludisme est l'anémie (Newton *et al.*, 1997 ; Marsh et Snow, 1999) ; le neuropaludisme ne devient le tableau le plus fréquent que quand la protection par les anticorps maternels disparaît. En zone de transmission saisonnière, le neuropaludisme est le tableau le plus fréquent (Marsh et Snow, 1999).

P. falciparum est répandu sur l'ensemble de la zone intertropicale. *P. vivax* possède lui aussi une large répartition mais il est absent en Afrique noire. *P. malariae* présente une répartition plus clairsemée. Enfin, *P. ovale* est essentiellement retrouvé en Afrique noire.

1.5. Zones impaludées

La maladie peut survenir dans la plupart des régions tropicales et subtropicales de la planète. C'est en Afrique que le risque est le plus important. Au total, le paludisme est endémique dans 101 pays et territoires.

La transmission de cette maladie s'observe dans la plus grande partie de l'Afrique subsaharienne et de la Nouvelle-Guinée, dans de vastes régions du sud de l'Asie, dans certaines régions de l'Asie du Sud-Est, de l'Océanie, d'Haïti, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud, et dans des régions restreintes du Mexique, de la République Dominicaine, de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. C'est dans des régions rurales que le risque est le plus élevé. Le risque de contamination varie selon les saisons dans de nombreux endroits et atteint son maximum pendant la saison des pluies. La transmission diminue aux altitudes auxquelles l'anophèle ne peut se reproduire facilement (au-dessus de 2000 à 3000

mètres, selon l'endroit). Dans les régions urbaines et touristiques de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique centrale et du Sud, les voyageurs courent un risque réduit ; ceux qui se rendent dans les régions urbaines d'autres zones où le paludisme est endémique, notamment l'Afrique subsaharienne et le sous-continent indien, s'exposent à un risque important d'infection.

1.6. Clinique

1.6.1. Accès palustre simple

On distingue les accès de primo-invasion et les accès de la phase d'état. Les premiers se révèlent être tout à fait atypiques sous forme d'un tableau "d'embarras gastrique fébrile". Ils correspondent aux premiers cycles de développement endo-érythrocytaire du parasite. Une hépatomégalie peut parfois être retrouvée associée ou non à une oligurie. La phase d'état succède rapidement à la précédente et donne lieu à une symptomatologie dont la périodicité est évocatrice. Il s'agit d'un accès fébrile, précédé de prodromes évoquant un épisode grippal, qui se caractérise par la succession de trois stades (frissons, chaleur, sueurs). Cette description "classique" est en réalité rarement retrouvée, la symptomatologie étant le plus souvent atypique.

1.6.2. Accès palustre grave et compliqué

Il s'agit d'une perte de la conscience aboutissant à un coma qui, s'il évolue favorablement, peut ne pas laisser de séquelles, mais qui est mortel en absence de traitement. Il est toujours dû à *P. falciparum*. Il débute soit progressivement, soit brutalement et se manifeste par des troubles de conscience (de l'obnubilation au coma), des convulsions, des troubles du tonus (hypotonie évoluant vers une rigidité de décérébration), une abolition des réflexes ostéo-tendineux. L'apparition de symptômes de type neurologique chez un malade suspect de paludisme doit faire évoquer d'emblée un neuropaludisme et constitue une urgence vitale.

A côté de sa forme neurologique, longtemps considérée comme la seule forme grave du paludisme, l'OMS a étendu la définition à d'autres manifestations cliniques et biologiques (WHO, 2000). En effet, ses manifestations viscérales et systémiques sont associées avec une

fréquence variable, essentiellement à une hypoglycémie (facteur aggravant). On peut les classer en critères majeurs et critères mineurs.

1.6.2.1. Critères majeurs de gravité (critères de "perniciosité")

La parasitémie positive à *P. falciparum* (la négativité n'est pas un facteur d'exclusion) associée avec au moins un des critères suivants :

- neuropaludisme (score de Glasgow < 10), - anémie profonde (hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15%), - insuffisance rénale aiguë (créatininémie > 265 µmol/L, diurèse < 400 ml/24h), - oedème pulmonaire lésionnel ou SDRA, hypoglycémie (< 2,2 mmol/l), - état de choc, - hémorragie spontanée et/ou CIVD, - convulsions généralisées répétées, - acidose métabolique (pH < 7,25 ou bicarbonates < 15 mmol/l), - hémoglobinurie macroscopique.

1.6.2.2. Critères "mineurs" de gravité (à rechercher systématiquement)

La somnolence marquée, obnubilation, coma vigile, prostration, asthénie intense, hyperlactatémie, hyperparasitémie > 5%, ictère clinique et/ou bilirubine totale > 50 µmol/l, fièvre > 40°C (Bruneel, 1999).

1.6.3. Paludisme viscéral évolutif

Les signes cliniques sont généralement difficiles à observer et la gravité tient au retard diagnostique. Les symptômes sont limités à une anémie, une asthénie et une splénomégalie inexpliquées. Pour les cas où le diagnostic est rapide, le traitement permet une sédation des symptômes et une normalisation des paramètres biologiques sans séquelles. Rarement, le paludisme viscéral évolutif peut être responsable d'une situation clinique plus précaire où la notion de terrain préalablement débilité revêt une importance toute particulière.

1.7. Physiologie du paludisme grave

1.7.1. A l'échelle des tissus et des cellules

La connaissance de certains phénomènes, telles les défaillances multiviscérales notées lors d'un épisode de paludisme grave, est encore incomplète. En effet, l'expression du paludisme grave s'accompagne de défaillances viscérales souvent liées à l'activation endothéliale par diverses cytokines dont le TNF-alpha qui assure la cytoadhérence des hématies parasitées. La défaillance viscérale est secondaire à la séquestration de la biomasse parasitaire au niveau des veinules. Cette synthèse de cytokines est concomitante de celle des médiateurs de l'inflammation et ce, même lorsque la biomasse parasitaire séquestrée est faible. C'est pourquoi, en stimulant la synthèse locale de divers médiateurs, la séquestration peut entraîner des désordres neurologiques malgré des charges parasitaires apparemment faibles. La cytoadhérence augmente également la synthèse locale de certaines cytokines qui jouent un rôle pathogène direct. En effet, c'est l'activation endothéliale qui induit la cytoadhérence des hématies parasitées à l'endothélium des veinules post-capillaires avec, selon la conception classique, une souffrance ischémique des tissus correspondants (Dondorp *et al.*, 2000). Il s'ensuit une perturbation de la respiration cellulaire qui détourne le métabolisme oxydatif vers la voie anaérobie avec formation des lactates (WHO, 2000). Lorsque surviennent, parfois simultanément, les troubles de la fonction rénale, de la fonction respiratoire, la diarrhée et les vomissements, le sujet connaîtra des désordres hydroélectrolytiques complexes.

1.7.2. A l'échelle moléculaire

Lors de la maturation de *P. falciparum*, la surface des érythrocytes émet des protubérances appelées knobs. Ces protubérances contiennent l'antigène PfEMP1 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein) qui est le ligand principal des hématies parasitées. Les hématies contenant des parasites matures et qui expriment les knobs à leur surface échapperont au filtrage réalisé par la rate en adhérant à l'endothélium et poursuivront leur développement. Cependant, il est fréquent d'observer des hématies séquestrées présentant des formes en anneau qui n'expriment pas les knobs (Silamut *et al.*, 1999).

Les ligands parasitaires adhèrent à divers récepteurs endothéliaux comme le CD36 qui est exprimé à l'état de base, l'ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule1) qui est inductible, le PECAM-1 (Platelet endothelial cell adhesion molecule1), le CD31, le VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule1), les sélectines E et P, la CSA (Chondroïtine Sulfate A), l'acide hyaluronique et la thrombospondine (Mazier *et al.*, 2000). Dans ces conditions, on note aussi l'augmentation de l'expression des molécules HLA de classe II au niveau de l'endothélium des micro-vaisseaux cérébraux (Silamut *et al.*, 1999).

Les cytokines entraînant l'activation endothéliale et l'expression des récepteurs de cytoadhérence sont d'origines diverses et variées. Lors de l'infection par *P. falciparum*, l'antigène GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol) du parasite est capable d'induire la production de TNF-alpha (Tumor necrosis factors alpha) et de l'INOS (Inductible Nitric Oxide Synthase). De même, le parasite peut métaboliser l'acide arachidonique et synthétiser des prostaglandines pyrogéniques et somnogéniques (Clark et Schofield, 2000). Le TNF-alpha est la cytokine la plus incriminée dans la physiopathologie du paludisme. D'autres études suggèrent que le rapport entre les cytokines pro-inflammatoires (TNF- alpha) et anti-inflammatoires (IL-10) est le meilleur indice pour apprécier les phénomènes immunitaires sous-jacents (Clark et Scholfield, 2000 ; Day *et al.*, 1999). En effet, l'étude de ces mécanismes immunitaires est d'autant plus complexe que des dosages périphériques de cytokines ponctuels ne sont pas forcément corrélés avec les cytokines *in situ* des organes lymphoïdes profonds (Mazier *et al.*, 2000).

En inhibant le développement du parasite et des récepteurs de cytoadhérence, le NO (Nitric Oxide) est parfois considéré comme un facteur de protection (Perkins *et al.*, 1999 ; Kun *et al.*, 1998). Parfois encore, son rôle dans la pathogénicité est mis en évidence lors des accès pernicieux (Maneerat *et al.*, 2000 ; Burgner *et al.*, 1998). Certains auteurs pensent que le rôle protecteur ou pathogène du NO tient à la diversité de ses origines. Lors de la formation de la liaison entre le fragment Fc des IgE et le CD23 des macrophages humains, il y a une induction de l'INOS (Dugas *et al.*, 1995) ainsi que la synthèse du NO. Les globules rouges ont aussi une activité NO-synthétase (Ghigo *et al.*, 1995 ; Tachado *et al.*, 1996). Certains auteurs ont montré que la baisse de l'IL-10 est corrélée avec l'anémie palustre. Les IgE totales et spécifiques, dans l'infection à *P. falciparum*, sont en quantité significativement plus élevée dans les cas de paludisme grave que dans les accès simples. En présence des IgE, les monocytes circulants chez les sujets faisant un accès palustre grave ont une capacité

augmentée de production de TNF- alpha (Perlmann *et al.*, 1997).

1.8. Immunité dirigée contre le paludisme

Dans les zones où sévit le paludisme, les sujets infectés par *P. falciparum* développent deux types de protection immunitaire : l'immunité non-spécifique et l'immunité adaptative.

1.8.1. Immunité non-spécifique

Ce type d'immunité n'exige pas le développement préalable d'une mémoire immunitaire. Elle contribue à éliminer le parasite par la phagocytose ou les sécrétions parasitaires par la pinocytose. Les phagocytes de la lignée mononucléée (monocytes et macrophages) ainsi que les lymphocytes sont recrutés dans le sang périphérique et contribuent, en synergie avec les cellules spléniques reconnues pour leur rôle de barrière anti-parasitaire, à augmenter la capacité de la rate à filtrer les parasites et celle des cellules phagocytaires à les éliminer (Cruz Cubas *et al.*, 2000). Les cellules folliculaires dendritiques accomplissent des fonctions importantes qui sont à l'origine de l'immunité spécifique : identification et lecture du message antigénique, initialisation de la mémoire immunitaire et stimulation des cellules naïves (Cruz Cubas *et al.*, 1993 ; Cruz Cubas *et al.*, 2000).

1.8.2. Immunité adaptative

C'est une immunité que les sujets acquièrent progressivement dans le temps. L'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale en sont les 2 principales composantes.

1.8.2.1. Immunité cellulaire

Le développement de la réponse immune ne nécessite ni un grand nombre d'infections ni la présence du parasite qui l'a induite pour se maintenir. L'immunité à médiation cellulaire a un délai d'acquisition relativement court et assure la protection par l'inhibition de la multiplication parasitaire.

Une infection de faible intensité rapidement contrôlée, même dans des conditions non

naturelles, peut induire cette réponse immune protectrice (Pombo *et al.*, 2002). Certains antigènes plasmodiaux entraînent une production d'anticorps dans le cadre d'une coopération lymphocytaire T/B, impliquant les lymphocytes T CD4⁺. Il a été démontré, dans le modèle murin, l'existence d'une dichotomie des lymphocytes CD4⁺ en cellules Th1 (productrices d'INF- γ et d'IL-2) et Th2 (productrices d'IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). Les mécanismes effecteurs des lymphocytes Th1 sont précoces et anticorps-indépendants et les lymphocytes Th2 interviennent plus tardivement (Mosmann *et al.*, 1986). Chez l'homme, cette dissociation fonctionnelle des CD4⁺ en deux sous-populations a été également reconnue et des expériences *in vitro* ont montré que ces lymphocytes intervenaient de façon spécifique en réponse à la stimulation par des antigènes plasmodiaux (Mosmann et Coffman, 1989 ; Romagnani *et al.*, 1991 ; Mosmann et Sad, 1996). Les mécanismes de cette réponse immune précoce contre les antigènes de *P. falciparum*, chez l'homme, sont essentiellement caractérisés par la prolifération des lymphocytes Th1 (CD4⁺ et CD8⁺) et en l'absence d'anticorps (Pombo *et al.*, 2002). Son induction est accompagnée de la production d'une cytokine de type Th1, l'INF- γ (Good, 2001 ; Pombo *et al.*, 2002). L'action de l'INF- γ et l'activité de l'oxyde nitrique produit par les cellules mononucléées du sang périphérique jouent un rôle clé dans l'obtention de cette réponse immunitaire (Rockett *et al.*, 1991 ; Gyang *et al.*, 1994 ; Anstey *et al.*, 1996 ; Fang *et al.*, 1997 ; Luty *et al.*, 1999 ; Pombo *et al.*, 2002).

1.8.2.2. Immunité humorale

Son développement est rendu possible grâce aux infections palustres répétées (Sergent et Parrot, 1935; Molineaux et Gramiccia, 1980). Le temps nécessaire à l'acquisition de cette prémunition, relativement long, varie suivant les faciès épidémiologiques, notamment le niveau de transmission (Trape et Rogier, 1996 ; Imbert *et al.*, 1997). En général, elle s'instaure vers la dixième année de la vie (Trape *et al.*, 1994 ; Rogier, 2000). L'immunité de prémunition peut être perdue et le sujet redevenir non immun, en cas d'arrêt de l'exposition pendant une période plus ou moins longue. Ce type d'immunité est associé à la production d'anticorps dirigés principalement contre des protéines de la surface du parasite au stade mérozoïtaire de son développement, comme c'est le cas par exemple pour l'antigène MSP-3 (Merozoite Surface Protein 3) (Ouvray *et al.*, 1994). Des taux élevés d'immunoglobulines des sous-classes cytophyliques IgG1 et IgG3 constituent le support de la prémunition chez des sujets immuns (Bouharoun-Tayoun et Druilhe, 1992a). Ces anticorps induisent une réponse protectrice par leur capacité à inhiber la multiplication du mérozoïte dans les hématies

infectées. C'est le phénomène d'ADCI (Antibody Dependent Cellular Inhibition) (Long, 1993), qui requiert l'implication des monocytes sanguins non infectés. Leur récepteur Fcγ-II entre en contact avec la surface du mérozoïte via l'anticorps cytophylique et aboutit à la synthèse de certains médiateurs toxiques. Le TNF-α est l'un de ces médiateurs qui va bloquer la division du stade érythrocytaire du parasite (Druilhe *et al.*, 1997). A la première infection par *P. falciparum*, les sujets ont des taux élevés d'immunoglobulines non cytophiliques, IgG2, IgG4, IgM ; mais ces anticorps n'induisent pas de réponse immune et sont capables d'inhiber, en cas de compétition, l'effet protecteur des IgG1 et IgG3 (Bouharoun-Tayoun *et al.*, 1990 ; Bouharoun-Tayoun et Druilhe, 1992b).

1.8.2.3. Rôle des composants Génétiques

Le fond génétique conditionne la qualité de la réponse immunitaire. C'est le cas des allèles du système HLA qui peuvent être associés ou non à l'induction d'une réponse immune de type humoral orientée contre les protéines parasitaires. Il a été rapporté une meilleure réponse humorale dirigée contre les antigènes SPf66 et CSP (Circumsporozoite Protein) de *P. falciparum* chez les sujets HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*16, HLA-DQB1*0301 et HLA-DQB1*0502 (Beck *et al.*, 1995) que chez les autres. En revanche, les individus des groupes HLA-DRB1*15 et HLA-DQB1*0601 n'ont pas produit de réponse humorale anti-SPf66 et anti-CSP de *P. falciparum* (Beck *et al.*, 1995).

En considérant le polymorphisme du globule rouge, chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire, les hétérozygotes dont l'hémoglobine porte à la fois l'allèle normal A et l'allèle falciforme S (HbAS) ont tendance à produire plus d'IgG2 et IgG3 spécifiques de l'antigène MSP2 de *P. falciparum* que les homozygotes pour l'hémoglobine normale A (HbAA) (Ntoumi *et al.*, 2002). Le rôle des autres facteurs comme l'alpha-thalassémie, l'ovalocytose, le déficit en G6PD ou encore les antigènes du groupe ABO a déjà été évoqué. Leurs mécanismes immunologiques liés à une protection contre l'infection palustre et faisant intervenir des anticorps restent à confirmer.

1.9. Moyens de lutte

1.9.1. Lutte anti-vectorielle

Elle se fait par l'utilisation d'insecticides susceptibles de tuer les larves et les adultes d'anophèles. Mais, l'anophèle est devenu résistant à certains insecticides. Ce qui fait que les services publics procèdent souvent par la lutte contre l'insalubrité en nettoyant l'abord des habitations et en assainissant les points d'eaux stagnantes. L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides est aussi préconisée. Des travaux de recherche ont démontré qu'en améliorant l'accès aux moustiquaires imprégnées d'insecticide et leur utilisation, on pourrait réduire de moitié la morbidité du paludisme chez l'enfant. Mais son coût reste encore élevé pour certaines populations dont le pouvoir d'achat est faible. De plus, dans certaines sociétés, la moustiquaire est mal acceptée pour de raisons culturelles. Aujourd'hui, seulement 2% des enfants africains dorment sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide (WHO, 2000).

1.9.2. Chimio prophylaxie

La gravité du paludisme justifie des mesures de prévention. La situation est d'autant plus préoccupante que depuis plusieurs années, les parasites développent de plus en plus de résistances aux médicaments. La prévention est vivement conseillée aux femmes enceintes et aux jeunes enfants de petits poids ou souffrant de malnutrition en zone d'endémie. Elle est également conseillée aux sujets non immuns se rendant dans un pays impaludé. Selon les zones d'endémie et les niveaux de chloroquino-résistance, le traitement variera :

- dans les pays du groupe I sans chloroquino-résistance, la chimio prophylaxie se fera à base de chloroquine (Nivaquine®) ;
- dans les pays du groupe II où la chloroquino-résistance existe, elle se fera à base de chloroquine associée au proguanil (Paludrine) ou à base de sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar) ;
- dans les pays du groupe III ou zones de prévalence élevée de chloroquino-résistance ou de multichimiorésistance, elle se fera à base de chloroquine associée à la méfloquine (Lariam®).

Au Sénégal, la chimio prophylaxie chez la femme enceinte se fait encore à base de la chloroquine, à la dose de 600 mg par semaine répartie en deux prises de 300 mg/jour.

Chimiothérapie

1.9.3.1. Accès simples

Au Sénégal, la chloroquine est conseillée en première intention. Elle est prise par voie orale, à la dose de 25 mg/kg répartie sur 3 jours (10 mg/kg/jour les 2 premiers jours ; 5 mg/kg le troisième jour). En cas d'intolérance, elle pourra être remplacée par l'amodiaquine. La guérison clinique et parasitologique est souvent obtenue au bout de 3 jours.

En cas d'intolérance digestive, il est conseillé d'utiliser la quinine par voie injectable, suivant le schéma thérapeutique suivant : 25 mg/kg/jour en 3 injections espacées de 8 heures (la durée du traitement est de 3 à 7 jours) ; la dose maximale chez l'adulte est 1,5 à 2 g par jour. Le relais à base de chloroquine, par voie orale, est recommandé dès que l'amélioration de l'état du patient est notée. Le Fansidar est recommandé en deuxième intention dans les cas de chloroquino-résistance.

1.9.3.2. Accès graves

Les sels de quinine sont utilisés en perfusion dans un sérum glucosé selon le schéma thérapeutique suivant : 8 mg/kg toutes les 8 heures. Si la voie veineuse est difficile d'accès, la même dose sera administrée par voie intra-musculaire. La durée du traitement varie entre 3 et 7 jours. Le traitement des symptômes est institué en fonction de la gravité du tableau clinique en présence.

Par ailleurs, l'artémisinine est actuellement utilisée à travers ses 2 dérivés suivants: Arsumax[®] et Paluther[®]. L'Arsumax[®] est un dérivé hémisuccinate (artésunate) utilisé surtout en cas de prise en charge tardive d'un accès palustre ou en cas d'échec thérapeutique à la quinine. Présenté sous forme de comprimés de 50 mg, il est donné à la dose de 4 comprimés le premier jour et 2 comprimés par jour du deuxième au cinquième jour (en 2 prises quotidiennes). Le Paluther[®] est un dérivé méthyl-éther (artéméter) préconisé dans le traitement des accès palustres graves ou suspects de résistance. Il est commercialisé sous forme de soluté injectable (ampoules de 40 et 80 mg).

1.9.3. Lutte vaccinale

Aucun vaccin n'est aujourd'hui disponible. Une des difficultés majeures dans la mise au point d'un vaccin contre *Plasmodium* est que, au cours de son cycle de vie, le parasite passe successivement par plusieurs stades avec des phases d'intense multiplication asexuée chez l'homme (dans les cellules du foie -phase hépatique - puis dans les globules rouges du sang - phase érythrocytaire) et une phase de reproduction sexuée suivie de multiplication, chez l'insecte. Chaque stade se termine par la libération d'un parasite d'une forme différente, donc porteur d'antigènes différents et induisant des réponses immunitaires différentes, ce qui complique d'autant la mise au point d'un vaccin. Les molécules identifiées comme des vaccins potentiels sont encore à l'étape d'essais. On peut en citer quelques unes : molécules LSA-1, LSA-3, MSP3, MSP1 et l'antigène R23.

2. LA BILHARZIOSE

2.1. Définition

Les bilharzies (ou schistosomes) sont des parasites sanguins ayant la forme de minuscules vers plats. Ils vivent en très grand nombre dans les vaisseaux sanguins de l'abdomen. Cinq espèces sont pathogènes pour l'homme. Les manifestations cliniques initiales de la maladie qui en découle sont soit vésicales, soit intestinales.

Connues depuis la plus haute Antiquité et très répandues sous les tropiques où elles affectent quelques 300 millions d'individus, les bilharzioses figurent parmi les sévères endémies de l'Afrique Noire, des Antilles et du Sud-Est asiatique.

La prophylaxie collective de ces maladies repose sur l'hygiène urinaire et fécale, la lutte contre la pollution des barrages, des rivières et des marigots, et la destruction des mollusques, hôtes intermédiaires des embryons issus des oeufs éliminés avec les selles et les urines des malades.

2.2. Historique

En 1850, le médecin Allemand, Theodor Bilharz, décrit pour la première fois *S. haematobium* après avoir découvert le ver dans les veines mésentériques d'un égyptien du Caire. Il démontra par la suite que le ver pondait les œufs. Cependant, il n'a pas fait la distinction entre *S. haematobium* et *S. mansoni*.

En 1893, Manson décrit les œufs de *S. mansoni*. IL établit une distinction entre les œufs de *S. mansoni* présentant un éperon latéral et ceux de *S. haematobium* dotés d'un éperon terminal. En 1847, Fuji fait mention de *S. japonicum* pour la première fois. C'est Kasai qui découvre les œufs du parasite dans les selles en 1903. En 1904, Fudjinami localise le ver dans la veine porte et Katsurada le décrit chez les chats et les chiens infectés au Japon. Son œuf présente un éperon latéral réduit. En 1934, Fisher identifie *S. intercalatum* au Zaïre, démontre qu'il est l'agent pathogène de la bilharziose intestinale et montre que ses œufs de forme ovale présentaient un éperon terminal. En 1950, la bilharziose à *S. mekongi* est décrite dans le sud de la Thaïlande. D'autres cas ont été notés par la suite dans la vallée du Mékong. C'est en 1978 que *S. mekongi* a été isolé au Laos.

2.3. Systématique des schistosomes

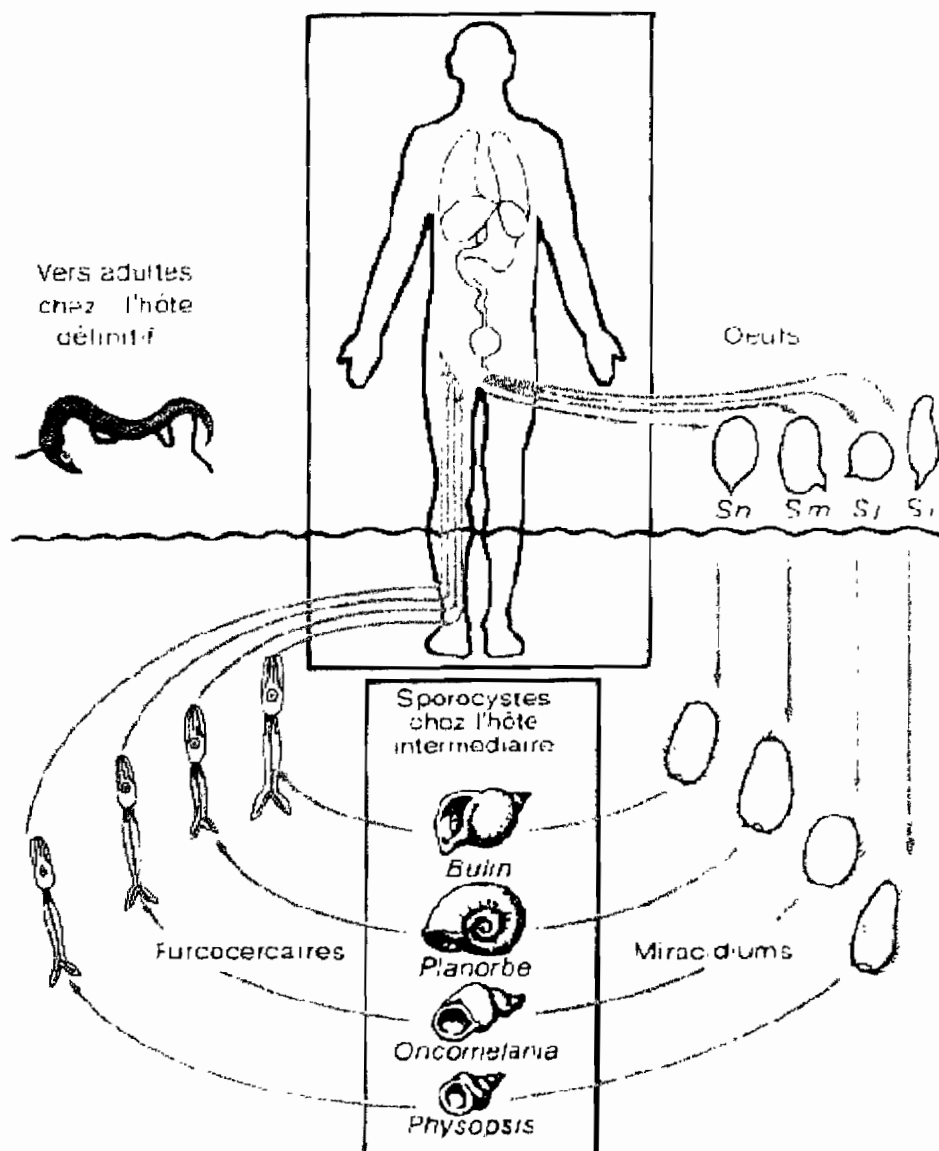
Les helminthes du genre *Schistosoma* sont les agents pathogènes de la bilharziose. Ce sont des organismes eucaryotes de la classe des trématodes. *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* et *S. mekongi* sont les 5 espèces de schistosomes d'intérêt médical. *S. mansoni* cause, chez l'homme, la bilharziose intestinale et hépato-splénique ; *S. haematobium* est responsable de la bilharziose vésicale ou uro-génitale ; *S. japonicum* et *S. mekongi* sont responsables d'une redoutable bilharziose intestinale avec complications artérioveineuses ; *S. Intercalatum* cause la bilharziose rectale et génitale. *S. mansoni* et *S. japonicum* sont les plus pathogènes de ces 5 espèces (Dessein *et al.*, 1992).

2.4. Cycle du parasite

Le cycle de développement des schistosomes se passe entre 2 hôtes (cf. Schéma 2), l'un est un mollusque pulmoné d'eau douce ou hôte intermédiaire, l'autre est généralement

l'être humain ou hôte définitif. Les œufs du schistosome femelle sont rejetés dans la nature avec les selles ou les urines. Une partie des œufs émis est enfermée dans les tissus de l'hôte (tissus du foie, de la vessie,...) et va être à l'origine de la pathologie. Au contact de l'eau douce, les œufs excrétés éclosent et libèrent les larves du parasite ou myracidium. Le myracidium se déplace activement à la recherche du mollusque hôte intermédiaire. Le développement du myracidium dans le mollusque hôte aboutit à plusieurs cercaires, stade infectant du parasite. En temps chaud, les mollusques excrètent les cercaires qui se meuvent activement dans l'eau, à la recherche de l'hôte définitif, l'homme ou l'animal.

Schéma 2 : Cycle de développement des schistosomes



2.5. Épidémiologie

L'épidémiologie de la bilharziose est étroitement liée à l'eau et aux modifications de l'environnement. La meilleure illustration de ce phénomène est l'Égypte où les grandes politiques d'irrigation, initiées par le pacha Mohamed Ali, ont fait exploser une bilharziose endémique au cours de la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle. Après l'expérience du barrage d'Assouan en Égypte, celle du barrage anti-sel de Diama (1986) au Sénégal a été à l'origine de l'émergence de la bilharziose intestinale à Richard-Toll (Talla *et al.*, 1990). Des aménagements hydrauliques ont été responsables des situations similaires au Ghana (Paperna, 1970), en Zambie (Hira, 1970), au Nigeria (Dazo et Biles, 1973), en Éthiopie (Kloos et Lemma, 1977), au Burundi (Gryseels, 1988). L'abondance et la distribution des hôtes intermédiaires, déterminants épidémiologiques de la morbidité de la bilharziose, sont influencées par les changements écologiques dus aux aménagements hydro-agricoles ou hydro-électriques comme c'était le cas dans 3 villages du bas Delta du fleuve Sénégal (Ernould *et al.*, 1999). Ces mêmes observations ont été faites dans d'autres villages du bassin du fleuve Sénégal, dans 4 régions du Mali (Office du Niger, Bandiagara, Selingue, Baguineda) et en Zambie (Hira, 1975 ; Vercruysse *et al.*, 1994 ; Sturrock *et al.*, 2001 ; Southgate *et al.*, 2001).

La bilharziose est, par son taux de morbidité, la deuxième endémie en milieu tropical après le paludisme. Elle est endémique dans plus de 75 pays et expose au risque de contamination environ 500 millions de personnes (Schlegel *et al.*, 1997). L'ampleur de la menace que la bilharziose fait peser sur la santé des populations est illustrée par les dernières données de l'OMS (WHO, 1985) :

- 200 millions de sujets sont infectés par les bilharzioses intestinale et urinaire ;
- 20 millions de personnes souffrent d'une pathologie sévère ;
- 500.000 décès sont enregistrés chaque année.

La mortalité est essentiellement due aux cancers de la vessie (bilharziose uro-génitale) et la fibrose hépatique (bilharziose intestinale).

S. mansoni peut être hébergé par un rongeur (Séne *et al.*, 1996), de même que *S. intercalatum* (Pitchford, 1977). Les réservoirs animaux de *S. japonicum* sont diversifiés (Buffles, vaches, chiens, chevaux, porcs,...). Le mollusque, hôte intermédiaire est, soit un planorbe représenté par le genre *Biomphalaria*, soit un bulin représenté par le genre *Bulinus*. On note l'existence d'autres genres jouant un rôle mineur tels que *Lymnaea*, *Bellemya*, *Melanoïdes*. Les schistosomes sont présents dans les zones tropicales et intertropicales caractérisées par des températures comprises entre 26 et 30°C (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des différentes espèces de schistosomes dans le monde

<i>S. haematobium</i>	Afrique du Nord, Afrique subsaharienne, Madagascar (Ouest),
<i>S. mansoni</i>	Proche-Orient, Afrique intertropicale, Madagascar (Est), Amérique Latine, Antilles
<i>S. intercalatum</i>	Afrique équatoriale
<i>S. japonicum</i>	Asie : Chine, Philippines, Indonésie
<i>S. mekongi</i>	Cambodge, vallée du Mékong

2.6. Immunologie

Dans les zones tropicales où sévissent les bilharzioses, les sujets contaminés se caractérisent soit par la susceptibilité soit par la résistance à la maladie. Cela traduit leurs capacités individuelles de résistance qui peuvent dépendre, par exemple, de l'effet d'un gène co-dominant majeur, d'une immunité innée ou d'une immunité acquise. Comme dans la plupart des maladies parasitaires, l'immunité acquise est un processus de maturation qui se fait en fonction de l'âge des sujets et de leur niveau d'exposition (Dessein *et al.*, 1988; Abel *et al.*, 1991). Ce processus d'acquisition immunitaire peut se prolonger jusqu'à la fin de l'adolescence (Dessein *et al.*, 1992). Avant, le niveau d'infection en fonction de l'âge était considéré comme ayant une part importante attribuable au niveau d'exposition. Plus tard, il est apparu de façon nette que les variations du niveau d'infection avec l'âge n'étaient corrélées au niveau d'exposition qu'en partie (Abel *et al.*, 1991). Il convenait d'intégrer d'autres déterminants épidémiologiques tels que, la durée de l'exposition, le nombre et le niveau d'infections antérieures ainsi que les déterminants génétiques telle que l'existence d'un gène majeur pour avoir une bonne appréciation du processus de développement immunitaire. Dans les conditions d'exposition très élevées telles que celles des enfants de 8 à 12 ans, le

processus d'acquisition de l'immunité peut être altéré. Cette altération est suggérée par les données de réinfection après traitement qui indiquent une susceptibilité anormalement élevée chez les sujets appartenant aux classes d'âge les plus exposées (Dunne *et al.*, 1992 ; El Tayeb *et al.*, 1988 ; Ernould *et al.*, 1999 ; De Clercq *et al.*, 1999 ; Dabo *et al.*, 2000). Cette prédisposition à la réinfection après traitement ne serait pas liée au taux des IgE après le traitement, mais au taux des IgE anti-schistosome adulte avant le traitement. Surtout, elle est directement liée au taux des IgG4 induits par l'antigène des œufs de schistosome. Le niveau de ces IgG4 devient 13 fois plus fort chez les enfants réinfectés que chez les enfants non infectés (Webster *et al.*, 1997 ; Grogan *et al.*, 1997). Ce taux d'IgG4 est aussi corrélé avec l'intensité de l'infection (Grogan *et al.*, 1996). Ce phénomène est corroboré par la mise en évidence de facteurs immunologiques capables d'interférer avec les mécanismes de résistance (Butterworth *et al.*, 1987; Rihet *et al.*, 1991 ; Webster *et al.*, 1997).

2.6.1. Immunité innée

Son implication dans la réponse immune contre le parasite est plus difficile à comprendre que celle de l'immunité spécifique. Néanmoins, les mécanismes de l'immunité innée semblent intervenir dans la résistance de l'hôte et joueraient un rôle effecteur contre les premiers stades de développement du schistosome.

2.6.1.1. Rôle du complément

Le rôle du complément dans l'expression de l'immunité innée a été rapporté par certains auteurs. En effet, les stades cercaires et schistosomules ont la capacité d'activer, *in vitro*, la voie alterne du complément qui va alors détruire ces deux formes parasitaires (Machado *et al.*, 1975 ; Sher *et al.*, 1976). L'activité du complément peut être amplifiée en présence des cellules exprimant à leur surface la molécule C3b et en l'absence totale d'anticorps spécifiques (Ottesen *et al.*, 1977 ; Mc Kean *et al.*, 1981). De plus, *in vivo*, la déplétion du complément chez l'animal conduit à une forte diminution de l'immunité et favorise la réinfection en cas de nouvelle exposition à la maladie (Santoro *et al.*, 1982).

2.6.1.2. Rôle des NK

Les cellules NK semblent avoir une activité intense chez la souris infectée par les schistosomes, mais le rôle direct de ces cellules sur les larves du parasite n'a pas été clairement démontré (Abe *et al.*, 1983). En revanche, une altération de l'activité des NK a été suggérée au cours des infections aiguës ou des formes graves de la bilharziose humaine (Barsoum *et al.*, 1984).

2.6.1.3. Rôle des macrophages

En l'absence d'anticorps spécifiques, l'activité des macrophages peut conduire, dans certains cas, à la mort du schistosomule (Bout *et al.*, 1981). De plus, l'activité schistosomicide du macrophage augmente chez le rat en présence du complément stimulé par les IgG (Auriault *et al.*, 1981). Cette activité des macrophages peut aussi jouer un rôle au cours de la bilharziose humaine (Olds *et al.*, 1981 ; Nogueira-Machado *et al.*, 1983).

2.6.1.4. Rôle des déterminants génétiques

Dans le cas de la bilharziose à *S. mansoni*, il a été observé un gène majeur codominant associé à la résistance à cette affection dans certaines familles. Environ 5% de sujets homozygotes présentant le génotype AA sont particulièrement susceptibles à cette affection (Dessein *et al.*, 1992). En revanche, 60% d'individus homozygotes aa sont particulièrement résistants ainsi que 35% des sujets hétérozygotes Aa. De plus, les mêmes auteurs ont, depuis peu, précisé le rôle d'une région chromosomique particulière située sur le chromosome 5(5q31-q33).

2.6.2. Immunité spécifique ou acquise

2.6.2.1. Immunité cellulaire : Profils Th1 et Th2

En 1986, Mosmann et collaborateurs décrivaient pour la première fois deux sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires chez la souris. Ces deux sous-populations Th1 et Th2 étaient distinguées par 2 caractéristiques : le profil des cytokines sécrétées et la fonction de ces profils immunitaires dans de nombreux modèles infectieux ou pathologiques

(Mosmann *et al.*, 1996). Actuellement, la dichotomie des CD4⁺ en Th1 et Th2 tient aussi compte du profil de la réponse immune spécifique incluant plusieurs types de cellules, différentes classes d'anticorps ou isotypes associés. Le profil Th1 est impliqué dans les réponses immunes à médiation cellulaire lors d'infections par des pathogènes intracellulaires et dans les réactions d'hypersensibilité retardée. Son expression est caractérisée par la sécrétion des cytokines suivantes : IL-2, IFN-gamma et IL-12. IgG2, IgG1, IgG3 sont les isotypes associés à ce profil.

Le profil Th2 est essentiellement associé à une réponse immune de type humorale et orientée contre des infections par des pathogènes extracellulaires tels que les helminthes mais également dans les allergies. Le profil Th2 est associé à la production de l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10, l'IL-13 avec la sécrétion des isotypes IgG4, IgE et dans une moindre mesure IgG1.

2.6.2.2. Mise en évidence du Profil Th2 dans les cas de bilharziose

Dans l'affection bilharzienne chez l'homme, la réponse immune à médiation humorale est assurée par les CD4⁺ de type Th2 (Lohning *et al.*, 1999). Le profil de cytokines intracellulaires produites par les CD4⁺, TNF- α , IL-6, IL-10 (Marguerite *et al.*, 1999) ; IL-4, IL-5, TNF-alpha (Williams *et al.*, 1994) ainsi que la molécule T1/ST2, préférentiellement exprimée à leur surface (Lohning *et al.*, 1999), indiquent qu'il s'agit des CD4⁺ de type Th2.

Chez la souris, la production des cytokines de type Th2, l'IL-4, est aussi observée, même si elle semble être potentialisée par l'IL-3 qui amplifie à son tour cette réponse Th2 (Kullberg *et al.*, 1996 ; Aoki *et al.*, 1996).

La production de ces cytokines Th2 est spontanée et présente des taux significativement plus élevés chez des sujets infectés que chez des sujets non infectés (Marguerite *et al.*, 1999). La baisse sensible de la production de l'IL-4 après traitement antibilharzien suggère que la réduction des helminthes permet de réduire les cellules Th2 (Grogan *et al.*, 1996). En revanche, la réponse Th1 est corrélée négativement avec l'intensité de l'infection (Marguerite *et al.*, 1999) et beaucoup de sujets infectés ont un déficit de production d'IFN-gamma et d'IL-2 (Williams *et al.*, 1994) ; cela suggère que la réponse Th2 est prépondérante dans l'infection par les schistosomes.

2.6.2.3. Immunité humorale ou isotypique

Cette réponse immune fait intervenir les anticorps produits sous l'action d'antigènes parasitaires. L'antigène commun aux stades larvaire et adulte de *S. mansoni* est caractérisé par la protéine Sm28, inductrice de la protection anti-schistosomes. Cette protéine, encore appelée P28, a été identifiée comme une enzyme, la glutathione-S-transférase (GST) (Taylor *et al.*, 1988). Son action enzymatique est inhibée par un anticorps monoclonal, IgA. *In vitro* et *in vivo*, l'isotype IgA réduit considérablement la ponte ovulaire et la viabilité des œufs jusqu'à 80% (Capron et Dessaint, 1992). La réponse de l'anticorps IgA à la protéine Sm28 et aux dérivés des peptides synthétiques est significativement corrélée avec une acquisition immunitaire chez l'homme (Auriault *et al.*, 1988 ; Auriault *et al.*, 1990 ; Grezel *et al.*, 1993).

2.6.2.3.1. Immunité cytotoxique et balance IgE/IgG4

Le mécanisme primaire de défense contre les schistosomes est la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Elle n'est pas analogue aux systèmes d'ADCC classique qui suppose la collaboration des IgG spécifiques avec les cellules de la lignée lymphoïde.

Dans le modèle expérimental de la bilharziose chez le rat et chez l'homme infecté par *S. mansoni*, la larve infectante ou schistosomule est tuée par l'action du sérum contenant les anticorps anti-schistosome mélangé aux monocytes normaux, aux macrophages, aux éosinophiles et aux plaquettes sanguines sans qu'il y ait l'intervention des lymphocytes. L'IgE est cet anticorps dont le rôle d'activateur des cellules phagocytaires mononucléées, des éosinophiles et des plaquettes en vue de l'élimination des schistosomes a été montré chez le rat et chez l'homme (Capron et Dessaint, 1985). Ce rôle a été confirmé par l'administration passive d'IgE aux animaux naïfs qui ont développé une réponse immune anti-schistosome (Verwaerde *et al.*, 1987). Chez l'homme, le taux des IgE croît lentement avec l'âge (van Dam *et al.*, 1996).

L'IgG2a est un autre anticorps qui a la capacité d'assurer une protection anti-schistosome (Grzych *et al.*, 1982). L'action de l'IgG2a consiste à établir une liaison entre la glycoprotéine 38 (gp38) de l'antigène de surface de schistosomes et les éosinophiles. La mort des schistosomes survient sous l'action des éosinophiles. IgE et IgG2a ont chacun un

antagoniste qui tend à inhiber leur effet protecteur dans les infections par les schistosomes ; il s'agit respectivement de l'IgG4 et l'IgG2c. L'IgG4 dont les taux très élevés sont observés chez les sujets ayant un niveau d'infection élevé (Auriault *et al.*, 1990 ; Dessein *et al.*, 1992) semble être un bon indice de susceptibilité chez les sujets nouvellement infectés.

L'IgE et l'IgG4 exercent sur les capacités de résistance des effets antagonistes, positifs pour les IgE et négatifs pour les IgG4. Ce phénomène semble passer par 2 mécanismes, la compétition sur les IgE et l'inhibition probable de l'ADCC. IgG4 exerce un puissant effet compétiteur sur les IgE dans la fixation à l'antigène et inhibent l'activation spécifique des basophiles (Demeure *et al.*, 1993). L'IgG4 pourrait bloquer certaines réactions d'ADCC (Hagan *et al.*, 1991). La résultante des effets protecteurs de l'IgE et inducteurs de susceptibilité de l'IgG4 déterminerait, en partie, les niveaux de résistance. Cette observation a été faite, en Gambie chez les sujets infectés par *S. haematobium* (Hagan *et al.*, 1991) et au Kenya chez les sujets infectés par *S. mansoni* (Butterworth *et al.*, 1994).

Dans la bilharziose à *S. haematobium*, cette balance IgG4 et IgE en réponse aux schistosomes adultes est corrélée avec la concentration d'antigènes circulant dans le sérum, surtout chez les sujets de 11-13 ans. Le fait qu'avec l'âge, la concentration des antigènes du ver adulte ou de l'œuf de schistosome dans le sérum diminue alors que le taux d'IgE augmente, suggère que la mise en place des mécanismes de l'immunité protectrice est effective chez l'homme autour de 12 ans (Naus *et al.*, 1998). Par contre, IgG2c est un anticorps monoclonal, antagoniste des IgG2a et peut inhiber la capacité protectrice de l'anticorps IgG2a (Capron *et al.*, 1992). Pour cela, l'IgG2c reconnaît la gp38 de l'antigène majeur de la surface du schistosome et se fixe sur sa partie carbohydrate (Grzych *et al.*, 1984). Par ce mécanisme de compétition, l'IgG2a ne peut plus fixer la gp38 et exposer les schistosomes à la mort par l'action des éosinophiles.

C'est ce qui explique une corrélation significative entre la susceptibilité à la réinfection par *S. mansoni*, après traitement, et les taux élevés d'anticorps capables d'inhiber la liaison entre l'IgG2a et la gp38 de la surface du schistosome. C'est aussi le cas de l'IgM, spécifique des antigènes de surface du schistosome, présent à des taux plus élevés chez des sujets jeunes, enfants plus susceptibles que les sujets âgés, résistants (Capron *et al.*, 1987).

2.6.2.3.2. Effets de l'exposition et de l'âge sur les réponses immunes de type humoral

Bien que le taux d'anticorps soit très variable selon les sujets infectés, la réponse IgG1 spécifique au SEA (antigène de l'enveloppe de l'œuf du schistosome) ou au SWAP (antigène de l'enveloppe du schistosome) semble représenter la sous-classe majoritaire des IgG au cours de l'infection (Boctor *et al.*, 1990).

Contrairement aux résultats analogues observés dans de nombreuses études sur l'évolution des réponses IgE et IgG4 spécifiques au cours de l'infection, il est très difficile d'établir de façon formelle un profil protecteur ou non pour les autres isotypes. En effet, des résultats divergents entre les foyers d'infection sont observés en fonction du niveau d'exposition des individus et de leurs âges.

2.6.2.3.2.1. Effets de l'exposition

Par exemple, il a été montré au Kenya que la production d'IgG3 était la réponse isotypique prépondérante dans une population immigrante, exposée depuis un an seulement (Naus *et al.*, 1999). Ce résultat était comparé à celui observé chez une population du village ayant une infection chronique. Par contre, au Soudan, les réponses IgG3 n'ont montré aucune différence entre les populations selon que l'infection est nouvelle ou chronique alors que les réponses IgG1 et IgG2 spécifiques étaient significativement plus élevées chez les sujets nouvellement infectés (Satti *et al.*, 1996). On note une différence dans les études en ce qui concerne ces 3 réponses isotypiques. La réponse IgG3 spécifique est plus élevée dans un foyer de forte infection comparativement à un foyer de faible intensité alors que le phénomène est inverse pour l'isotype IgA (Mutapi *et al.*, 1997). L'évolution des réponses isotypiques IgG1, IgG2, IgG3 et IgA au cours de l'infection semble dépendre étroitement de la nature du foyer d'infection.

2.6.2.3.2.2. Effets de l'âge

Les réponses IgG1 anti-SWAP diminuent avec l'âge dans une population immigrante nouvellement infectée (Naus *et al.*, 1999) et chez les individus provenant d'un foyer récent au Sénégal (Van Dam *et al.*, 1996). En revanche, dans les foyers d'infection chronique à *S. mansoni* (Webster *et al.*, 1997a) ou à *S. haematobium* (Ndhlovu *et al.*, 1996), cette réponse

isotypique ne varie pas. De plus, dans le même foyer d'infection à *S. haematobium*, la réponse IgG1 ne présente pas une évolution similaire (Ndhlovu *et al.*, 1996 ; Mutapi *et al.*, 1997). Ces résultats suggèrent que les réponses isotypiques évoluent en fonction de l'âge des sujets, de leur niveau d'infection et selon les foyers considérés.

2.7. Stratégies de lutte

2.7.1. Lutte Bio-épidémiologique

L'infestation de l'homme est particulièrement liée à ses occupations agricoles et aux systèmes d'approvisionnement en eaux. C'est typiquement une maladie de mal être car les conditions de vie dans les pays touchés sont responsables de sa propagation. De plus, les malades n'ont pas souvent accès ni aux soins appropriés ni aux mesures de prévention adéquates, dans le contexte d'une infection chronique, insidieuse et peu détectable aux stades précoces.

La lutte contre la bilharziose est essentiellement basée sur les différentes stratégies visant à interrompre le cycle du parasite. Il s'agit, entre autres, de faire la lutte anti-vectorielle par des méthodes chimiques, biologiques ou écologiques pour tenter d'éliminer les mollusques hôtes intermédiaires. Les programmes mis en place par de nombreuses institutions sont destinés à la prévention, la surveillance épidémiologique, la chimiothérapie et la recherche des molécules vaccinales. Le progrès majeur enregistré dans ce domaine vient de la pratique d'une chimiothérapie de masse efficace depuis 1975. Mais ces séances de traitement de masse seules n'ont pas suffi à endiguer les fortes prévalences de cette parasitose, en ce qu'elles n'empêchent pas la réinfection qui a lieu quotidiennement dans les régions endémiques. De plus en plus, le développement des stratégies vaccinales constitue un objectif que se sont fixé certaines équipes de recherche, dans la perspective du contrôle de la schistosomiase. Surtout, l'élaboration d'un vaccin pouvant prévenir l'apparition de la pathologie revêt un grand intérêt pour les populations à risque.

2.7.2. Lutte par chimiothérapie

La chimiothérapie anti-bilharzienne, pratiquée dans l'objectif de réduire la morbidité chez l'hôte définitif pour prévenir l'apparition de l'infection, se fait depuis plusieurs années à

base de 3 médicaments :

- le Métrifonate ou Bilarcil[®] (Bayer), actif sur *S. haematobium* seulement, est donné par voie orale, à la posologie de 10 mg/Kg, en 2 ou 3 prises à intervalle de 15 jours, mais a été retiré du marché par l’OMS en 1999 ;
- l’Oxamniquine ou Vansil[®] (Pfizer), actif sur *S. mansoni* seulement bien que certains cas de résistance ont été rapportés (Cioli *et al.*, 1989), est administré par voie orale, à la posologie de 15-25 mg/Kg et à la dose unique ;
- le Praziquantel ou Biltricide[®] (Bayer Pharma), actif sur toutes les espèces de schistosomes humains, est utilisé à la posologie de 40 mg/Kg et à la dose unique.

Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté que l’artémisine et ses dérivés (artesunate, arteméthère) reconnus pour leur effet antipaludique (White, 1994) ont révélé, administrés par voie orale et à la posologie de 6 mg/Kg tous les 15 jours, sa capacité à induire une baisse de l’infection à *S. japonicum*, dans un foyer chinois de haute endémie.

Au Sénégal, 12 mg/Kg d’artesunate administrés pendant 5 jours (4 mg/Kg le premier jour, 2 mg/Kg les 4 jours suivants) ont permis de réduire de 54% la charge en œufs de *S. mansoni* ; ce même taux y est obtenu avec le Praziquantel (De Clercq *et al.*, 2000).

2.7.3. Lutte vaccinale

Il n’y a pas encore un vaccin efficace disponible. Toutes les molécules à potentiel vaccinal sont en phase d’essais. La 28 GST, principal candidat vaccin reconnu par l’OMS et la Communauté Economique Européenne (CEE) a été identifiée par les chercheurs de l’Institut Pasteur de Lille en France. Il est en cours de développement et d’essais cliniques depuis quelques années (Riveau *et al.*, 1998).

CHAPITRE 2

ÉTUDE DES CO-INFECTIONS PLUDISME ET HELMINTHIASES

PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE

La co-infection parasitaire est très répandue chez les sujets vivant dans les zones intertropicales. Dans le monde, le paludisme est responsable du décès de 1,5 à 2,7 millions de personnes par an (WHO, 2000) et le 1/3 de ces victimes (800.000 personnes) se concentre en Afrique (WHO, 2002). Parallèlement, 1,5 milliards de sujets sont infectés par les helminthes intestinaux (Bentwich *et al.*, 1999) y compris dans les zones où sévit le paludisme. Ainsi, le risque de contracter les co-infections *Plasmodium*/helminthes y est permanent.

L'organisme des sujets porteurs d'infections concomitantes réagit et devient le lieu de multiples interactions avec des implications sur l'acquisition et le développement de l'immunité (Mutapi *et al.*, 2000). Chez de telles personnes, il n'y aurait pas toujours une augmentation de la pathogénicité des agents étiologiques en cause (Clark *et al.*, 1976 ; Clark *et al.*, 1977 ; Eckwalanga *et al.*, 1994). Ceux-ci peuvent parfois exacerber la pathologie (Thursz *et al.*, 1995), parfois l'atténuer (Christensen *et al.*, 1987). Dans ces mécanismes physiopathologiques interviennent les facteurs immunitaires dont l'immunité cellulaire avec ses 2 versants : Th1 et Th2. Bien que Th1 intervient dans les infections dues aux parasites intracellulaires (*Plasmodium*) et Th2 dans les infections causées par les parasites extracellulaires (helminthes), ils sont inter-dépendants et régulés par un système de «Feed Back». La balance Th1/Th2 va basculer vers Th1 ou Th2 suivant le type de parasite que le sujet héberge. Le maintien ou la rupture de cet équilibre peut avoir un retentissement sur la symptomatologie et la biologie des pathologies en cause. L'impact de ce phénomène sur la susceptibilité aux infections justifie, en grande partie, la réalisation de nombreuses études sur les co-infections *Plasmodium*/helminthes chez l'animal et chez l'homme.

Certains auteurs ont montré que sur un modèle animal, une souris infectée par *S. mansoni* développe de plus fortes parasitémies à *Plasmodium chabaudi* qu'une souris non infectée par *S. mansoni* (Helmby *et al.*, 1998). Cependant, dans certaines circonstances, l'infection à *S. mansoni* chez la souris préserve de la susceptibilité à *P. chabaudi* (Yoshida *et al.*, 2000). *Plasmodium berghei yeolii*, en supprimant le granulome des œufs de *S. mansoni* chez la souris, suggère son influence directe sur une réaction immunologique d'hypersensibilité retardée (Abdel-Wahab *et al.*, 1974). Une anémie sévère et une

splénomégalie modérée sont observées chez les souris co-infectées par *Plasmodium berghei* *yeolii* et à *S. mansoni* (Lewinson, 1975).

Chez l'homme, certains travaux ont suggéré que les enfants porteurs d'ascaris faisaient plus fréquemment un accès palustre, mais qu'une fois traités par Levamisole, ils présentaient 3 fois moins d'accès palustres qu'au moment où ils étaient infectés par l'ascaris. De plus, ils devenaient comparables à leur témoins sans ascaris et non traités par Levamisole (Jambou *et al.*, 1998). Kevin Baird en Indonésie et Millot en Chine firent les mêmes observations (non publiés). Par ailleurs, dans certaines conditions, des phénomènes de synergie bénéfique ont été notés récemment. En effet, les enfants co-infectés par les schistosomes et les *Plasmodium* ont développé les immunoglobulines spécifiques anti-schistosome (IgE) et anti-plasmodium (IgG3) à des taux significativement plus élevés que les enfants infectés par les schistosomes seulement (Mutapi *et al.*, 2000).

La forte réponse Th2 induite au cours de l'infection bilharzienne est également capable de réguler la réponse immune vis-à-vis d'antigènes non parasitaires (Kullberg *et al.*, 1992). C'est le cas chez les individus infectés par *S. mansoni* et vaccinés par l'anatoxine tétanique (TT) qui présentent une réponse Th1 (production d'IFN-gamma) spécifique de la TT plus faible que celle observée chez les individus vaccinés mais non infectés par la schistosomiase (Sabin *et al.*, 1996). Or, Th1 est le type de réponse immune développée par l'organisme humain pour sa défense antipaludique. Ces résultats suggèrent qu'une immunisation induisant une réponse de type Th1 protectrice dans de nombreuses infections dues aux parasites intracellulaires pourrait perdre de son efficacité chez les individus infectés par la schistosomiase.

Dans le contexte du Sénégal où le paludisme est de type saisonnier, les sujets jeunes sont exposés au risque de faire fréquemment des accès palustres simples ou graves parce que ce faciès épidémiologique ne favorise pas le développement optimum de l'immunité de prémunition. Ces mêmes sujets sont fortement exposés au portage des vers intestinaux (*Ascaris lombricoïdes* par exemple) et/ou de *S. mansoni* (dans la région du fleuve Sénégal) ou encore de *S. haematobium* (dans les régions de Fatick et de Diourbel). Dans ces conditions propices au multiparasitisme des individus, quel impact le portage des helminthes peut avoir sur l'expression du paludisme?

Pour le vérifier, notre objectif a été d'apprécier le rôle du portage des schistosomes et des vers intestinaux sur la fréquence des infections palustres et la densité parasitaire due à *P. falciparum* ainsi que sur la morbidité liée à ces infections : accès palustres simples et graves.

1. ÉTUDE DES CO-INFECTIONS IMPLIQUANT *P. falciparum* ET *S. mansoni* A RICHARD-TOLL

1.1. Introduction

Les cliniciens exerçant dans les zones impaludées ont observé la survenue fréquente d'accès palustres chez les enfants porteurs d'une helminthiase. En conséquence, ils initiaient une prise en charge des cas de paludisme en administrant aux enfants un antipaludique plus un traitement systématique contre les vers intestinaux.

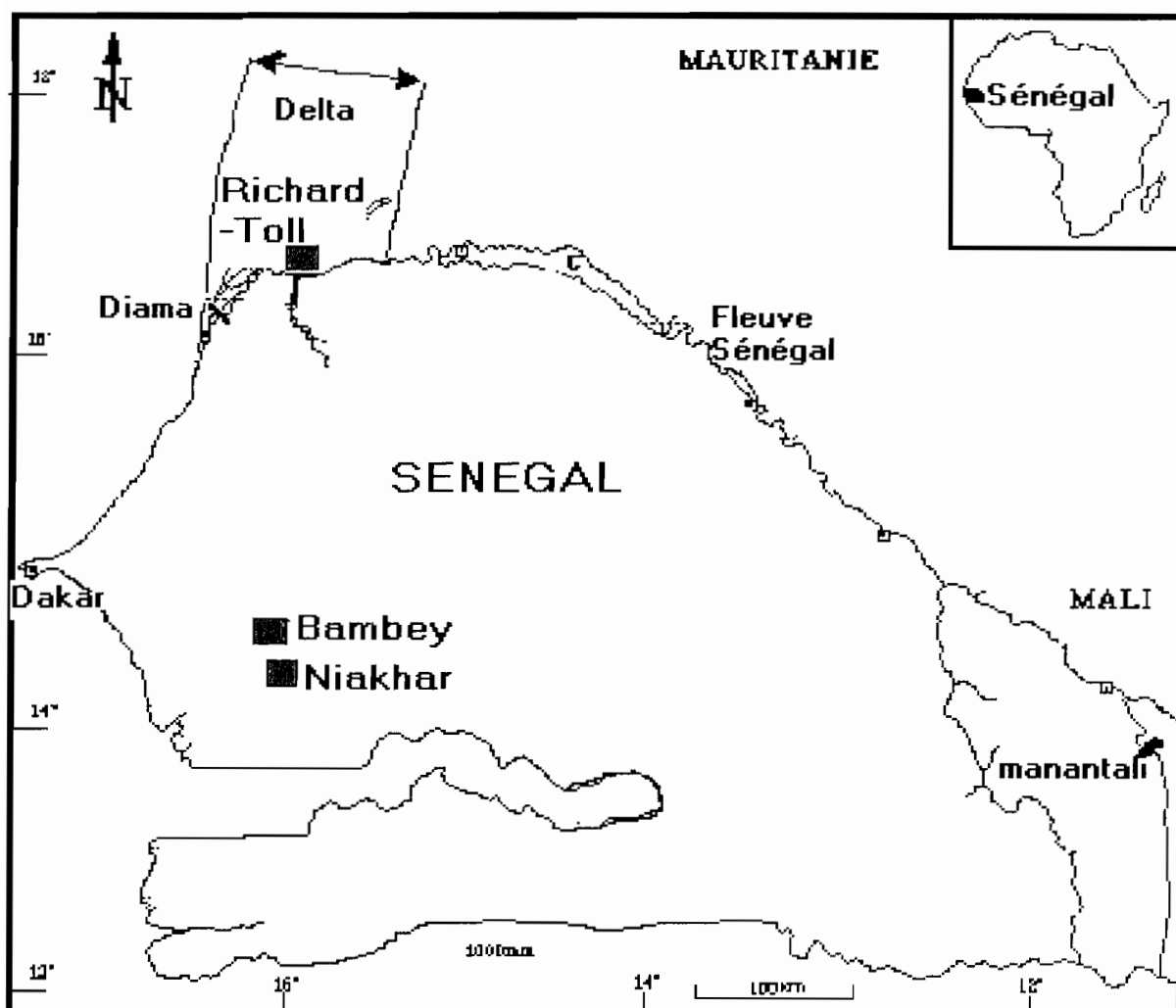
La ville de Richard-Toll est située dans une zone du Sénégal où le paludisme a toujours été considéré comme de type saisonnier. De plus, en 1990 la prévalence globale de la bilharziose intestinale dans la population de cette ville était de 60%, identique dans toutes les tranches d'âge (Talla *et al.*, 1992). Depuis, elle n'a fait qu'augmenter. Or, dans le pays, aucune étude n'avait encore été faite sur les co-infections paludisme-bilharziose malgré l'alerte donnée par des travaux antérieurs sur les risques d'aggravation du problème de paludisme en cas d'association avec les helminthiases.

C'est dans cette situation d'un environnement favorable au polyparasitisme que nous avons jugé utile de vérifier si *S. mansoni* avait un impact sur l'expression clinique et parasitologique du paludisme. Pour cela, nous avons comparé la prévalence de l'infection palustre et la survenue d'accès palustres simples entre deux groupes d'enfants (groupe *S. mansoni* positif vs groupe *S. mansoni* négatif).

1.2. Zone d'étude

Richard-Toll (16°27'N - 15°42'W) est une ville située à environ 335 Km de Dakar, dans la partie nord-sahélienne du Sénégal, sur la rive gauche du fleuve Sénégal, zone du delta, région de Saint-Louis (cf. Carte 1). Le climat y est caractérisé par une longue saison sèche (octobre - juin) et une courte saison des pluies (juillet - septembre). La pluviométrie annuelle, très variable, a atteint la moyenne de 216,7 mm entre 1976 et 1989 ; avec un maximum de 406,1 mm en 1978 et un minimum de 34,7 mm en 1983. Le régime thermique, instable, oscille autour de l'isotherme moyen annuel de 27°C, avec un maximum annuel de 35,2°C et un minimum annuel de 20,1°C. L'humidité atmosphérique, souvent inférieure à 55% pendant la saison sèche, augmente à partir de mai et atteint parfois 75% en saison des pluies. Le réseau hydrographique autour de la ville est relativement dense. Il est constitué par le fleuve Sénégal, le marigot et le canal de la Taouey, les canaux de la Compagnie Sucrière Sénégalaise (CSS). Gallo-Malick, le quartier où a été réalisée l'étude, est bordé par deux canaux d'irrigation (un drain et un canal secondaire). Il est doté d'un poste de santé. Sa population était estimée à 3.685 habitants sur les 58.038 que comptait Richard-Toll en 1998. L'étude a été réalisée de septembre 1998 à mai 1999.

Carte 1 : Localisation des trois zones d'étude au Sénégal



1.2.1. Épidémiologie du paludisme

Dans cette région, il sévit un paludisme saisonnier instable, caractérisé par une microhétérogénéité spatiale (Faye *et al.*, 1998) en partie expliquée par des variabilités géographiques dans l'abondance, la longévité et le comportement trophique d'*An. gambiae s.l.*, vecteur principal de *P. falciparum*, (Faye *et al.*, 1997 ; Faye *et al.*, 1998). Ces variations s'expliquent en grande partie par les activités humaines intenses (agriculture, élevage) qui ont modifié l'environnement et créé des conditions propices au développement des vecteurs. En effet, la vallée du fleuve Sénégal, vaste ensemble inondable en pleine zone sahélienne, est favorable aux cultures de décrue.

An. pharoensis prédomine dans les zones de riziculture irriguée du delta et *An. gambiae s.l.* dans la basse et la moyenne vallée du fleuve Sénégal (Carrara *et al.*, 1990 ; Konaté *et al.*, 1999). Les densités de populations anophéliennes sont nettement plus élevées dans les localités à vocation rizicole. Cette augmentation de la population anophélienne n'a pas montré d'impact sur la transmission du paludisme (Faye *et al.*, 1993 ; Faye *et al.*, 1995 ; Faye *et al.*, 1997).

Au plan parasitologique, les indices plasmodiques sont relativement faibles. Sur les marges du delta, entre 1995 et 1996, ils ont varié de 5,20 à 38,50% chez les sujets de moins de 15 ans (Sy, 1998) pendant la saison des pluies. Les données cliniques du district de Richard-Toll en 1996 rapportaient que le paludisme représente 15,76% de la pathologie générale (Younoussa, 1998).

La mise en service des barrages anti-sel de Diama en 1986 et de régulation de Manantali en 1990 sur le fleuve Sénégal ont entraîné d'importantes modifications écologiques. Celles-ci ne semblaient pas avoir occasionné une augmentation de la transmission du paludisme, aussi bien dans le delta que dans la moyenne vallée (Mbaye, 1997 ; Sy, 1998). Depuis 1996, une augmentation du nombre de consultations pour accès fébriles, en dehors de la période habituelle de transmission, a été observée dans beaucoup de formations sanitaires (Faye *et al.*, 1998). Il a été montré que cette augmentation du nombre de fièvres en saison sèche est due en grande partie au paludisme.

1.2.2. Épidémiologie des Helminthiases

1.2.2.1. Bilharziose intestinale due à *S. mansoni*

Richard-Toll est dans une région où sévit la bilharziose intestinale due à *S. mansoni*. Son apparition signalée en 1988 (Talla *et al.*, 1990) a été consécutive à la construction des barrages de Diama en 1986 et de Manantali en 1990 (Vercruysse *et al.*, 1994 ; Ernould *et al.*, 1999). Son émergence a été suivie d'une augmentation inquiétante des prévalences moyennes dans la population de tous les quartiers de la ville, passant de 1,9% en 1988 à 71,5% à 1989. Dans cette région, l'hôte intermédiaire de *S. mansoni* est *Biomphalaria pfeifferi* (Tchuenté *et al.*, 1999), responsable d'une intense transmission de la bilharziose intestinale durant la saison des pluies (Ernould *et al.*, 1999).

Le taux d'infestation général de *Biomphalaria pfeifferi* par les cercaires a été de 4,75% en 1989 (Talla *et al.*, 1990). D'autres auteurs ont noté que ce taux était de 44% en moyenne, oscillant entre un minimum de 9% et un maximum de 64% suivant les quartiers de la ville (Diaw *et al.*, 1991). Une décennie après l'émergence de cette affection, certains auteurs ont continué à rapporter les taux d'infestation de 87% (Tchuenté *et al.*, 1999).

1.2.2.2. Bilharziose urinaire due à *S. haematobium*

Un changement écologique local peut induire un changement de l'épidémiologie de la bilharziose urinaire. Dans le cas de la région du fleuve Sénégal, cette affection était présente par petits foyers avant la construction des barrages de Diama et de Manantali.

Sa prévalence générale, relativement faible, avait été évaluée à 10,4% dans les villages de la moyenne vallée du Delta du fleuve Sénégal (Chaine *et al.*, 1983). Les résultats provenant d'une étude réalisée dans 4 villages situés autour du lac de Guiers, proche de Richard-Toll, indiquent une prévalence de la bilharziose à *S. haematobium* de 0,002% (Faye *et al.*, 1998). Dans la basse vallée, la moyenne de ces prévalences varie de 0,37% au village de Diere à 41,5% autour de la rivière de Lampsar (Piquet *et al.*, 1996). A Richard-Toll, du fait de sa faible prévalence, elle ne constitue pas une menace pour la santé des populations. Sa transmission est assurée par *Bulinus senegalensis* (Chaine *et al.*, 1983) dans la moyenne vallée alors que dans la basse vallée, c'est *Bulinus globosus* qui en est l'hôte intermédiaire

(Southgate *et al.*, 2000). Son rôle dans la transmission de *S. haematobium* est optimal durant la saison sèche (Ernould *et al.*, 1999). Il est aussi signalé le rôle de *Bulinus umbilicatus* (Piquet *et al.*, 1996), de *Bulinus guernei* et *Bulinus jousseaumei* dans le Delta (Chaine *et al.*, 1983) dans la transmission de *S. haematobium*. Si le rôle de *Bulinus forskalii* n'a pas été prouvé (Piquet *et al.*, 1996), celui de *Bulinus truncatus* est sujet à controverses (Southgate *et al.*, 2000).

1.2.2.3. D'autres helminthes intestinaux

Leur conséquence sur la santé de la population n'est pas souvent considérée comme un problème majeur de santé publique. Pour cette raison, on dispose de peu de données antérieures sur ces parasites au Sénégal. Les résultats issus d'une étude réalisée dans 4 villages situés autour du lac de Guiers, situé à 14 Km de Richard-Toll, rapportent une prévalence de parasites intestinaux de 38,2% (Faye *et al.*, 1998). Ces prévalences sont relativement faibles par rapport à celles observées, la même année, dans d'autres villages du Sénégal : 61,3% à Malika et 48,5% à Keur Massar (Faye *et al.*, 1998). Le même constat ressort d'une étude réalisée à Yeumbeul, une banlieue de Dakar où, la prévalence des helminthes intestinaux a été de 42.26% (Dieng *et al.*, 1999). Dans la région de Dakar, les prévalences de 45.5 à 60% ont été notées (Faye *et al.*, 1998).

1.3. Méthodologie

1.3.1. Inclusion et suivi

1.3.1.1. Inclusion

Il s'agit d'une étude prospective consistant en un suivi longitudinal d'une cohorte d'enfants classifiés en «exposés» ou «non exposés». Le facteur d'exposition est le portage de *S. mansoni*. A l'inclusion, un échantillon de selles et d'urines a été prélevé à chaque enfant de 5 à 15 ans résidant à Gallo Malick, un quartier de Richard Toll, afin de déterminer ses critères d'inclusions et son statut d'exposé / non exposé. Ont été exclus de l'analyse tous les enfants porteurs de *S. haematobium* (agent de la bilharziose urinaire) et ceux porteurs d'autres helminthes intestinaux. Pour chaque enfant inclus, le consentement éclairé des parents a été obtenu. Une carte d'identification a été remise à chaque enfant inclus.

1.3.1.2. Suivi

Un suivi de 9 mois a été effectué, de septembre 1998 à mai 1999. Lors de l'inclusion un questionnaire a été rempli ou «question inclusion» (cf. Annexe 1) ; de même qu'à la consultation ou «questionnaire épisode pathologique» (cf. annexe 2). Deux types d'informations ont été recueillis au cours du suivi : (1) une mesure de la prévalence parasitaire à *P. falciparum* ; (2) une évaluation de la morbidité palustre. La mesure de la prévalence parasitaire a été effectuée, chez les sujets asymptomatiques, au moyen d'une goutte épaisse systématique (GE) réalisée à 4 reprises durant le suivi (octobre, novembre, décembre et février). L'évaluation de la morbidité palustre a été faite passivement, en cas de consultation pour fièvre. Tous les enfants inclus ont fait l'objet d'une prise en charge médicamenteuse totalement gratuite auprès du dispensaire du quartier. A chaque consultation pour fièvre ($T > 37^{\circ}5$) ou antécédent de fièvre une GE était réalisée par l'infirmier du dispensaire.

1.3.2. Méthodes de Laboratoire

Au début de l'étude, les renseignements socio-démographiques et épidémiologiques concernant chaque enfant étaient consignés dans un questionnaire standard ou questionnaire inclusion. Lors de la consultation pour fièvre, les enfants ont fait l'objet d'un interrogatoire clinique ; les renseignements étaient notés dans un questionnaire standard ou questionnaire clinique.

1.3.2.1. Recherche des schistosomes

1.3.2.1.1. Méthode des concentrations de Kato-Katz

On dispose d'un échantillon de selles frais prélevé au moyen d'une spatule. Il est passé à travers un tamis pour ôter les éléments grossiers. 25 mg de ces selles sont prélevés à l'aide d'un gabarit et déposés sur une lame porte-objet. Cet échantillon est couvert par un morceau de cellophane qui a séjourné au moins 24 heures dans une solution de glycérine. La lame est retournée de sorte que l'échantillon couvert de cellophane soit placé contre une surface plane. On aplanit correctement le frottis et on le conserve au frais (6°C) pendant 24 heures après y avoir versé une goutte de glycérine pour éviter l'apparition des bulles d'air. Pour un seul échantillon de selles, 2 frottis ont été composés. La lecture et le comptage ont été faits au

GX400 du microscope optique. La moyenne des 2 frottis est multipliée par 40 afin de ramener la quantité de selles examinées à 1g.

1.3.2.1.2. Recherche des helminthes intestinaux autres que les schistosomes par la méthode directe

Une fois les selles fraîches prélevées, quelques grammes sont déposés sur une lame porte-objet. La quantité de selles devra permettre d'avoir un frottis moins épais et lisible. On y ajoute une goutte d'eau physiologique avant d'homogénéiser le mélange jusqu'à obtenir un frottis le moins épais possible. Il est recouvert par une lamelle puis examiné sur toute son étendue et au grossissement GX100.

1.3.2.1.3. Recherche d'helminthes urinaires : *S. haematobium* par la méthode quantitative

Au moyen d'une seringue, 10 ml d'urines sont prélevés et passés à travers un filtre contenu dans un porte-filtre fixé au préalable sur le bout de cette seringue. Le filtre est retiré du porte-filtre, placé sur une lame porte-objet et coloré par une goutte d'alcool iodé (ou du lugol) avant analyse au microscope optique (GX100). Un échantillon d'urines a été déclaré positif lorsque, au microscope, son filtrat a présenté au moins 1 œuf de *S. haematobium*. Puisque le filtre est examiné sur toute sa surface, le résultat est donné en nombre d'œufs de *S. haematobium* pour 10 ml d'urine.

1.3.2.2. Prise en charge des cas de Bilharziose et d'autres helminthes intestinaux

A la fin de l'étude, les sujets porteurs de bilharziose ont été traités par praziquantel[®] à la posologie de 40 mg/kg (comprimés sécables dosés à 600 mg). Les sujets porteurs de vers intestinaux ont été traités par vermox[®] à la posologie de 200 mg/j en une prise, 3 jours de suite (traitement renouvelé 2 semaines après).

1.3.2.3. Recherche du *Plasmodium* par lecture des gouttes épaisses (GE)

Les GE recueillies ont été colorées selon la méthode de Giemsa et acheminées à Dakar pour un examen microscopique au Laboratoire de l'UR 010 de l'IRD. Cette lecture a été faite, au microscope optique, sur 200 champs (environ 0,5 μ l de sang), à l'objectif à immersion (GX1000). La densité parasitaire a été rapportée au nombre de trophozoïtes par μ l de sang. Pour cela, le rapport du nombre de trophozoïtes par nombre de leucocytes a été multiplié par 8000 ; 8000 étant le nombre moyen de leucocytes par μ l de sang chez un sujet normal. Lors de cet examen, la présence des autres stades du parasite (gamétocyte, schizonte) a été signalée.

1.3.2.3.1. Définition d'un accès palustre

Nous avons considéré qu'un sujet présentait un accès palustre si sa température axillaire corrigée était supérieure ou égale à 38°C et sa densité parasitaire, à la lecture de la GE, supérieure ou égale à 5000 trophozoïtes/ μ l de sang.

1.3.2.3.2. Prise en charge des accès palustres

Le dispensaire ne disposait pas du matériel et du personnel compétent pour lire les GE. En cas de suspicion d'accès palustre, l'infirmier faisait la prescription selon les recommandations de l'OMS appliquées par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), 25 mg de chloroquine/kg pendant 3 jours.

1.3.3. Analyses statistiques des données

Nous avons utilisé le logiciel Epi-Info 6 pour faire l'analyse univariée des données. La comparaison de la fréquence des accès palustres entre groupe de porteurs et groupe de non porteurs d'helminthes a été effectuée par le test Khi2 de Pearson.

Nous avons utilisé le logiciel STATA pour faire l'analyse multivariée des données.

1.4. Résultats

1.4.1. Description de l'échantillon

Nous avons suivi 546 sujets de 5 à 15 ans : 305 de 5-9 ans (56%) et 241 de 10-15 ans (44%), le sex-ratio (m/f) est de 1,02 et l'âge moyen de $9,2 \pm 3,14$ ans.

1.4.2. Volet paludisme

1.4.2.1. Enquête de prévalence (GE systématiques)

En 4 séances de prélèvements mensuels chez des sujets asymptomatiques, 1.890 GE ont été examinées. Le taux de couverture a été de 86%. La prévalence globale de 8,3% (156/1890) a été notée. Mois après mois, elle a été de 11,2% en septembre, 8,1% en octobre, 8,6% en novembre et 5% février (Tableau 2). En fonction des groupes d'âge, elle a été significativement plus élevée chez les 10-15 ans que chez les 5-9 ans (10,80% vs 6,30% ; khi2 = 12,52 ; p = 0,0004). A chaque passage, cette prévalence palustre a été plus élevée chez les 10-15 ans que chez les 5-9 ans. Toutefois, cette différence n'a été significative qu'en novembre (14,80% vs 4% ; khi2 = 17,91 ; p = 0,00002) (Tableau 2).

Tableau 2: Taux de Prévalence plasmodiale selon le mois et l'âge des enfants de Gallo-Malick (Richard-Toll, 1998-1999)

Période	5-9 ans			10-15 ans			Total		
	n	+	%	n	+	%	N	+	%
septembre	273	26	9,5	210	28	13,3	483	54	11,2
octobre	247	17	6,9	196	19	9,7	443	36	8,1
novembre	278	11	4,0	209	31	14,8	487	42	8,6
février	268	13	4,9	209	11	5,3	477	24	5,0
Total	1066	67	6,3	824	89	10,8	1890	156	8,3

N = effectif total ; n = effectif partiel/groupe d'âge ; + = GE positives ; % = pourcentage

1.4.2.2. Enquête de morbidité (GE de consultation)

Nous avons enregistré 532 consultations dont 88% (466/532) ont été justifiées par un état fébrile. La proportion des accès palustres parmi les sujets vus à la consultation pour fièvre a été de 23,6% (110/466). L'évolution mensuelle du nombre d'accès palustre a été de 12,5% (4/32) en septembre, de 21,9% (14/64) en octobre et 23,8% (16/67) en décembre. En janvier, nous avons observé un minimum d'accès palustres (9 cas). Le nombre de sujets reçus à la consultation pour fièvre a été le plus élevé en février (72 cas) ; seulement 5 parmi ces sujets (6,9%) avaient un accès palustre après lecture de la GE. A partir de mars, la proportion d'accès palustres parmi les accès fébriles a augmenté pour atteindre 47,8% (33/69) en avril (Figure1). De même, au mois de mai, couvert sur 8 jours seulement, nous avons enregistré 11 accès palustres sur 16 cas d'accès fébriles enregistrés.

En considérant l'incidence mensuelle des accès palustres dans notre population d'étude (546 sujets), on a noté qu'elle est passée de 2,7% en septembre à 3% en décembre avant de retomber à 1,7% puis à 0,007% respectivement en janvier et février. En mars, elle est remontée à 3% puis à un maximum de 6,3% en avril (Figure 2).

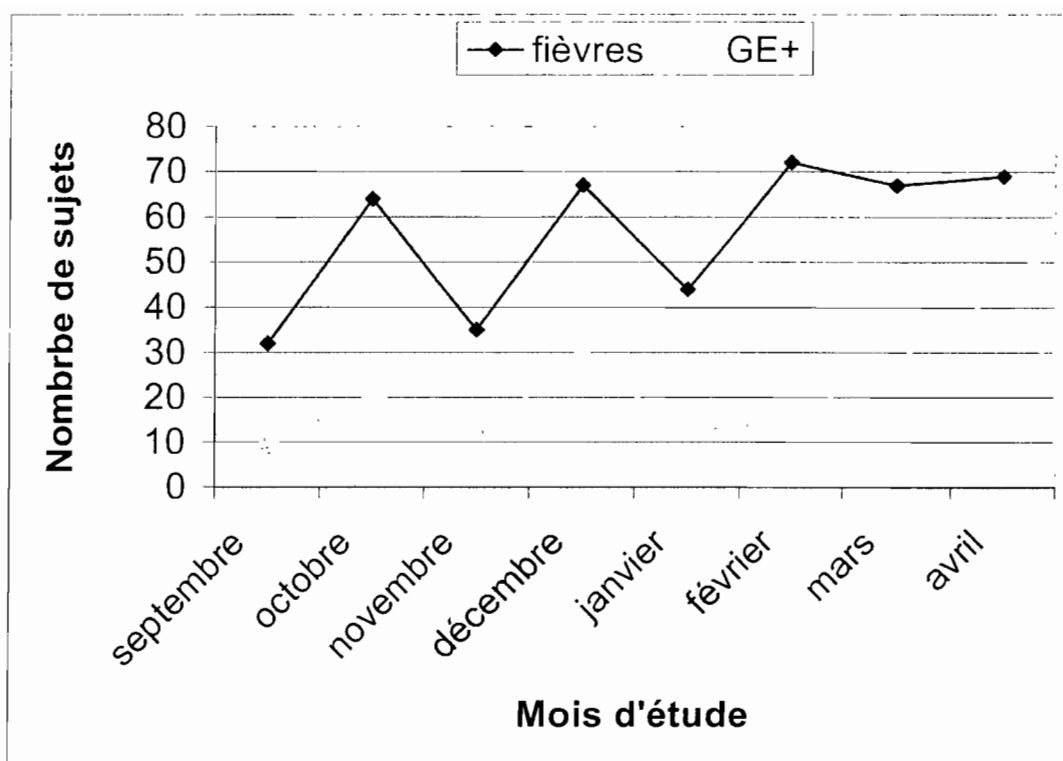


Figure 1 : Variation mensuelle du nombre de consultations pour fièvre et des accès palustres parmi les sujets suivis au poste de santé de Gallo-Malick (Richard-Toll, septembre1998 - avril 1999)

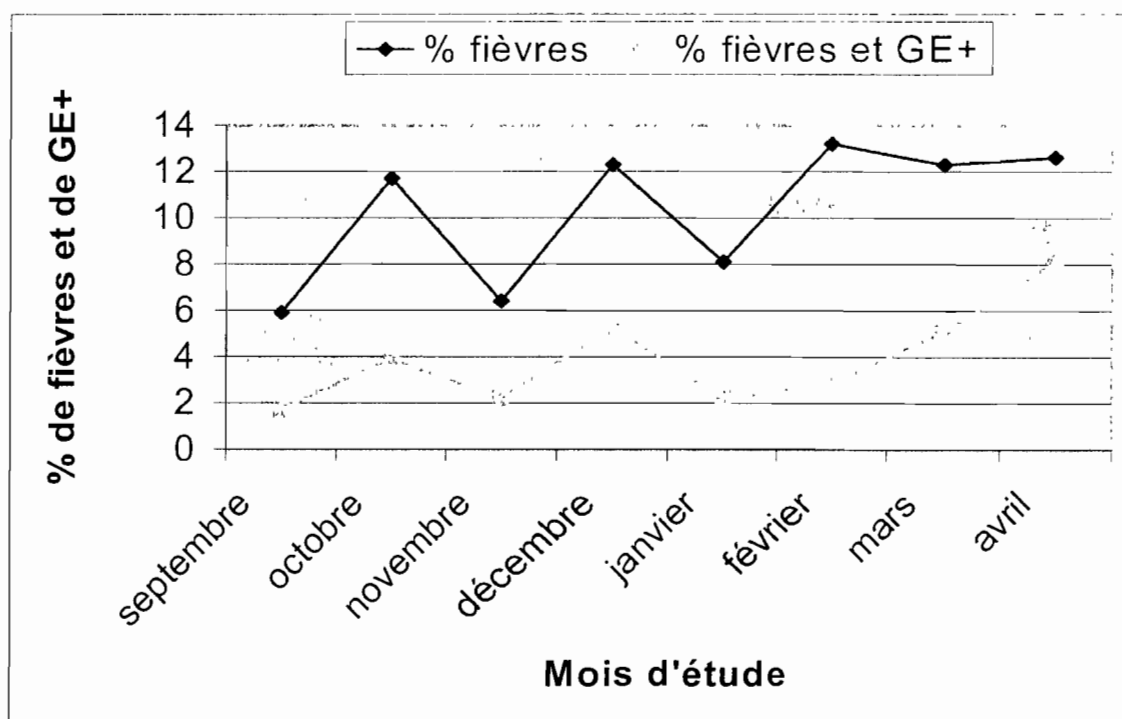


Figure 2 : Variation mensuelle des pourcentages de consultations pour fièvre et des accès palustres (fièvre avec GE+) parmi les 546 sujets suivis au poste de santé de Gallo-Malick (Richard-Toll, septembre1998 - avril 1999)

1.4.3. Volet helminthiases

1.4.3.1. Bilharziose à *S. mansoni*

Les selles de 546 enfants ont été examinées au début de l'étude en septembre 1998. cinq mois après (en janvier 1999), 491 de ces enfants ont fait l'objet d'un deuxième examen des selles. Entre les 2 séances d'analyse des selles, la prévalence de la bilharziose dans la population étudiée est passée de 54% (295/546) lors du premier examen à 65,4% (325/497) au moment du second ; soit une progression de 11,4%.

Nous avons défini comme porteurs de bilharziose, les sujets dont l'examen des selles a révélé la présence des œufs de *S. mansoni* aux 2 séances d'analyse ou à l'une des 2. Les sujets non porteurs de bilharziose sont ceux qui n'avaient pas d'œufs de schistosomes à l'issue des 2 séances d'analyse des selles. Pour cela, 525 enfants ont eu au moins 1 examen et 64% (336/525) avaient des œufs de *S. mansoni* contre 36% (189/525) qui étaient non porteurs.

Le taux d'infection des garçons étaient de 69% (184/267) contre 59% (152/258) pour les filles ($P = 0,17$).

La prévalence de la bilharziose a été de 79,7% (185/232) chez les 10-15 ans contre 51,5% (151/293) chez les 5-9 ans ($P < 0,00001$).

1.4.3.2. Bilharziose à *S. haematobium*

Dans 525 sujets dont les urines ont été examinées, 13 (2,47%) dont 11 co-infectés par *S. mansoni* étaient excréteurs d'œufs de *S. haematobium*.

1.4.3.3. Autres helminthiases intestinaux

La présence d'autres helminthes intestinaux a été notée chez 31 sujets dont 14 ascaris et 10 trichocéphales.

1.4.4. Résultats de la co-infection Bilharziose intestinale-paludisme

1.4.4.1. Chez les sujets asymptomatiques lors des 4 passages transversaux

Tableau 3 : Prévalences palustres mensuelles comparées chez les porteurs et les non porteurs de la bilharziose intestinale (Richard-Toll, 1998-1999)

Période	Sujets bilharziens			Sujet non bilharziens		
	n	+	%	n	+	%
septembre	298	37	12,42	162	14	8,64
octobre	273	26	9,52	162	8	5,94
novembre	302	36	11,92	173	5	2,89
février	295	20	6,78	171	4	2,34
Total	1168	119	10,19	668	31	4,64

Le taux d'infection palustre chez les sujets asymptomatiques a été plus élevée chez les enfants porteurs de bilharziose intestinale que chez les non porteurs (10,19% vs 4,64%). Le même constat a été fait à chacun des 4 passages mensuels mais cette différence n'a été significative qu'au mois de novembre (11,92% vs 2,89%) (Tableau 3).

1.4.4.2. Chez les sujets reçus à la consultation au dispensaire pour accès palustre

Quatorze sujets négatifs pour *S. mansoni* étaient porteurs d'autres helminthes intestinaux (12 sujets) ou de *S. haematobium* (2 sujets). Ils ont été exclus lors de l'analyse pour éviter qu'ils induisent un effet «facteur de confusion». Ainsi, seuls 511 sujets ont été pris en compte dans l'analyse des données concernant la co-infection. La proportion des sujets infectés par *S. mansoni* seulement devient 65,8% (336/511) alors que celle de sujets non infectés est de 34,2% (175/511). Dans notre population étudiée, l'incidence des accès palustres a été de 20,2% (68/336) chez les sujets co-infectés par *S. mansoni* et de 16,6% (29/175) chez les sujets non porteurs de *S. mansoni* ; la différence n'est pas significative. L'incidence des accès palustres simples a varié en fonction de la charge en œufs de *S.*

mansoni. Elle a été maximale chez les sujets fortement infectés par *S. mansoni* (oviurie $\geq$ 1000 œufs/g de selles) et minimale chez les sujets ayant une charge parasitaire moyenne à *S. mansoni* (100-400 œufs/g de selles) (26,6% vs 9,4%). L'utilisation de la régression logistique, en considérant les sujets non bilharziens comme groupe de référence, montre que cette différence est significative dans le groupe des forts porteurs de bilharziose (RR = 2,24 ; [1,2-4,2]). En revanche, quand on considère les sujets bilharziens qui présentent une oviurie due à *S. mansoni* de 100-400 œufs/g de selles comme groupe de référence, on note une différence significative avec le groupe des faibles porteurs (oviurie = 1-100 œufs/g de selles) (RR = 2,51 [1,05-6]) et celui des forts porteurs (oviurie $\geq$ 1000 œufs/g de selles) (RR = 3,12 [1,33-7,29]). Autrement dit, le risque de faire un accès palustre a tendance à être plus élevé chez les sujets faibles porteurs et forts porteurs de *S. mansoni* (ou excréteurs d'œufs de *S. mansoni* ou présentant une oviurie) que chez les moyens porteurs de *S. mansoni*.

1.5. Discussion

1.5.1. Prévalence des parasitoses étudiées

Les prévalences de la bilharziose à *S. mansoni* retrouvées dans notre population d'étude sont comparables à celles rapportées par les études antérieures (Talla *et al.*, 1990 ; Talla *et al.*, 1992 ; Polman *et al.*, 1995 ; Ernould *et al.*, 1999 ; Polman *et al.*, 2001 ; Polman *et al.*, 2002).

Les prévalences du paludisme observées entre septembre et décembre ont été les mêmes que celles des études antérieures (Faye *et al.*, 1997 ; Faye *et al.*, 1998 ; Younoussa, 1998). En revanche, nous avons observé une augmentation des accès palustres en dehors de la saison habituelle de transmission (avril et mai). Cette augmentation des accès palustres hors saison est proportionnelle au nombre des consultations pour fièvre dans le poste de santé où l'étude a été réalisée, sauf au mois de février. Nous pensons que ce phénomène pourrait trouver son origine dans le mode de gestion des eaux des ouvrages hydro-électriques, notamment les lâchées d'eau depuis le barrage de Manantali comme le suggéraient Faye *et al.* (1998).

La prévalence des vers intestinaux (ascaris, ankylostomes,...) est plus faible que celles rapportées par des travaux antérieurs réalisés dans cette région du fleuve (Faye *et al.*, 1998) et

dans la région de Dakar, notamment à Malika, à Keur Massar et à Yeunibeul (Faye *et al.*, 1998 ; Dieng *et al.*, 1999).

1.5.2. Incidence des accès palustres chez les sujets bilharziens et les non bilharziens

La ville de Richard Toll représentait un site idéal pour l'étude des co-infections par *S. mansoni* et *P. falciparum*. En effet, même dans les régions où sévissent plusieurs parasitoses, la difficulté de réaliser ce type d'étude (exposés vs non exposés) est de réussir à composer deux groupes d'individus suffisamment nombreux, différents sur le seul facteur d'exposition. Mais, il était difficile, dans l'état actuel de nos connaissances sur la question des co-infections, de garder dans le groupe non exposé des sujets porteurs d'helminthiases intestinales autres que la bilharziose intestinale car, on ne sait pas si l'interférence que l'on suppose entre paludisme et bilharziose est spécifique de *S. mansoni* ou intéresse plus généralement tous les helminthes. Nous avons pu obtenir ici un groupe non exposé, exempt de toute helminthiase. Pour réaliser l'analyse, nous avons, d'une part utilisé le résultat des GE prélevées chez les sujets asymptomatiques, d'autre part celui des GE réalisées sur des sujets reçus à la consultation pour fièvre.

Nous avons choisi 5000 trophozoïtes/ μ l comme seuil de pathogénicité. En effet, Rogier et collaborateurs ont estimé à environ 5000 trophozoïtes/ μ l ce seuil de pathogénicité avec une sensibilité et une spécificité convenables (> 90%) chez les populations en zone de forte endémicité palustre (Rogier *et al.*, 1996). De plus, le développement de l'immunité antipalustre est d'autant plus rapide que le niveau d'endémicité palustre est élevé (Trape et Rogier, 1996 ; Imbert *et al.*, 1997 ; Rogier, 2000). La ville de Richard-Toll est située dans une zone de faible endémicité palustre et il est probable que le niveau de l'immunité des enfants et même celui des adultes soit faible.

Chez les sujets asymptomatiques, nous avons noté que l'incidence de l'infection palustre a été plus élevée chez les enfants porteurs de *S. mansoni* que chez les non porteurs. Chez les sujets reçus à la consultation pour fièvre, les accès palustres simples ont été plus fréquents chez les sujets ayant une infection bilharzienne à *S. mansoni* que chez les sujets non infectés. Ce résultat concorde avec les observations de Kevin Baird en Indonésie, de Millot en Chine (non publié) et de Jambou *et al.* (1998) à Madagascar. Il en est de même des résultats

de Nacher *et al* (2002) en Thaïlande. Cependant, l'helminthe en cause, dans ces études antérieures est *A. lumbricoides*.

1.5.2.1. Effet de l'âge

Nous n'avons pas retrouvé de liaison entre accès palustre et âge chez les sujets non porteurs de *S. mansoni*.

1.5.2.2. Effet de la charge parasitaire

L'analyse des données stratifiées par niveau de charge parasitaire en *S. mansoni* suggère un schéma plus complexe et original par rapport aux études antérieures. En effet, l'augmentation de la susceptibilité au paludisme ne semble pas s'exprimer de façon linéaire avec la charge parasitaire à *S. mansoni*. Autrement dit, le risque de contracter une infection palustre est d'autant plus élevé que la charge parasitaire à *S. mansoni* est forte. Il en est de même pour les sujets porteurs de faibles charges parasitaires à *S. mansoni*. Par contre, les sujets présentant des charges parasitaires intermédiaires (100-400 œufs de *S. mansoni*/g de selles) semblent ne pas présenter ce risque. Nos données montrent pour ce groupe un risque moindre comparativement aux sujets non porteurs de *S. mansoni*. Il se pourrait que les sujets ayant des charges intermédiaires soient capables de contrôler leur densité parasitaire à *P. falciparum* grâce à un système immunitaire efficace qui protège l'individu lors d'une infection palustre. Cette observation nécessite une analyse sous l'angle immunologique voire génétique.

1.6. Hypothèses immunologiques

Nous pensons que l'origine de cette susceptibilité au paludisme est à rechercher dans le décalage de la balance des réponses Th1/Th2 de l'immunité cellulaire qui se ferait en faveur d'une réponse de type Th2. Chez l'homme, il a été suggéré que le décalage de la réponse de type Th2 induite par les helminthes a pour conséquence majeure, la baisse de la réponse immune anti-sporozoïte de type Th1 et donc la décroissance de l'immunité anti-paludique (Nacher *et al.*, 2002). Dans le modèle murin, le traitement des souris co-infectées par *S. mansoni* à partir des substances anti-IFN- γ abolissait la résistance au paludisme à *P. chabaudi* (Yoshida *et al.*, 2000). Le fait que IFN- γ soit la cytokine qui assure l'expression de

la réponse de type Th1 confirme le rôle de la réponse de type Th2 helminthes-dépendant, dans la décroissance de l'immunité anti-paludique.

Le fait que l'infection bilharzienne à *S. mansoni* a été parfois un facteur de protection (oviurie moyenne), parfois encore un facteur de susceptibilité (oviuries faible et forte) au paludisme laisse penser que *S. mansoni* induit Th2 et dans certaines circonstances, il peut promouvoir Th1. Certains travaux corroborent nos hypothèses en ce sens qu'ils ont parfois mis en évidence le rôle protecteur des helminthes contre les accès palustres graves (Nacher *et al.*, 2000) et parfois encore leur rôle dans la susceptibilité aux accès palustres simples (Nacher *et al.*, 2002). Les travaux d'Helmby *et al.* chez la souris co-infectée par *S. mansoni* et *P. chabaudi* étayent ces observations en établissant que les souris doublement infectées avaient la parasitémie à *P. chabaudi* plus élevée et le taux de TNF- α en baisse significative par rapport aux souris infectées par *P. chabaudi* seulement (Helmby *et al.*, 1998). On sait que TNF- α est une cytokine incriminée dans la physiopathologie du paludisme de sorte que le rapport entre les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α) et anti-inflammatoires (IL-10) est le meilleur indice pour apprécier les phénomènes immunitaires sous-jacents (Clark et Scholfield, 2000 ; Day *et al.*, 1999). Donc les helminthes, notamment la charge moyenne à *S. mansoni*, semblent utiliser la voie Th2 via IL-10 pour induire la baisse de TNF- α puis celle de l'immunité contre les accès palustres simples.

De même, le rôle de l'immunité humorale semble établi car, une analyse des réponses anti-schistosome spécifiques d'œufs chez les enfants co-infectés par la schistosomiase et le paludisme prouve que les enfants ayant une infection palustre à *P. falciparum* produisent sensiblement plus d'IgE et d'IgG3 anti-schistosome que les enfants infectés par les schistosomes qui n'ont pas le paludisme (Mutapi *et al.*, 2000).

1.7. Conclusion

Nous avons noté 2 types d'interactions entre la bilharziose à *S. mansoni* et le paludisme à *P. falciparum*. La prévalence palustre (portage parasitaire chez les sujets asymptomatiques) a été plus élevée chez les sujets bilharziens que chez les sujets non excréteurs d'œufs de *S. mansoni*.

L'incidence des accès palustres a été plus élevée chez les sujets bilharziens avec

faibles et fortes charges que chez les non excréteurs d'œufs de *S. mansoni*. En revanche, les sujets avec charges moyennes sont moins susceptibles aux accès palustres que les sujets avec faibles et fortes charges. La susceptibilité ou la protection aux accès palustres simples semble dépendre de la charge d'œufs de *S. mansoni* excrétés.

2. ÉTUDE DU ROLE DE *S. haematobium* DANS L'EXPRESSION DU PALUDISME A NIAKHAR

2.1. Introduction

En vérifiant, à Richard-Toll, l'hypothèse selon laquelle le portage des helminthes pourrait induire une plus grande susceptibilité au paludisme, nous avons considéré *S. mansoni* comme l'helminthe cible en raison de sa forte prévalence dans la région du fleuve. Or, la présence de *S. haematobium* est signalée dans la plupart des régions du Sénégal dont celle de Fatick (Ndir, 2000). Par ailleurs, des interactions impliquant *S. haematobium* et les espèces plasmodiales ont été rapportées, chez l'homme (Mutapi *et al.*, 2000). A notre connaissance, au Sénégal, il n'y a pas eu d'études relatives à la question des co-infections entre *Plasmodium* et *S. haematobium* malgré sa forte prévalence dans le pays en général et à Niakhar en particulier. Nous avons donc jugé utile de vérifier si le portage de *S. haematobium* induisait des modifications dans l'expression du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants porteurs des deux parasites. Pour étudier ce problème, nous avons réalisé une enquête de cohorte à Niakhar.

2.2. Zones d'étude de Niakhar

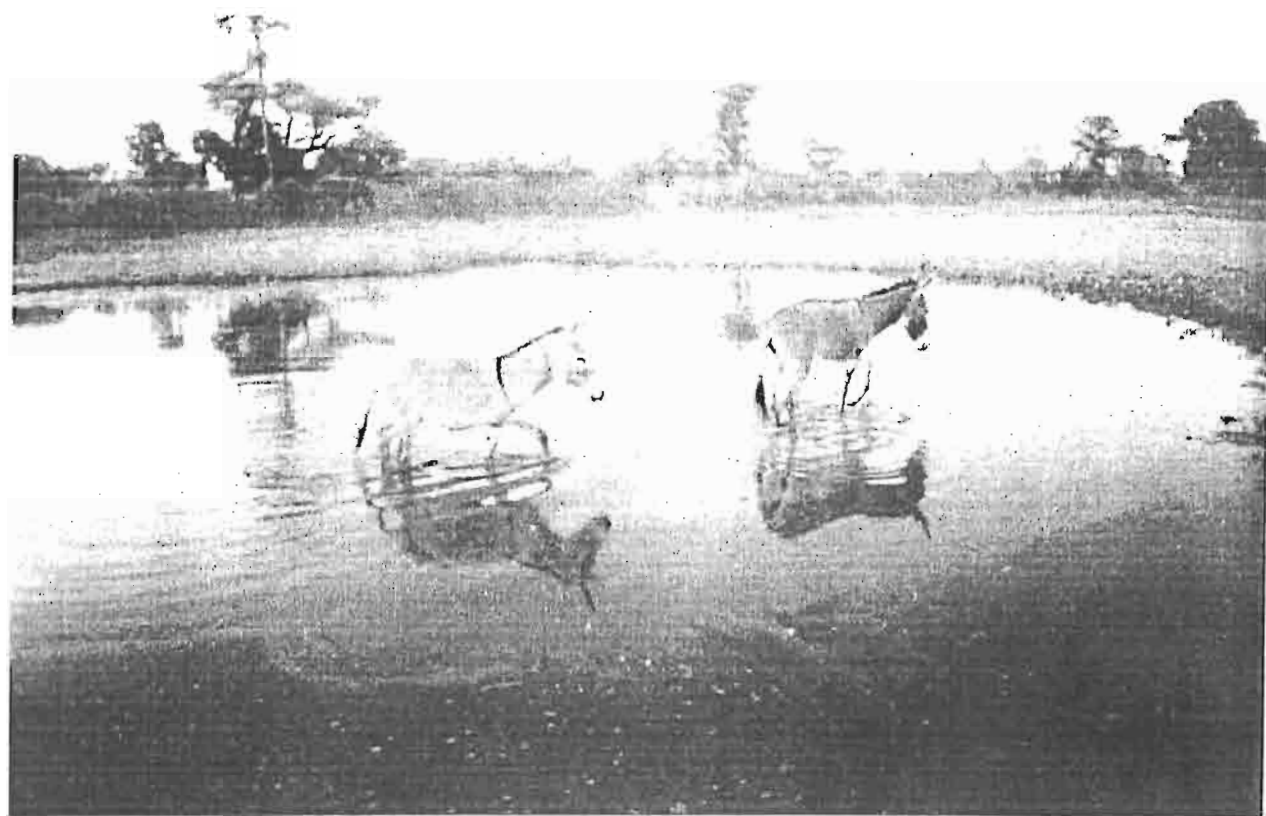
Niakhar (14°28'N – 16°24'W) est l'une des sous-préfectures de la région de Fatick située à 150 Km à l'Est de Dakar (cf. carte 1). Nous avons réalisé cette étude à Toucar et à Diohine qui sont 2 villages de la zone d'étude de Niakhar.

Son climat est caractérisé par l'alternance d'une longue saison sèche de novembre à juin et d'une courte saison des pluies ou hivernage de juillet à octobre. Les seuls points d'eau naturels notés dans la zone sont les mares temporaires mises en eau par les pluies de juillet à septembre (cf. Photo 1). A l'exception de quelques unes, situées à proximité du village de Kotiokh qui persistent plus longtemps, ces mares s'assèchent rapidement après la saison des pluies, entre novembre et janvier. La pluviométrie notée à la station de Niakhar a été de 608,8 mm en 1999 et de 524,8 mm en 2000.

La zone de Niakhar, avec une population estimée à 30.007 habitants au 1^{er} janvier 2000 (126 habitants au km²), est une zone de forte densité démographique. Depuis 1983, elle fait l'objet d'un suivi démographique continu grâce à la présence d'une station de l'IRD. De ce point de vue, elle est considérée comme un observatoire régional en démographie et en santé publique (Delaunay, 1994). Des essais vaccinaux contre la rougeole (Samb *et al.*, 1993) et contre la coqueluche (Simondon *et al.*, 1997) y ont été réalisés respectivement de 1987 à 1993 et de 1990 à 1997. Elle constitue aussi un site d'études sur la nutrition, l'épidémiologie et la géographie de la santé. La couverture médicale de la zone est assurée par 3 postes de santé (Ngayokhem, Toucar et Diohine).

Les Sérères constituent l'ethnie majoritaire. Les villages sont organisés en hameaux ou quartiers et les hameaux en concessions. Chaque concession compte habituellement plusieurs cases aux murs de terre sèche et aux toits de paille ou, plus rarement, en tôles ondulées. Les principales cultures sont le mil et l'arachide. Il existe également une activité d'élevage de bovins et d'ovins.

Photo 1: Mares d'eau temporaires de la zone d'étude de Niakhar (octobre, 2001)



Photos de Paul Senghor, UR 010 de l'IRD, Dakar

2.2.1. Épidémiologie du Paludisme

La transmission du paludisme est strictement saisonnière sur l'ensemble de la zone. En 1995, le taux d'inoculation entomologique y a été estimé 10 piqûres infectantes par personne par an (Robert *et al.*, 1998). Sa transmission est principalement assurée par *Anopheles arabiensis*. Les indices épidémiologiques rapportés sont maximum entre septembre et décembre. En 1995, l'indice plasmodique moyen a été, chez les enfants de 0-9 ans, de 47% en février, 41% en juin, 82% en novembre ; l'indice gamétocytaire de *P. falciparum* a été respectivement de 18%, 15% et 45%. Chez les adultes, l'indice plasmodique moyen a été de 22% en février, 14% en juin et 65% en novembre ; l'indice gamétocytaire de *P. falciparum* a été respectivement de 4%, 3% et 14% (Robert *et al.*, 1998).

Dans la zone, la chloroquino-résistance de *P. falciparum* apparue en 1992 (Sokhna *et al.*, 1997) était de 10% en 1993 avant de passer rapidement à 29% en 1996 (Trape, 2001).

2.2.2. Épidémiologie des Helminthiases

2.2.2.1. Bilharziose intestinale *S. mansoni*

Les premiers cas de bilharziose intestinale ont été découverts en 1958 dans certains villages du département de Fatick (Larivière *et al.*, 1958). La prévalence observée a été faible au point que les auteurs n'ont pas pu localiser les foyers de transmission de la maladie. Lors d'une enquête récente réalisée par le service de parasitologie de l'UCAD, aucun cas autochtone n'a été signalé dans les régions de Fatick et de Diourbel.

En définitive, la zone d'étude de Niakhar ne semble donc pas être touchée par la bilharziose à *S. mansoni*.

2.2.2.2. Bilharziose urinaire due à *S. haematobium*

La bilharziose à *S. haematobium* est notée par foyers d'intensités variables dans 9 des 10 régions du Sénégal. Elle est la deuxième cause de morbidité dans la pathologie générale après le paludisme. Les données épidémiologiques récentes de cette affection proviennent

d'une enquête nationale effectuée en 1996 par le service de parasitologie de la faculté de médecine et de pharmacie de l'UCAD.

La prévalence parasitaire globale en 1996 a été de 15% dans la région de Fatick, avec 31% à Fayil, 22,8% à Tataguine, 12,8% à Mbar, 5% à Tchiky, 8,2% à Khelkome et 3% à Fimla (Ndir *et al.*, 2000).

Dans la région de Diourbel, la prévalence globale de *S. haematobium* en 1996 a été de 31,9% ; avec 49% à Ngoye, 71% à Palène et 70,1% à Thiakhar (département de Bambey) ; 1% à Darou Marnane (département de Diourbel).

La transmission de *S. haematobium* se fait principalement au niveau des mares d'eau temporaires. *Bulinus senegalensis* est l'espèce de mollusque dont le rôle dans l'épidémiologie de cette bilharziose urinaire a été établi dans ces régions.

2.3. Méthodologie

2.3.1. Modalités et critères d'inclusion

L'étude a porté sur 535 enfants. Ces enfants font parti d'une cohorte plus large de 1129 enfants suivis depuis 6 mois dans le cadre d'une étude sur l'épidémiologie du paludisme. La sélection des 535 enfants a eu lieu en mars 2002. Le choix a porté avant tout sur les enfants âgés de 5 à 13 ans. C'est, en effet, à ces âges que l'exposition à la bilharziose urinaire est la plus importante. L'ensemble des enfants éligibles sont ceux qui étaient présents au village le jour de l'inclusion dans l'enquête. Ceux qui étaient disposés à fournir les selles et les urines, avec l'accord des parents, ont été définitivement inclus dans l'étude. Certains enfants, âgés de moins de 5 ans ou de plus de 13 ans, ont tout de même été sélectionnés car en l'absence de papier d'identité, leur âge a été estimé au moment de l'inclusion sur leur aspect morphologique.

2.3.2. Suivi épidémiologique et parasitologique

Chacun des 535 enfants de l'étude a bénéficié d'une part, d'un suivi pour le paludisme pendant la saison des pluies 2001-2002 et d'autre part, d'un examen de selles et d'urines permettant de déterminer quel était son statut vis à vis des helminthes.

2.3.2.1. Volet paludisme

Le suivi relatif au paludisme, mené au cours de l'année 2001, a consisté en la réalisation de 4 gouttes épaisses en septembre, novembre, décembre 2001 et en janvier 2002. En cas d'infection, et selon une méthode de lecture standardisée, le type de *plasmodium* (*P. falciparum*, *P. ovale* ou *P. malariae*) et sa densité parasitaire étaient précisés.

2.3.2.2. Volet helminthiases

2.3.2.2.1. Bilharziose à *S. haematobium*

Elle a été diagnostiquée grâce à l'urine des sujets recueillie à partir de 10 heures, heure à laquelle la température ambiante est favorable à une ponte optimale des oeufs par les femelles de *S. haematobium*. Cet examen d'urine a été fait selon les méthodes qualitative et quantitative.

2.3.2.2.2. Helminthiases intestinales

La présence d'helminthes intestinaux et leur type (*Ascaris lumbricoides*, *Stercoralis stongyloides*, *Hymenolepis nana* ou *Trichuris trichiura*) ont été déterminés par examen direct des selles au microscope optique. Les frottis fécaux ont été lus par deux biologistes. Nous avons, par la suite, considéré l'enfant porteur ou non porteur d'helminthes intestinaux, sans tenir compte du nombre de parasites isolés.

2.4. Méthodes d'analyse de Laboratoire

2.4.1. Recherche de *P. falciparum*

Nous avons recherché *plasmodium* par l'examen de la GE. Les GE ont été confectionnées à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt. Elles ont été séchées pendant 24 à 48 heures, déshémoglobinisées à l'aide d'une eau de pH neutre (eau minérale) avant d'être colorées par la méthode de GIEMSA. Elles ont été examinées sur 200 champs au microscope. Une GE a été déclarée positive dès qu'elle présentait le stade trophozoïte du *P. falciparum* ou d'une autre espèce plasmodiale. Lors de l'examen, la présence des autres stades du parasite a été également signalée (gamétocyte, schizonte). Le résultat a été exprimé en nombre de trophozoïtes pour 100 leucocytes, puis multiplié par 80 pour rapporter la densité parasitaire en nombre de trophozoïtes par μl de sang ; 8000 est le nombre moyen de leucocytes par μl de sang chez un sujet normal.

2.4.2. Recherche d'helminthes urinaires : *S. haematobium*

Les urines ont été examinées dans les 6 heures suivant leur recueil par deux biologistes utilisant la même méthode de lecture et ne connaissant pas les résultats des gouttes épaisses des mois précédents. L'examen des urines a consisté à rechercher une hématurie à la bandelette réactive et à déterminer la charge en œufs de *S. haematobium* présents dans 10 ml d'urine par la filtration.

2.4.2.1. Méthodes qualitatives

2.4.2.1.1. Observation macroscopique

Nous avons examiné les urines fraîchement recueillies. Nous avons recherché une hématurie macroscopique : urine claire, trouble ou hémorragique.

2.4.2.1.2. Utilisation des bandelettes réactives ou hemastix[®]

Si l'hématurie n'était pas décelable à l'observation macroscopique, nous avons utilisé une bandelette réactive pour rechercher l'hématurie microscopique. Le principe de ce test est

l'évaluation du taux d'érythrocytes hémolysés dans 1µl de sang. L'analyse d'urine est positive si la bandelette prend la coloration verte et négative si elle reste jaune. Grâce à une échelle colorimétrique l'appréciation est rendue aisée. Ce test ne suffit pas pour déduire d'un portage de la bilharziose ; la confirmation par un examen parasitologique est nécessaire.

2.4.2.2. Méthode quantitative par examen au microscope

Nous avons utilisé une seringue pour prélever 10 ml des urines fournies par l'enfant. Nous les avons passées à travers un filtre contenu dans un porte-filtre fixé sur le bout de cette seringue. Le filtre a été placé sur une lame porte-objet et coloré par une goutte d'alcool iodé (ou du lugol) avant analyse au microscope optique (GX100). Un examen d'urine a été déclaré positif lorsque, au microscope, le filtrat a présenté au moins un œuf de *S. haematobium*. Puisque le filtre a été examiné sur toute sa surface, le résultat a été donné en nombre d'œufs de *S. haematobium* pour 10 ml d'urine.

2.4.3. Recherche d'helminthes intestinaux

2.4.3.1. Méthode directe

Une fois les selles fraîches prélevées, quelques grammes ont été déposés sur une lame porte-objet. Nous y avons ajouté une goutte d'eau physiologique avant d'homogénéiser le mélange jusqu'à obtenir un frottis le moins épais possible. Ce mélange a été recouvert par une lamelle puis examiné sur toute l'étendue et au grossissement GX100.

2.4.3.2. Méthode des concentrations

On dispose d'un tube pasteur dans lequel on mettra 2 à 3 ml d'une solution de chlorure de sodium (NaCl) de concentration 27%. On y ajoutera quelques grammes de selles et on homogénéisera le mélange au moyen d'une spatule en plastique. On complètera le mélange avec la même solution du Nacl jusqu'à remplir le tube qu'on recouvre d'une lamelle. Après 25 mn, la lamelle sera retirée et déposée sur une lame porte-objet en vue d'un examen microscopique au grossissement GX100. Cette méthode facilite l'observation des oeufs de *H. nana* difficile à déceler par la méthode directe.

2.5. Analyses statistiques des données

Nous avons utilisé le logiciel Epi-Info 6 pour faire l'analyse univariée des données. Nous avons utilisé le logiciel STATA pour réaliser l'analyse multivariée des données par le modèle de régression linéaire. Il nous a permis de faire l'analyse de la densité parasitaire en fonction des variables telles que le sexe, l'âge, la charge en œufs d'helminthe et sur le lieu d'habitation.

2.6. Résultats

2.6.1. Description de l'échantillon

Nous avons donc suivi 523 sujets de 3 à 15 ans : 345 de 5-10 ans (66%) et 177 de 11-15 ans (34%), le sex-ratio (m/f) est de 1,18 ans (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition selon l'âge et le sexe des enfants de l'étude sur le rôle des helminthes dans la susceptibilité au paludisme à Niakhar (Sénégal, 2001)

	N sujets	% sujets
Sexe :		
masculin	283	54.2
féminin	239	45.8
Age (années) :		
< 5		2.9
5-7	15	32.5
8-10	170	30.6
11-13	160	24.3
14-15	127	9.7
	51	

2.6.2. Volet paludisme : Enquête de prévalence (GE systématiques)

Elle a consisté en un prélèvement de la GE à chaque enfant lors de 4 passages transversaux (en septembre, novembre, décembre et janvier). Nous avons noté des indices plasmodiques maximum en septembre (55,9%) et minimum en janvier (49,7%). A chaque passage mensuel, les 3 espèces plasmodiales présentes au Sénégal (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. malariae*) ont été observées. *P. falciparum* a été noté dans 79 à 90% des infections palustres suivant les mois. Nous avons noté une décroissance régulière de la densité parasitaire moyenne due à *P. falciparum* de septembre à janvier (Tableau 5).

Tableau 5: Prévalence de l'infection palustre, espèces plasmodiales en cause et densité parasitaire à *P. falciparum* chez les enfants de l'étude (Sénégal, 2001)

		Mois de suivi			
		Septembre	Novembre	Décembre	Janvier
Sujets infectés	%(n) *	55.90 (262)	55.0 (275)	51.9 (249)	49.7 (232)
Prévalence des espèces Plasmodiales en %(n):					
<i>P.falciparum</i>		90.0 (236)	85.1 (234)	79.1 (197)	85.3 (198)
<i>P.falciparum</i> + <i>(P.ovale</i>	et/ou	5.0 (13)	8.0 (22)	9.7 (24)	5.6 (13)
<i>P.malariae)</i>		5.0 (13)	6.9 (19)	11.2 (28)	9.1 (21)
<i>P.ovale</i> et/ou <i>P.malariae</i>					
Densité parasitaire moyenne à					
<i>P.falciparum</i> chez les sujets infectés		1704	1032	704	576
(n) ^a		(249)	(256)	(221)	(211)

* : infection par *P.falciparum* et/ou *P.ovale* et/ou *P.malariae*

^a : densité parasitaire à *P.falciparum* en nombre de trophozoïtes/μl de sang

(n) : nombre de sujets

2.6.3. Volet helminthes

2.6.3.1. Prévalence des différents helminthes observés dans la population d'étude

Nous avons noté une prévalence de la bilharziose urinaire due à *S. haematobium* de 66,5% dans notre population d'étude. Celle des helminthes intestinaux est globalement égale à 31%. *Ascaris lumbricoides* est l'helminthe intestinale le plus représenté avec 76.2% (112/147) de l'ensemble des sujets infectés. Les autres helminthes intestinaux identifiés ont

été *Hymenolepis nana* (12,9%), *Stercoralis strongyloides* (5,4%) et *Trichuris trichiura* (0,7%). Nous avons noté 6 sujets avec une association entre *A. lumbricoides* et *H. nana* , 1 avec une association entre *A. lumbricoides* et *S. strongyloides* (Tableau 6)

Tableau 6: Prévalence de la bilharziose urinaire, des helminthiases intestinales et espèces d'helminthes intestinaux notées chez les enfant de l'étude (Sénégal, 2001)

	N sujets	% sujets
Statut bilharziose urinaire :		
positif *	336	66.5
négatif	169	33.5
Statut helminthiases intestinales :		
positif **	147	31.0
négatif	327	69.0
Helminthes intestinaux isolés :		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	112	76.2
<i>Hymenolepis nana</i>	19	12.9
<i>Stercoralis strongyloides</i>	8	5.4
<i>Trichuris trichiura</i>	1	0.7
<i>A.lumbricoides</i> + <i>H.nana</i>	6	4.1
<i>A.lumbricoides</i> + <i>S.strongyloides</i>	1	0.7

* statut positif : nombre œuf(s) pour 10 ml d'urines > 0

** statut positif : présence d'au moins un helminthe dans les selles

N : nombre de sujets

% : pourcentage de sujets

2.6.3.2. Prévalence de la bilharziose à *S. haematobium* en fonction du sexe, de l'âge et des vers intestinaux

Nous avons noté que les garçons sont relativement plus infectés par *S. haematobium* que les filles (73% vs 59%). Toutefois, cette différence n'était pas significative. Cette prévalence a augmenté régulièrement avec l'âge , avec un minimum chez les 3-4 ans (35,7%) et un maximum chez les 11-13 ans (80,3%). Parmi les enfants porteurs de la bilharziose à *S. haematobium*, 65% étaient co-infectés par au moins 1 helminthe intestinal (Tableau 7).

Tableau 7 : Répartition de l'infection par *S. haematobium* chez les enfants selon le sexe, l'âge et la présence d'helminthes intestinaux chez les sujets de l'étude (Sénégal, 2001)

		N sujets infectés par <i>S. haematobium</i>	%
Sexe *			
	masculin	197	73.0
	féminin	138	59.0
Age (années) *			
	3-4	5	35.7
	5-7	84	51.2
	8-10	109	70.8
	11-13	98	80.3
	14-15	40	78.4
Statut helminthes intestinaux			
	positif ^a	93/147	65.0
	négalif	213/327	67.6

* $p < 5\%$

^a présence d'au moins un helminthe dans les selles

2.6.3.3. Charge parasitaire due à *S. haematobium* en fonction du sexe, de l'âge et d'helminthes intestinaux

Plus de la moitié des sujets infectés par *S. haematobium* avaient une charge parasitaire ≥ 50 œufs de *S. haematobium*/10 ml d'urine (forte charge). Les sujets ayant une charge faible (1-9 œufs de *S. haematobium*/10 ml d'urine) ou moyenne (10-49 œufs de *S. haematobium*/10 ml d'urine) représentaient respectivement 28% et 18% des sujets bilharziens.

En fonction du sexe, nous n'avons pas noté de différence de charge parasitaire entre filles et garçons (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des sujets infectés par *S. haematobium*, selon la charge en œufs, le sexe, l'âge et le statut vis-à-vis des helminthes intestinaux chez les sujets de l'étude sur la susceptibilité au paludisme due à l'infection par les helminthes à Niakhar (Sénégal, 2001)

	nombre d'œufs de <i>S. haematobium</i> pour 10 ml urines		
	1-9 % (n)	10-49 % (n)	≥ 50 % (n)
Ensemble des sujets infectés	28.0 (94)	18.1 (61)	53.9 (181)
Sexe *			
masculin	24.9 (49)	17.2 (34)	57.9 (114)
féminin	32.6 (45)	19.6 (27)	47.8 (66)
Age (années) *			
3-4	(4)		(0)
5-7	46.4 (39)	(1)	38.1 (32)
8-10	20.2 (22)	15.5 (13)	60.5 (66)
11-13	22.4 (22)	19.3 (21)	58.2 (57)
14-15	17.0 (7)	19.4 (19)	66.0 (26)
		17.0 (7)	
Statut helminthes intestinaux			
positif ^a	31.2 (29)	17.2 (16)	51.6 (48)
négatif	26.8 (57)	18.3 (39)	54.9 (117)

2.6.3.4. Effet de la charge parasitaire à *S. haematobium* sur la densité parasitaire à *P. falciparum* en fonction de l'âge du sexe et l'habitation

En considérant les sujets sans bilharziose comme groupe de référence, après ajustement sur l'âge, le sexe et le lieu d'habitation, les sujets co-infectés ayant des faibles charges à *S. haematobium* (1-9 œufs/10 ml d'urines) présentaient des densités parasitaires à *P. falciparum* faibles ($\beta = -0,28 [-0.54 ; -0.01]$). Les sujets ayant les charges parasitaires à *S. haematobium* moyennes et fortes présentaient des charges parasitaires à *P. falciparum* plus élevées, proches de celles des sujets non infectés (Tableau 9).

Tableau 9: Impact de l'infection par les helminthes sur la susceptibilité au paludisme : association entre densité parasitaire palustre moyenne et charge en œufs de *S. haematobium* à Niakhar (Sénégal, 2001-2002)

	β	IC β (95%)	p
Age (années)	-0.06	-0.09 ; -0.03	$< 10^{-3}$
Sexe (0=masculin, 1=féminin)	-0.32	-0.51 ; -0.14	10^{-3}
Charge parasitaire bilharzienne *			
0 (Ref)			
1-9	-0.28	-0.54 ; -0.01	
10-49	-0.11	-0.43 ; 0.22	0.22
≥ 50	-0.07	-0.31 ; 0.18	

* nombre d'œufs de *S. haematobium* pour 10 ml urines
Ajustement sur l'âge, le sexe, le hameau de résidence et la saison

Quelque soit le groupe d'âge, on retrouve cette différence plus marquée avec le groupe de référence dans le groupe des sujets faiblement infectés, bien que celle-ci ne soit plus significative (effectifs par sous-groupe plus faible) (Tableau 10).

Tableau 10 : Impact de l'infection par les helminthes sur la susceptibilité de l'individu au paludisme : association entre densité parasitaire palustre moyenne et charge en œufs de *S. haematobium* selon l'âge (Niakhar, Sénégal, 2001-2002)

	5-7 ans	8-10 ans	11-15 ans
	β (IC β (95%))	β (IC β (95%))	β (IC β (95%))
Charge en œufs :			
0 (Ref)			
1-9	-0.19 (-0.7 ; 0.3)	-0.21 (-0.8 ; 0.3)	-0.36 (-0.9 ; 0.1)
10-49	0.07 (-0.7 ; 0.9)	-0.18 (-0.7 ; 0.3)	-0.07 (-0.6 ; 0.5)
≥ 50	0.06 (-0.5 ; 0.6)	0.00 (-0.4 ; 0.4)	-0.10 (-0.5 ; 0.3)

2.7. Discussion

Nous avons considéré que le statut de l'enfant vis-à-vis de la bilharziose urinaire, qui avait été établi en mars 2002, était le même en septembre 2001. A partir de l'âge de 5 ans environ, les enfants se baignant à la mare, sont exposés aux schistosomes et contractent la bilharziose. A partir de là, ils vont rester infectés pour plusieurs années en général. Compte tenu de l'âge des enfants de l'étude, il est probable que la majeure partie de ceux qui étaient infectés en mars 2002 l'étaient déjà depuis plusieurs mois. Seuls les plus jeunes enfants, faiblement parasités en mars, n'étaient peut être pas encore infectés en septembre. Il est impossible de les identifier. Toutefois, ils sont au nombre de 15 et ne doivent pas, vraisemblablement, influencer de façon significative les résultats de nos analyses.

Au contraire, les enfants non infectés en mars 2002, compte tenu de leur jeune âge, étaient certainement non infectés en septembre 2001. L'interrogatoire que nous avons mené auprès des parents et des dispensaires nous a permis de savoir que ces enfants n'avaient pas reçu de traitement contre la bilharziose avant d'être vus en mars 2002. D'autre part, aucun traitement de masse n'a été instauré dans la zone à cette période. Il faut noter que, même en présence d'une hématurie, les individus ne se considèrent pas comme malades et ne vont pas spontanément consulter au poste de santé pour être traités.

2.7.1. Prévalence des helminthiases intestinales et urinaires

La prévalence de la bilharziose urinaire due à *S. haematobium* a été de 66,5%. Nous avons trouvé un taux d'infection par *S. haematobium* identique à celui estimé lors d'une précédente enquête, menée à Toucar, en 1999, auprès d'enfants du même âge (Hamour *et al.*, non publié). Dans cette étude, la proportion d'enfants fortement infectés (charge >50 œufs pour 10 ml urines) représentait 34.8% des sujets excréant les œufs de *S. haematobium*. Nos résultats sont proches de ceux obtenus par Ndir dans la région de Diourbel, notamment à bambey, Ngoye et Thiakhar (2000). Il semble que par la proximité géographique, le profil épidémiologique de la bilharziose urinaire soit plus proche de celui observé à Bambey que de celui noté dans les localités de la région de Fatick.

La prévalence des helminthes intestinaux a été de 31%. Nous ne disposons pas de données antérieures sur les helminthes intestinaux à Niakhar. Mais, ces résultats sont proches de ceux obtenus dans la régions du fleuve (Faye *et al.*, 1998) et dans la région de Dakar, notamment à Malika, à Keur Massar et à Yeumbeul (Faye *et al.*, 1998 ; Dieng *et al.*, 1999).

2.7.2. Helminthes intestinaux et densité parasitaire à *P. falciparum*

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre densité parasitaire *P. falciparum* et statut de l'enfant vis-à-vis des helminthes intestinaux. Toutefois, au cours de cette étude, nous n'avons tenu compte que de la prévalence d'helminthes intestinaux. Pour des raisons techniques et parce que nous avons orienté notre étude sur la relation paludisme et bilharziose urinaire, nous n'avons pas étudié la charge parasitaire d'helminthes intestinaux. L'absence de cette information nous empêche de conclure sur ce point. Nous avons choisi de ne pas retenir la variable «parasitose intestinale» à l'étape multivariée. D'une part, aucune association n'avait été trouvée lors de l'analyse univariée ; d'autre part, le statut sujet infecté ou non, n'avait pas pu être établi pour près de 10% des enfants de l'étude.

2.7.3. Effet de la charge parasitaire à *S. haematobium* sur la densité parasitaire à *P. falciparum*

Notre étude a montré que les enfants faiblement infectés par la bilharziose urinaire (charge parasitaire < 10 œufs/10 ml urines) présentaient des densités parasitaires à *P. falciparum* plus faibles que les enfants non infectés par la bilharziose. Aucune association n'a été mise en évidence pour des charges en œufs plus élevées car les densités parasitaires à *P. falciparum* chez eux étaient identiques à celles des enfants non infectés. Par ailleurs, l'analyse stratifiée a suggéré que l'effet observé pour de faibles charges en œufs de *S. mansoni*, était d'autant plus important que l'enfant était âgé. Il est apparu particulièrement net chez les enfants âgés de 11 à 15 ans.

La plupart des études traitant de la co-infection plasmodium et schistosomes ont été menées chez l'animal. Celles-ci se sont le plus souvent intéressées à *S. mansoni* et ont conduit à des résultats contradictoires. De plus, si les expérimentations animales permettent de rendre parfaitement comparables les groupes d'animaux en terme de niveau d'exposition aux parasites et virulence des souches parasitaires utilisées, leurs résultats sont toutefois

difficilement extrapolables à l'homme. Par ailleurs, ces études portent souvent sur peu d'individus, infestés à des niveaux nettement supérieurs à ceux qui sont observés chez l'homme, chez qui la plupart des travaux publiés ont le plus souvent porté sur l'approche immunologique. Mutapi *et al* (2000) ont notamment trouvé que les anticorps anti-*Schistosoma haematobium* augmentaient en cas d'infection palustre concomitante.

L'association négative, retrouvée entre densité parasitaire à *P. falciparum* et faible charge en œufs de *S. haematobium*, ne trouve aucune explication simple. Le plus souvent, l'association observée entre deux parasites, a été traduite simplement comme le fait que l'individu, exposé à l'un des parasites, est alors exposé à l'autre. Le mode de transmission des deux parasitoses serait alors identique (corrélation écologique). Le paludisme et la bilharziose urinaire sont deux maladies liées à l'eau (développement des larves de moustiques dans les mares, transmission de la bilharziose en se baignant dans les bassins infestés). La nature des eaux et le mode de transmission de ces deux parasitoses sont toutefois très différents. Dans le cas de la bilharziose, les eaux infestées par les mollusques sont des eaux stagnantes, à plantes aquatiques et qui sont le lieu d'une riche activité humaine. Dans le cas du paludisme, les moustiques se développent dans les collections des eaux non souillées, où l'activité humaine peut ne pas être importante. Il est également important de noter les différences dans les moments d'exposition et les modes de contamination.

Malgré tout, si on envisage qu'un enfant exposé à la bilharziose est également exposé au paludisme, on s'attendrait à ce que les densités parasitaires plasmodiales soient plus élevées chez les enfants infectés par la bilharziose. Or, les résultats observés au cours de cette étude ne vont pas dans ce sens.

2.7.4. Hypothèses immunologiques

Ces résultats pourraient traduire l'existence d'une interaction entre *P. falciparum* et *S. haematobium*. Les hypothèses immunologiques soulevées plus haut dans la relation *P. falciparum*-*S. mansoni* peuvent être reprises ici, en indiquant qu'il semble y avoir un retro-contrôle des réponses immunologiques induites par chacun des parasites (Th1/Th2). On assisterait donc à un renforcement de l'immunité anti-palustre chez les enfants faiblement infectés par la bilharziose et on pourrait penser que la réponse Th2 chez eux n'est pas élevée au point à empêcher une bonne expression de la réponse Th1 dirigée contre le paludisme.

Comme rappelé plus haut, d'autres études parasitologiques et épidémiologiques doivent venir confirmer ces résultats. Ces études devront être accompagnées d'un volet immunologique pour explorer les mécanismes en cause.

2.8. Conclusion

Nos résultats suggèrent, comme dans l'étude précédente, l'importance du niveau de la charge parasitaire en helminthes dans l'impact sur l'expression du paludisme. Elle peut induire soit une augmentation, soit une baisse de la susceptibilité au paludisme. Ceci permet d'élaborer des hypothèses immunologiques plus complexes que la simple balance Th1 / Th2 qui seront à tester dans les futures études.

3. ÉTUDE CAS-TÉMOINS SUR LES HELMINTHES LORS DE LA SURVENUE D'UN ACCÈS PALUSTRE GRAVE CHEZ LES ENFANTS À NIAKHAR (2000-2001) ET À BAMBEY (2002-2003)

3.1. Introduction

La survenue d'un accès palustre grave concerne 1 à 2% des sujets qui contractent *P. falciparum*. En Thaïlande, Nacher *et al* (2000) ont montré que la fréquence des accès palustres simples augmentait chez les sujets porteurs d'ascaris. Ces mêmes auteurs ont suggéré que le portage d'*Ascaris lumbricoides* protège des manifestations graves du paludisme. Nous n'avons pas connaissance d'une étude, avant celles de Nacher et collaborateurs en Thaïlande, qui se soit intéressée au rôle des helminthes dans la survenue des accès palustres graves. Au Sénégal où les co-infections parasitaires impliquant *P. falciparum* et les helminthes sont fréquentes, une étude sur ce thème nous semblait nécessaire.

En prenant en compte le fait que, à Niakhar et à Bambey, les prévalences de l'ascaridiose et de la bilharziose urinaire étaient élevées, nous avons voulu vérifier si ces helminthiases avaient un impact sur la survenue du paludisme grave dans une zone où les délais d'acquisition de l'immunité sont prolongés à cause de la saisonnalité de la transmission anophélienne.

3.2. Zone d'étude

La zone de Niakhar a été présentée dans l'étude précédente. Une partie des enfants de cette étude a été recrutée à l'hôpital de Bambey et dans les postes de santé de Ngoye et de Thiakhar. Le district sanitaire de Bambey est situé à 125 Km à l'Est de Dakar et à 25 km de la zone d'étude de Niakhar (cf. carte 1). Il dispose d'un centre de santé dirigé par un médecin chef de district et un médecin chef adjoint. Ngoye et Thiakhar sont 2 communautés rurales situées, respectivement à 5 km et à 8 Km de Bambey. Elles sont dotées chacune d'un poste de santé dirigé par un infirmier d'état.

Les facteurs climatiques (température, pluviométrie, humidité relative,...) et géographiques (relief, hydrographie, altitude,...) qui constituent les déterminants épidémiologiques du paludisme et des helminthiases sont analogues dans les 2 zones d'étude en raison de leur proximité géographique.

3.3. Méthodologie

3.3.1. Inclusion des sujets malades

Nous avons inclus dans l'étude, après accord des parents, les sujets malades âgés de 1 à 15 ans, reçus dans les postes de santé de Toucar et de Niakhar (2000-2001) et au centre de santé de Bambey ainsi que dans les postes de santé de Ngoye et de Thiakhar (2002-2003), suspectés de présenter un accès palustre grave, selon les critères OMS et admis par le PNLP. Pour chaque patient recruté, une fiche de renseignements cliniques et épidémiologiques ou «Questionnaire inclusion» (cf. Annexe 3) a été remplie pour faciliter son identification et son lieu d'habitation. Une GE a été prélevée sur chaque sujet inclus avant administration du traitement. L'enfant a fait l'objet d'un prélèvement de selles et d'urines dès que son état clinique a été jugé satisfaisant. Ces prélèvements ont été examinés pour rechercher les helminthes intestinaux (ascaris,...) et urinaires (*S. haematobium*). Le résultat des différents examens de laboratoire a été consigné dans la «fiche Résultats Laboratoire» (cf. Annexe 4).

A Bambey, l'étude a été effectuée dans un centre de santé et a bénéficié de la participation de 2 médecins. A l'inclusion, chaque enfant a bénéficié d'un bilan sanguin

systematique auquel nous avons rajouté un prélèvement sanguin de 5ml afin de réaliser des dosages immunologiques. La collecte des données cliniques et parasitologiques a été la même que celle réalisée à Niakhar et Toucar.

3.3.2. Inclusions des témoins

Au mois de janvier, à la fin de la saison de transmission, nous avons identifié pour chaque cas inclus dans l'étude un témoin. Ce témoin est un sujet sans antécédent de paludisme grave durant l'hivernage de l'année en cours, du même âge (± 1 an) que le malade et résidant dans le même hameau que ce dernier. A ce témoin, il a été fait un examen de selles et d'urines pour la recherche des helminthes.

3.4. Résultats

3.4.1. Description de l'échantillon

3.4.1.1. Les cas ou sujets suspectés d'accès palustre grave

Nous avons enregistré 129 sujets de 1 à 16 ans : 50 à Niakhar et Toucar ; 79 à Bambey, Ngoye et Thiakhar. L'âge moyen était de 6,59 ans et sex-ratio (m/f = 73/56) de 1,30.

3.4.1.2. Les témoins ou sujets sans accès palustres graves

Nous n'avons pas affecté des témoins à 9 sujets. Il est apparu qu'ils résidaient habituellement hors de la zone d'étude et la recherche de témoins n'a pas été possible. Quinze enfants sont décédés au cours de l'hospitalisation (3 à Niakhar, 12 à Bambey). Pour ces enfants, nous n'avons pas pu recueillir l'ensemble des informations recherchées. Nous n'avons pas eu leurs prélèvements de selles et d'urines et nous avons dû les exclure de l'analyse. Seuls 105 patients (45 à Niakhar et 70 à Bambey) ont donc été appariés avec un témoin. Le sex-ratio de ces témoins (m/f = 58/62) était de 0,93 et l'âge moyen de 6,45 ans.

3.4.2. Volet paludisme chez les cas

3.4.2.1. Létalité et évolution de la maladie

Une létalité de 11,6% (15/129) a été enregistrée parmi les enfants recrutés pour accès palustre grave.

3.4.2.2. Incidence du paludisme grave

A partir des résultats de la GE, nous avons défini deux groupes :

- groupe A : les enfants suspectés de paludisme grave avec une GE négative ou une densité parasitaire inférieure à 5000 parasites/ μ l de sang (n=41 sujets) ;
- groupe B : les enfants qui présentaient une densité parasitaire > 5000 parasites/ μ l de sang et pour lesquels nous avons retenu le diagnostic du paludisme grave (n=64 sujets).

De tous les patients hospitalisés pour suspicion de paludisme grave, seuls 61% (64/105) avaient les parasites après lecture de la GE. Parmi les sujets sans parasitémie à *P. falciparum* décelable au microscope, un avait la borréliose avec une densité bactérienne de 20 borrelies/ μ l de sang.

3.4.2.3. Symptomatologie

A l'admission, 44% des enfants présentaient des convulsions, 63% de vomissements répétés, 40,5% une anémie et 33,6% un coma ou un subcoma. Nous avons considéré que les convulsions et le coma étaient des manifestations neurologiques du paludisme grave. Ils ont été notés chez 42,10% des cas de paludisme grave confirmés. Les vomissements répétés et l'anémie ont été observés chez 55,26 % des cas de paludisme grave confirmés (Tableau 11).

Tableau 11 : Symptômes notés chez les enfants suspectés de paludisme grave à l'inclusion dans l'étude à Niakhar en 2001-2002 et à Bambey en 2002-2003 (Sénégal)

	Signes cliniques sans résultats de la GE				Paludisme grave (GE +)	
	Convulsions	Vomissements répétés	Anémie	coma	manifestations neurologiques	manifestations non neurologiques
+ n (%)	57 (44,20)	81 (63,28)	51 (40,47)	43 (33,59)	32 (42,11)	42 (55,26)
- n (%)	72 (55,80)	47 (36,72)	75 (59,52)	85 (66,40)	44 (57,89)	34 (44,74)
N (%)	129 (100)	128 (99,22)	126 (97,67)	128 (99,22)	76 (100)	76 (100)

+ n (%) = nombre de sujets avec symptôme (pourcentage)

- n (%) = nombre de sujets sans symptôme (pourcentage)

N (%) = nombre de sujets avec et sans symptôme considéré (pourcentage)

GE + = goutte épaisse positive

3.4.3. Comparaison sujets malades/témoins selon le portage des helminthes intestinaux et urinaires

:

Tableau 12 : Prévalences des infections parasitaires intestinales et urinaires chez les enfants de l'étude reçus pendant la saison des pluies à Niakhar en 2001-2002 et à Bambey en 2002-2003 ainsi que chez leurs témoins (Sénégal)

	Cas	Témoins
Age	6,59±3 ans	6,45±3.2 ans
Sex-ratio	1,3	0,93
Prévalence des infections parasitaires intestinales	74,8%	37,4%
Prévalence de la bilharziose à <i>S. haematobium</i>	8,1% (9/108)	5% (5/110)

Dans notre population étudiée, les vers intestinaux observés ont été : *A. lumbricoides*, *Hymenolepis nana*, *Stercoralis strongyloides*, *Trichuris trichiura*. Nos données montrent que la prévalence globale des vers intestinaux a été 1,9 fois plus élevée chez les sujets hospitalisés que chez leur témoins sans antécédent palustre.

Celle de *S. haematobium* a été 1,8 fois plus élevée chez les cas que chez les témoins. Chez les cas comme chez les témoins, le nombre de sujets porteurs de *S. haematobium* a été faible (Tableau 12).

3.4.4. Accès palustres graves et helminthiases

En comparant la prévalence d'ascaris chez les cas et les témoins, ajustée sur le sexe et la présence de *S. haematobium*, nos données ont montré un risque très élevé d'infection par ascaris chez les enfants victime du paludisme grave (OR= 9.95 ; [3,03 – 32,69]) (tableau 13). D'un autre coté, nous n'avons pas retrouvé cette différence significative chez les enfants hospitalisés pour une autre cause (2,47 ; [0,95 – 6,38]) (tableau 13).

Tableau 13 : Prévalences des infections parasitaires intestinales chez les cas et leurs témoins selon que la cause de la maladie est le paludisme grave ou non

Inféctions parasitaires intestinales	Paludisme sévère	Autres causes pathologiques
N (nombre de paires)	64	41
Prévalence chez les cas	82.8%	61%
Prévalence chez les témoins	37.5%	39.2%
Odds Ratio	9.95 [3.03 - 32.69]	2.47 [.95 - 6.38]

Nos données suggèrent aussi que le taux d'infection par *S. Haematobium* est plus élevé chez les sujets ayant fait un accès palustre grave que chez leur témoins (8% vs 4,5%). Toutefois, la différence n'a pas été testée en raison d'un faible effectif des sujets porteurs de *S. haematobium*. Ces résultats doivent être confirmés sur un échantillon plus grand. En effet, dans la zone d'étude, *S. haematobium* infecte essentiellement les enfants de plus de 5 ans qui sont sous représentés dans notre échantillon.

3.5. Discussion

3.5.1. Parasitémie et létalité au cours de l'accès palustre grave

La proportion des sujets présentant *P. falciparum* à la lecture de la GE (accès palustres graves confirmés) parmi les sujets inclus dans notre étude a été de 61% (64/105). La létalité

observée lors de notre étude a été de 11,6%. Les données du PNLP au Sénégal indiquent qu'elle oscille entre 10 et 20%. Imbert et collaborateurs ont observé, à Dakar, une létalité de 17,5% et de 3% , respectivement, chez les enfants qui ont présenté les signes neurologiques et chez ceux qui ont présenté l'anémie sévère (Imbert *et al.*, 1997). Ailleurs, cette létalité a été de 14,58% à Madagascar (Raobijaona *et al.*, 2000) ; 18,94% au Togo (Assimadi *et al.*, 1998).

3.5.2. Symptomatologie du paludisme grave

A part la température corporelle qui est un indice non spécifique, les vomissements répétés ont été le signe clinique de gravité le plus observé suivis des convulsions, de l'anémie et du coma. Nos résultats sont proches de ceux obtenus à Dakar (Imbert *et al.*, 1997 ; Imbert *et al.*, 2002). A Ouagadougou au Burkina Faso, le signe clinique le plus noté a été le coma (52,4%), suivi de la prostration (37,3%), des convulsions (21,4%) et de l'anémie (15,9%) (Sanou *et al.*, 1997).

3.5.3. Relation accès grave et helminthiases

Nos résultats suggèrent l'existence d'un lien entre le portage des helminthes et la susceptibilité au paludisme grave. Ici, l'helminthe en cause est l'ascaris. Ces résultats vont à l'encontre de ceux publiés par Nacher *et al* (2001). Cet auteur suggère que des helminthes, surtout quand ils sont représentés par plusieurs espèces, sont associés à la protection contre des complications graves du paludisme. Cette controverse ouvre la voie à une discussion sur les hypothèses immunologiques.

3.5.4. Hypothèses immunologiques

Le profil Th2 associé avec la production d'IgE chez les enfants présentant une infection par les helminthes pourrait moduler la réponse Th1 anti-palustre et augmenter le risque d'accès grave (Perlmann, 1999). A l'opposé, Nacher *et al* (2001) expliquent ces résultats en suggérant que les IgE non spécifiques liés a l'infection par l'ascaris pourraient bloquer l'effet pathogénique des IgE spécifiques en saturant les récepteurs IgE ou en limitant la production des cellules IgE.

Il est difficile de conclure sur ce sujet. En effet, les études sont très différentes, dans la méthodologie et surtout dans le contexte épidémiologique. Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études couplées à des investigations immunologiques.

Au stade actuel des connaissances sur le sujet, il est difficile d'en dégager les implications en santé publique. Mais, on peut conseiller une bonne prise en charge des accès palustres simples pour éviter la survenue des accès graves puisque le nombre d'enfants qui en meurent est encore élevé. De plus, il est prudent que la prise en charge des cas de paludisme intègre le traitement des parasitoses intestinales.

3.6. Conclusion

Nos résultats montrent un risque plus élevé pour les enfants porteurs d'helminthes de faire un accès palustre sévère. Ils sont en opposition avec les données de Nacher en Thaïlande qui avaient mis en évidence le rôle protecteur d'*A. lumbricoides*. Il est difficile de conclure sur ce sujet. En effet, les études sont très différentes, dans la méthodologie et surtout dans le contexte épidémiologique. Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études couplées à des investigations immunologiques.

CHAPITRE 3

DISCUSSION GÉNÉRALE ; IMPLICATION EN SANTÉ PUBLIQUE ; CONCLUSION GÉNÉRALE ET BIBLIOGRAPHIE

1. DISCUSSION GÉNÉRALE

1.1. Intérêt des études sur la co-infection

Chez les sujets jeunes en milieu intertropical, la co-infection parasitaire est fréquente en raison du grand nombre de parasites retrouvés dans l'environnement. L'organisme de ces sujets co-infectés par les helminthes et par *P. falciparum* est assujéti à des phénomènes immunophysiologiques particulièrement complexes. L'impact de cette co-infection sur la santé de l'enfant est encore sujet à discussion. Pour certaines études, il peut être bénéfique et induire une meilleure prémunition ; pour d'autres études, au contraire, il va induire une plus grande susceptibilité au paludisme. Dans le contexte du Sénégal, l'étude de l'impact des pathologies associées au paludisme revêt un grand intérêt dans la mesure où la région du fleuve est caractérisée par une forte endémicité de la bilharziose intestinale et que les régions du centre sont le lieu d'endémie de la bilharziose urinaire et d'ascaridiose. Si l'on prend en considération nos données sur la survenue du paludisme grave et l'existence d'une co-infection par un helminthe, il existe un réel risque d'augmentation de morbidité, voire de mortalité chez les enfants. Parallèlement, la transmission du paludisme y est relativement faible. Ce ci suppose donc un délai d'acquisition de l'immunité antipaludique plus long, prolongeant d'autant la période d'exposition aux risques de la co-infection.

Nos résultats abordent les domaines de la parasitologie et de l'épidémiologie. Ils ont permis de confirmer les résultats des premières études sur le sujet. Toutefois, ils ne permettent pas d'expliquer les mécanismes en cause. Ils ont permis de poser les hypothèses qui pourraient expliquer ce phénomène. A l'évidence, en s'appuyant sur les seules données parasitologiques et épidémiologiques, il ne nous semble pas possible de conclure de façon formelle sur ce sujet ; des études immunologiques sont nécessaires. Notre travail a permis notamment de mettre en évidence le rôle de la charge parasitaire due aux schistosomes dans l'expression du paludisme en cas de co-infection. Ce point est important car il pourrait expliquer, au moins en partie, la diversité des résultats rapportés par les différentes études qui ont abordé ce sujet.

Même si ces résultats restent très partiels, on peut penser qu'ils ouvrent une nouvelle piste de réflexion qui peut dynamiser la recherche sur le thème des co-infections au Sénégal.

1.2. Hypothèses immunologiques

L'immunité Th2 spécifique d'helminthes peut avoir des implications complexes sur l'expression du paludisme, notamment la baisse de l'immunité anti-plasmodiale. (Nacher *et al.*, 2001 ; Nacher *et al.*, 2002). Mais, les mêmes auteurs suggèrent l'effet protecteur d'*ascaris* contre les formes graves du paludisme (Nacher *et al.*, 2001).

Il est établi que l'immunité de type Th1 est spécifique du paludisme. Elle fonctionne en antagonisme avec Th2 dans une balance Th1/Th2. Si la réponse Th2 est élevée dans l'organisme, la réponse Th1 aura tendance à baisser. C'est le cas d'un organisme infecté par *S. mansoni* et qui présente une faible réponse de type Th1 (production d'IFN- γ). Ceci suggère qu'une immunisation induisant une réponse de type Th1 protectrice dans de nombreuses infections dues aux parasites intracellulaires peut perdre de son efficacité chez les individus infectés par la schistosomiase.

Un sujet qui a développé une réponse Th2 induite par l'*ascaris*, avec un effet négatif sur Th1, aurait tendance à développer plus souvent les accès palustres comme le suggèrent Nacher et collaborateurs. Toutefois, les sujets ayant une infection moyenne à *S. mansoni* ou une oviurie faible à *S. haematobium* ne semblent pas plus susceptibles au paludisme mais, au contraire, ont tendance à mieux contrôler leur infection palustre et sa densité parasitaire due à *P. falciparum*. Il est donc important que la question de l'impact des co-infections sur la balance TH1/TH2 soit étudiée en intégrant les hypothèses immunologiques mais également en tenant compte des observations parasitologiques et épidémiologiques mises en évidence dans les différentes études.

2. IMPLICATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

Dans la majorité des cas, la lutte contre les grandes endémies se fait de façon verticale, en ne considérant qu'une pathologie. L'organisation des services de lutte illustre ce fait. Il y a un Programme National de Lutte contre le Paludisme, il y a un Programme National de Lutte contre la bilharziose. Les passerelles entre ces deux organismes sont peu évidentes. Toutefois, il a été créé un programme de développement intégré de la santé (PDIS). Nos résultats suggèrent qu'il serait nécessaire de dynamiser la lutte intégrée car les interactions parasitaires

pourraient avoir un poids plus important que ce qui est attendu. L'ascaridiose est considérée comme une pathologie secondaire et la lutte contre cette pathologie est peu développée. Si les prochaines études confirment nos premiers résultats, il faudrait considérer l'impact de cette pathologie sur la santé des enfants de façon plus attentive. Les mêmes questions peuvent se poser sur les différentes pathologies en cas de co-infection.

Le vaccin contre le paludisme est attendu depuis longtemps. Des premiers essais de phase I et II, jugés prometteurs, ont été réalisés avec de nouvelles molécules. Nous espérons dans quelques années voir apparaître les premiers vaccins efficaces. Toutefois, les résultats rapportés dans cette thèse et les hypothèses immunologiques qui en découlent suggèrent l'importance de prendre en compte les co-infections parasitaires possibles dans les populations cibles du vaccin. Les parasites en cause sont variables suivant les lieux et les âges. Il est donc important de développer ces études épidémiologiques et immunologiques afin de fournir des données aux décideurs qui auront pour tâche de mettre en œuvre ce vaccin. L'efficacité du vaccin antipalustre sera-t-elle modifiée en fonction de la présence ou non d'une co-infection parasitaire? Faudra-t-il ou non, dans un premier temps, traiter les parasitoses associées? Autant de questions à régler avant de mettre ces futurs vaccins à la disposition des services de santé publique.

3. CONCLUSION GÉNÉRALE

Malgré les progrès importants faits en biologie cellulaire et moléculaire, le problème des co-infections et les résultats de nos études montrent que les situations sont loin d'être connues et maîtrisées. Ils suggèrent qu'il est important que les laboratoires modernes soient mis en place pour aller plus loin dans la recherche afin de mieux comprendre l'immunophysiologie des infections. Toutefois ; il est également important que ces Laboratoires soient réellement au contact des populations à qui sont destinées les retombées de ces recherches. En effet, l'application des résultats de recherche se fait sur des populations dont le profil s'éloigne parfois des conditions "*in vitro*" des laboratoires. Ne pas prendre en compte cet aspect risque de nous amener à des déceptions.

Ce problème des co-infections illustre l'importance du travail multidisciplinaire associant parasitologues, épidémiologistes, biologistes, spécialistes de santé publique. Seule la

collaboration entre toutes ces spécialités et la mise en commun des résultats permettra d'aboutir à des résultats qui auront le maximum de chances d'être efficaces sur les populations à qui elles sont destinées.

BIBLIOGRAPHIE

«182 références»

Abdel-Wahab M F, Powers K G, Mahmoud S S & Good W C. Suppression of schistosome granuloma formation by malaria in mice. *Am J Trop Med Hyg*, 1974, **23**: 915-918.

Abe T, Forbes JT & Colley DG. Natural killer cell activity during murine *Schistosomiasis mansoni*. *J Parasitol*, 1983, **69** (6) : 1001-1005.

Abel L, Demenais F, Prata A, Souza A E & Dessein A. Evidence for segregation of a major gene in human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni*. *Am J Hum Gent*, 1991, **48** : 959-970.

Alemayehu T, Ye-ebiyo Y, Ghebreyesus T A, Witten K H, Bosman A & Teklehaimanot A. Malaria, schistosomiasis and intestinal helminths in relation to microdams in Tigray, northern Ethiopia. *Parasitologia*, 1998, **40** : 259-267.

Anstey N M, Weinberg J B, Hassanali M Y & al. Nitric oxide in Tanzanian children with malaria : inverse relationship between malaria severity and nitric oxide production/nitric oxide synthase type 2 expression. *J Exp Med*, 1996, **184** : 1-11.

Aoki I, Tanaka S, Ishii N, Minami M & Klinman DM. Contribution of interleukin-3 to antigen-induced Th2 cytokine production. *Eur J Immunol*, 1996, **26** : 1388-1393.

Assimadi JK, Gbadoe AD, Atakouma DY, Agbenowossi K, Lawson-Evi K, Gayibor A & Kassankogno Y. [Severe malaria in children in Togo]. *Arch Pediatr*, 1998, **5** (12) : 1310-1315.

Auriault C, Gras-Masse H, Pierce R J, Butterworth AE, Wolowczuk I, Capron M, Ouma J H, Balloul J M, Khalife J, Neyrinck J L & al. Antibody response of *Schistosoma mansoni*-infected human subjects to the recombinant P28 glutathione-S-transferase and to synthetic peptides. *J Clin Microbiol*, 1990, **28** : 1918-1924.

Auriault C, Gras-Masse H, Wolowczuk I, Pierce R J, Balloul JM, Neyrinck J L, Drobecq H, Tartar A & Capron A. Analysis of T and B cell epitopes of the *Schistosoma mansoni* P28 antigen in the rat model by using synthetic peptides. *J Immunol*, 1988, **141** : 1687-1694.

Auriault C, Gras-Masse H, Wolowczuk I, Pierce RJ, Balloul JM, Neyrinck JL, Drobecq H, Tartar A & Capron A. Analysis of T and B cell epitopes of the *Schistosoma mansoni* P28 antigen in the rat model by using synthetic peptides. *J Immunol*. 1988, **141** (5): 1687-1694.

Auriault C, Pestel J, Joseph M, Dessaint JP & Capron A. Interaction between macrophages and *Schistosoma mansoni* schistosomula: role of IgG peptides and aggregates on the modulation of beta-glucuronidase release and the cytotoxicity against schistosomula. *Cell Immunol*, 1981, **62** (1) : 15-27.

Barsoum IS, Freeman GL Jr, Habib M, El Alamy MA, Rocha RS, Katz N, Gazzinelli G & Colley DG. Evaluation of natural killer activity in human schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1984, **33** (3) : 451-454.

Beck HP, Felger I, Barker M, Bugawan T, Genton B, Alexander N, Jazwinska E, Erlich H & Alpers M. Evidence of HLA class II association with antibody response against the malaria vaccine SPF66 in a naturally exposed population. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53** (3) : 284-288.

Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z, Borkow G, Beyers N & Beyers AD. Can eradication of helminthic infections change the face of AIDS and tuberculosis? *Immunol Today*, 1999, **20** : 485-487.

Boctor FN & Peter JB. IgG subclasses in human chronic schistosomiasis : over-production of schistosome-specific and non-specific IgG4. *Clin Exp Immunol*, 1990, **82** (3) : 574-578.

Bouharoun-Tayoun H & Druilhe P. *P. falciparum* malaria. Evidence for an isotype imbalance which may be responsible for the delayed acquisition of protective immunity. *Infect Immunity*, 1992b, **60** : 1473-1484.

Bouharoun-Tayoun H, Attanath P, Sabchareon A, Chongsuphajaisiddhi T & Druilhe P. Antibodies that protect humans against *Plasmodium falciparum* blood stages do not on their own inhibit parasite growth and invasion *in vitro*, but act in cooperation with monocytes. *J Exp Med*, 1990, **172** : 1633-1641.

Bouharoun-Tayoun H,& Druilhe P. Antibodies in falciparum malaria : what matters most, quantity or quality? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1992a, **87** : 229-234.

Bout DT, Joseph M, David JR & Capron AR. In vitro killing of *S. mansoni* schistosomula by lymphokine-activated mouse macrophages. *J Immunol*, 1981, **127** (1) : 1-5.

Bruneel F. POS Critères de gravité et complications du paludisme à *Plasmodium falciparum* selon l'OMS. *Réanimation Infectieuse, Service du Pr F. Vachon, Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard*, Paris, 1999.

Burgner D, Xu W, Rockett K, Gravenor M, Charles IG, Hill AV & Kwiatkowski D. Inducible nitric oxide synthase polymorphism and fatal cerebral malaria. *Lancet*, 1998, **352** (9135) : 1193-1194.

Butterworth A E, Bensted-Smith R, Capron A & al. Immunity in human *Schistosomiasis mansoni* : prevention by blocking antibodies of the expression of immunity in young children. *Parasitology*, 1987, **94** : 281-300.

Butterworth A E, Curry A J, Dunne D W, Fulford A J, Kimani G, Kariuki H C, Klumpp R, Koech D, Mbugua G, Ouma J H & al. Immunity and morbidity in human schistosomiasis *mansoni*. *Trop Geogr Med*, 1994, **46** : 197-208.

Capron A & Dessaint J P. Effector and regulatory mechanisms in immunity to schistosomes. A heuristic view. *Annu rev Immunol*, 1985, **3** : 455-476.

Capron A & Dessaint JP. Immunologic aspects of schistosomiasis. *Annu Rev Med*, 1992, **43** : 209-218.

Capron A, Dessaint J P, Capron M, Ouma J H & Butterworth A E. Immunity to schistosomes: progress toward vaccine. *Science*, 1987, **238** : 1065-1072.

Capron A, Dessaint JP, Capron M & Pierce RJ. Vaccine strategies against schistosomiasis. *Immunobiology*. 1992, **184** (2-3) : 282-294.

Carrara GC, Petrarca V, Niang M & Coluzzi M. *Anopheles pharoensis* and transmission of *Plasmodium falciparum* in the Senegal River delta, West Africa. *Med Vet Entomol*, 1990, **4** (4) : 421-424.

Chaine JP & Malek EA. Urinary schistosomiasis in the Sahelian region of the Senegal River Basin. *Trop Geogr Med*, 1983, **35** (3) : 249-256.

Christensen NO, Nansen P, Fagbemi BO & Monrad J. Heterologous antagonistic and synergistic interactions between helminths and between helminths and protozoans in concurrent experimental infection of mammalian hosts. *Parasitol Res*, 1987, **73** : 387-410.

Cioli D, Pica-Mattoccia L & Archer S. Resistance of schistosomes to hycanthone and oxamniquine. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1989, **84** Suppl 1 : 38-45.

Clark IA & Schofield L. Pathogenesis of malaria. *Parasitol Today*, 2000, **16** (10) : 451-454.

Clark IA, Allison AC & Cox FE. Protection of mice against *Babesia* and *Plasmodium* with BCG. *Nature* 1976, **259** : 309-311.

Clark IA, Cox FE, Allison AC. Protection of mice against *Babesia spp.* and *Plasmodium spp.* with killed *Corynebacterium parvum*. *Parasitology*, 1977, **74** : 9-18.

Cruz Cubas AB, Ballet JJ, Gentilini M & Monjour L. [Cell-mediated immunity and protection against blood stages of *Plasmodium falciparum*]. *Presse Med*, 1993, **22** (39) : 1967-1973.

Cruz Cubas AB, Rolland L, Bricaire F, Gentilini M & Monjour L. [Role of spleen cells in protection against malaria]. *Presse Med*, 2000, **29** (21) : 1186-1190.

Dabo A, Doucoure B, Koita O, Diallo M, Kouriba B, Klinkert MQ, Doumbia S & Doumbo O. [Reinfection with *Schistosoma haematobium* and *mansoni* despite repeated praziquantel office treatment in Niger, Mali]. *Med Trop*, 2000, **60** : 351-355.

Day NP, Hien TT, Schollaardt T, Loc PP, Chuong LV, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Sinh DX, White NJ & Ho M. The prognostic and pathophysiologic role of pro- and anti-inflammatory cytokines in severe malaria. *J Infect Dis*, 1999, **180** (4) : 1288-1297.

Dazo B C & Biles J E. Follow-UP on the studies on the epidemiology of schistosomiasis in the Kainji lake, Nigeria. *OMS Genève WHO/Schisto/73.29*. 1973.

De Clercq D, Vercruysse J, Picquet M, Shaw DJ, Diop M, Ly A & Gryseels B. The epidemiology of a recent focus of mixed *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* infections around the 'Lac de Guiers' in the Senegal River Basin, Senegal. *Trop Med Int Health*, 1999, **4** : 544-550.

De Clercq D, Vercruysse J, Sene M, Seck I, Sall CS & Ly A, Southgate VR. The effects of irrigated agriculture on the transmission of urinary schistosomiasis in the Middle and Upper Valleys of the Senegal River basin. *Ann Trop Med Parasitol*, 2000, **94** (6) : 581-590.

De Clercq D, Vercruysse J, Verle P, Niasse F, Kongs A & Diop M. Efficacy of artesunate against *Schistosoma mansoni* infections in Richard Toll, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94** (1) : 90-91.

Delaunay V. L'entrée en vie féconde. Expression démographique des mutations socio-économiques d'un milieu rural sénégalais. *Les cahiers de CEDEP*, 1994, **7** : 326.

Demeure C E, Rihet P, Abel L, Ouattara M, Bourgois A & Dessein A J. Resistance to *Schistosoma mansoni* in humans : influence of the IgE/IgG4 balance and IgG2 in immunity to reinfection after chemotherapy. *J Infect Dis*, 1993, **168** : 1000-1008.

Dessein A J, Begley M, Demeure C, Caillol D, Fueri J, dos Reis M G, Andrade Z A, Prata A & Bina J C. Human resistance to *Schistosoma mansoni* is associated with IgG reactivity to a 37 kDa larval surface antigen. *J Immunol*, 1988, **140** : 2727-2736.

Dessein AJ, Couissinier P, Demeure C, Rihet P, Kohlstaedt S, Carneiro-Carvalho D, Ouattara M, Goudot-Crozel V, Dessein H, Bourgois A & al. Environmental, genetic and immunological factors in human resistance to *Schistosoma mansoni*. *Immunol Invest*. 1992, **21** (5) : 423-453.

Diagne N, Rogier C, Cissé B & Trape J F. Incidence of Clinical malaria in pregnant women exposed to intense perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91** : 166-170.

Diagne N, Rogier C, Sokhna C S, Tall A, Fontenille D, Roussilhon C, Spiegel A & Trape J F. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *N Engl J Med*, 2000, **343** : 598-603.

Diaw OT, Vassiliades G, Seye M & Sarr Y. [Epidemiology of intestinal schistosomiasis with *Schistosoma mansoni* in Richard-Toll (Delta of the Senegal River). Malacological study.]. *Bull Soc Pathol Exot*, 1991, **84** : 174-183.

Dieng Y, Tandia AA, Wane AT, Gaye O, Diop EH & Diallo S. [Intestinal parasitosis in the inhabitants of a suburban zone in which the groundwater is polluted by nitrates of fecal origin (Yeumbeul, Senegal)]. *Sante*, 1999, **9** (6) : 351-356.

Dondorp AM, Kager PA, Vreeken J & White NJ. Abnormal blood flow and red blood cell deformability in severe malaria. *Parasitol Today*, 2000, **16** (6) : 228-232.

Dugas B, Mossalayi MD, Damais C & Kolb JP. Nitric oxide production by human monocytes: evidence for a role of CD23. *Immunol Today*, 1995, **16** (12) : 574-580.

Dunne DW, Butterworth AE, Fulford AJ, Kariuki HC, Langley JG, Ouma JH, Capron A, Pierce RJ & Sturrock RF. Immunity after treatment of human schistosomiasis : association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection. *Eur J Immunol*, 1992, **22** : 1483-1494.

Eckwalanga M, Marussig M, Tavares MD, Bouanga JC, Hulier E, Pavlovitch JH, Minoprio P, Portnoi D, Renia L & Mazier D. Murine AIDS protects mice against experimental cerebral malaria : down-regulation by interleukin 10 of a T-helper type 1 CD4+ cell-mediated pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994, **91** : 8097-101.

El Tayeb M, Daffalla AA, Kardaman MW, See R & Fenwick A. Praziquantel and oltipraz: the treatment of schoolchildren infected with *Schistosoma mansoni* and/or *Schistosoma haematobium* in Gezira, Sudan. *Ann Trop Med Parasitol*, 1988, **82** : 53-57.

Ernould JC, Ba K & Sellin B. Increase of intestinal schistosomiasis after praziquantel treatment in a *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* mixed focus. *Acta Trop*, 1999, **73** : 143-152.

Ernould JC, Ba K & Sellin B. The impact of the local water-development programme on the abundance of the intermediate hosts of schistosomiasis in three villages of the Senegal River delta. *Ann Trop Med Parasitol*, 1999, **93** : 135-145.

Fang F C. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest*, 1997, **99** : 2818-2825.

Faye O, Ba M, N'Dir O, Gaye O, Faye O, Dieng T, Bah I B, Dieng Y & Diallo S. Endemic parasitoses in the villages surrounding the Saloum fossil valley, Senegal. *Dakar Med*, 1998, **43** : 104-108.

Faye O, Diop A, Gaye O, Diop BM, Bah IB, Dieng T, Dieng Y, N'Dir O & Diallo S. [Evaluation of parasitic risks for the population bordering on the Mbeubeuss public waste disposal, Dakar]. *Dakar Med*, 1998, **43** (1) : 90-94.

Faye O, Fofana P, Correa J, Gaye O, Dieng T, Dieng Y, Bah IB, N'Dir O & Diallo S. [Intestinal parasites in the vendors and consumers of street food. A study conducted in the Dakar area]. *Bull Soc Pathol Exot*, 1998, **91** (2) : 169-172.

Faye O, Fontenille D, Gaye O, Sy N, Molez JF, Konate L, Hebrard G, Herve JP, Trouillet J, Diallo S & al. [Malaria and rice growing in the Senegal River delta (Senegal)]. *Ann Soc Belg Med Trop*, 1995, **75** : 179-189.

Faye O, Fontenille D, Gaye O, Sy N, Molez JF, Konate L, Hebrard G, Herve JP, Trouillet J, Diallo S & al. Malaria and rice growing in the Senegal River delta (Senegal)] *Ann Soc Belg Med Trop*, 1995, **75** (3) : 179-189.

Faye O, Fontenille D, Herve JP, Diack PA, Diallo S & Mouchet J. [Malaria in the Saharan region of Senegal. 1. Entomological transmission findings]. *Ann Soc Belg Med Trop*, 1993, **73** (1) : 21-30.

Faye O, Gaye O, Konate L, Molez JF, Feller-Dansokho E & Herve JP. [Prediction and prevention of malaria epidemics in the valley of the Senegal River]. *Sante*, 1998, **8** : 347-352.

Faye O, Konate L, Mouchet J, Fontenille D, Sy N, Hebrard G & Herve JP. Indoor resting by outdoor biting females of *Anopheles gambiae* complex (Diptera : Culicidae) in the Sahel of northern Senegal. *J Med Entomol*, 1997, **34** : 285-289.

Faye O, N'Dir B, Correa J, Faye O, N'Dir O, Gaye O, Bah IB, Dieng T, Dieng Y & Diallo S. [Evaluation of parasitic risks related to the revitalization of the Ferlo fossil valley (Senegal)]. *Dakar Med*, 1998, **43** (2) : 183-187.

Ghigo D, Todde R, Ginsburg H, Costamagna C, Gautret P, Bussolino F, Ulliers D, Giribaldi G, Deharo E, Gabrielli G & al. Erythrocyte stages of *Plasmodium falciparum* exhibit a high nitric oxide synthase (NOS) activity and release an NOS-inducing soluble factor. *J Exp Med*, 1995, **182** (3) : 677-688.

Good M F. Towards a blood-stage vaccine for malaria : are we following all the leads? *Nature rev immunol*, 2001, **1** (1) : 117-125.

Grezel D, Capron M, Grzych J M, Fontaine J, Lecocq J P & Capron A. Protective immunity induced in rat schistosomiasis by a single dose of the Sm28GST recombinant antigen : effector mechanisms involving IgE and IgA antibodies. *Eur J Immunol*, 1993, **23** : 454-460.

Grogan JL, Kremsner PG, van Dam GJ, Deelder AM & Yazdanbakhsh M. Anti-schistosome IgG4 and IgE at 2 years after chemotherapy: infected versus uninfected individuals. *J Infect Dis*, 1997, **176** : 1344-1350.

Grogan JL, Kremsner PG, van Dam GJ, Metzger W, Mordmuller B, Deelder AM & Yazdanbakhsh M. Antischistosome IgG4 and IgE responses are affected differentially by chemotherapy in children versus adults. *J Infect Dis*, 1996, **173** : 1242-1247.

Gryseels B & Nkulikyinka L. The distribution of *Schistosoma mansoni* in the Rusizi plain (Burundi). *Ann Trop Med Parasitol*, 1988, **82** : 581-590.

Grzych J M, Capron M, Bazin H & Capron A. In vitro and in vivo effector function of rat IgG2a monoclonal anti-*S. mansoni* antibodies...*J Immunol*, 1982, **129** : 2739-43.

Grzych J M, Capron M, Dissous C & Capron A. Blocking activity of rat monoclonal antibodies in experimental schistosomiasis. *J Immunol*, 1984, **133** : 998-1004.

Gyang B, Troye-Blomberg M, Perlmann P & Bjorkman A. Human monocytes cultured with and without interferon-gamma inhibit *P. falciparum* in vitro via secretion of reactive nitrogen intermediates. *Parasite immunol*, 1994, **16** : 371-375.

Hagan P, Blumenthal U J, Dunn D, Simpson A J & Wilkins H A. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature*, 1991, **349** : 243-245.

Helmby H, Kullberg M & Troye-Blomberg M. Altered immune responses in mice with concomitant *Schistosoma mansoni* and *Plasmodium chabaudi* infections. *Infect Immun* 1998, **66**: 5167-5174.

Hira PR. Schistosomiasis at Lake Kariba, Zambia. I. Prevalence and potential intermediate snail hosts at Siavong. *Trop Geogr Med*, 1970, **22** : 323-334.

Hira PR. Seasonal population densities of snails transmitting urinary and intestinal schistosomiasis in Lusaka, Zambia. *Trop Geogr Med*, 1975, **27** : 83-92.

Picquet M, Ernould JC, Vercruysse J, Southgate VR, Mbaye A, Sambou B, Niang M & Rollinson D. The epidemiology of human schistosomiasis in the Senegal river basin. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90** (4) : 340-346.

Imbert P, Gerardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Brousse V, Guyon P. Severe *falciparum* malaria in children: a comparative study of 1990 and 2000 WHO criteria for clinical presentation, prognosis and intensive care in Dakar, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002, **6** (3) : 278-281.

Imbert P, Sartelet I, Rogier C, Ka S, Baujat G, Candito D. Severe malaria among children in a low seasonal transmission area, Dakar, Senegal : influence of age on clinical presentation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91** (1) : 22-24.

Jambou R, Rasamoel P, Ralamboranto L, Milijoana R, Raharimalala L, Pecarere J L & Druilhe P. Change in response to malaria induced by repeated treatment of children with Levamisole. *Gordon conferences, Oxford*, july 1998, 26-30.

Kloos H & Lemma A. Schistosomiasis in irrigation schemes in the Awash Valley, Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*, 1977, **26** : 899-908.

Konate L, Faye O, Gaye O, Sy N, Diop A, Diouf M, Trape JF & Molez JF. [Zoophagia and alternative host selection of the malaria vectors in Senegal]. *Parasite*, 1999, **6** (3) : 259-267.

Kullberg M C, Berzofsky J A, Jankovic D L, Barbieri S, Williams M E, Perlmann P, Sher A & Troye-Blomberg M. T cell-derived IL-3 induces the production of IL-4 by non-B, non-T cells to amplify the Th2-cytokine response to a non-parasite antigen in *Schistosoma mansoni*-infected mice. *J Immunol*, 1996, **156** : 1482-1489.

Kullberg MC, Pearce EJ, Hieny SE, Sher A & Berzofsky JA. Infection with *Schistosoma mansoni* alters Th1/Th2 cytokine responses to a non-parasite antigen. *J Immunol*, 1992, **148** (10) : 3264-3270.

Kun JF, Mordmuller B, Lell B, Lehman LG, Luckner D & Kremsner PG. Polymorphism in promoter region of inducible nitric oxide synthase gene and protection against malaria. *Lancet*, 1998, **351** (9098) : 265-266.

Larivière M, Arestas R, Raba A & Charnier M. Index d'infestation bilharzienne au Sénégal. *Bull Med AOF*, 1958, **3** : 239-243.

Lewinsohn R. Anaemia in mice with concomitant *Schistosoma mansoni* and *Plasmodium berghei yoelii* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1975, **69** : 51-56.

Lohning M, Grogan JL, Coyle AJ, Yazdanbakhsh M, Meisel C, Gutierrez-Ramos JC, Radbruch A & Kamradt T. T1/ST2 expression is enhanced on CD4+ T cells from schistosome egg-induced granulomas : analysis of Th cell cytokine coexpression ex vivo. *J Immunol*, 1999, **162** : 3882-3889.

Long C A. Immunity to blood stages of malaria. *Current Opinion in immunology*, 1993, **5** : 548-556.

Luty A J, Lell B, Schmidt-Ott R & al. Interferon-gamma responses are associated with to réinfection with *Plasmodium falciparum* in young African children. *J Infect Dis* 1999, **179** : 980-988.

Machado AJ, Gazzinelli G, Pellegrino J & Dias de Silva W. *Schistosoma mansoni* : the role of the complement C3-activating system in the cercaricidal action of normal serum. *Exp Parasitol*, 1975 **38** (1) : 20-9.

Maneerat Y, Viriyavejakul P, Punpoowong B, Jones M, Wilairatana P, Pongponratn E, Turner GD & Udomsangpetch R. Inducible nitric oxide synthase expression is increased in the brain in fatal cerebral malaria. *Histopathology*, 2000, **37** (3) : 269-277.

Marguerite M, Gallissot M C, Diagne M, Moreau C, Diakkhate M M, Roberts M, Remoue F, Thiam A, Decam C, Rogerie F, Cottrez F, Neyrinck J L, Butterworth A E, Sturrock R F, Piau J P, Daff B, Niang M, Wolowczuk I, Riveau G, Auriault C & Capron A. Cellular immune responses of a Senegalese community recently exposed to *Schistosoma mansoni* : correlations of infection level with age and inflammatory cytokine production by soluble egg antigen-specific cells. *Trop Med Int Health*, 1999, **4** : 530-43.

Marsh K & Snow RW. Malaria transmission and morbidity. *Parassitologia*, 1999, **41** (1-3) : 241-246.

Mazier D, Nitchou J & Idrissa-Boubou M. Cerebral malaria and immunogenetics. *Parasite Immunol.* 2000, **22** (12) : 613-623.

MBAYE P A. Impact des aménagements hydro-agricoles sur le paludisme. Études menées dans des villages riverains du fleuve Sénégal et du lac de Guiers. *Thèse Doc. Pharm.*, Université C. A. Diop de Dakar, 1997, n° 06, 57p.

McKean JR, Anwar AR & Kay AB. *Schistosoma mansoni* : complement and antibody damage, mediated by human eosinophils and neutrophils, in killing schistosomula in vitro. *Exp Parasitol*, 1981, **51** (3) : 307-317.

Molineaux & Gramiccia. Geneva : Whorld Health Organization. *The Garki Project*, 1980.

Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA & Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*, 1986, **136** (7) : 2348-2357.

Mosmann TR & Coffman RL. TH1 and TH2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*, 1989, **7** : 145-173.

Mosmann TR & Sad S. The expanding universe of T-cell subsets : Th1, Th2 and more. *Immunol Today*, 1996, **17** (3) : 138-146.

Mutapi F, Ndhlovu P D, Hagan P & Woolhouse M E. Anti-schistosome antibody responses in children coinfecting with malaria. *Parasite Immunol*, 2000, **22** : 207-209.

Mutapi F, Ndhlovu PD, Hagan P & Woolhouse ME. A comparison of humoral responses to *Schistosoma haematobium* in areas with low and high levels of infection. *Parasite Immunol*, 1997, **19** (6) : 255-263.

Nacher M, Gay F, Singhasivanon P, Krudsood S, Treeprasertsuk S, Mazier D, Vouldoukis I & Looareesuwan S. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with protection from cerebral malaria. *Parasite Immunol*, 2000, **22** (3) : 107-113.

Nacher M, Singhasivanon P, Gay F, Silachomroon U, Phumratanaprapin W & Looareesuwan S. Contemporaneous and successive mixed *Plasmodium falciparum* and *vivax* infections are associated with *Ascaris lumbricoides* : an immunomodulating effect? *J Parasitol*, 2001, **87** : 912-915.

Nacher M, Singhasivanon P, Silachamroon U, Treeprasertsuk S, Vannaphan S, Traore B, Gay F & Looareesuwan S. Helminth infections are associated with protection from malaria-related acute renal failure and jaundice in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, **65** (6) : 834-836.

Nacher M, Singhasivanon P, Yimsamran S, Manibunyong W, Thanyavanich N, Wuthisen R & Looareesuwan S. Intestinal helminth infections are associated with increased incidence of *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *J Parasitol*, 2002, **88** (1) : 55-58.

Naus CW, Kimani G, Ouma JH, Fulford AJ, Webster M, van Dam GJ, Deelder AM, Butterworth AE & Dunne DW. Development of antibody isotype responses to *Schistosoma mansoni* in an immunologically naive immigrant population: influence of infection duration, infection intensity, and host age. *Infect Immun*, 1999, **67** (7) : 3444-3451.

Naus CW, van Dam GJ, Kremsner PG, Krijger FW & Deelder AM. Human IgE, IgG subclass, and IgM responses to worm and egg antigens in *schistosomiasis haematobium* : a 12-month study of reinfection in Cameroonian children. *Clin Infect Dis*, 1998, **26** : 1142-1147.

Ndhlovu P, Cadman H, Vennervald BJ, Christensen NO, Chidimu M & Chandiwana SK. Age-related antibody profiles in *Schistosoma haematobium* infections in a rural community in Zimbabwe. *Parasite Immunol*, 1996, **18** (4) : 181-191.

Ndir O. Situation des schistosomoses au Sénégal. In : La lutte contre les schistosomoses en Afrique de l'Ouest, éditions IRD, Collection colloques et séminaires, Paris, 2000, pge 225.

Newton CR, Warn PA, Winstanley PA, Peshu N, Snow RW, Pasvol G & Marsh K. Severe anaemia in children living in a malaria endemic area of Kenya. *Trop Med Int Health*, 1997, **2** (2) : 165-178.

Nogueira-Machado JA, Gontijo CM, Gazzinelli G & Katz N. *Schistosoma mansoni* : inhibition in vitro of granulocyte cytotoxicity against schistosomula by autologous mononuclear cells from patients. *Exp Parasitol*, 1983, **56** (2) : 180-185.

Ntoumi F, Ekala MT, Makuwa M, Lekoulou F, Mercereau-Puijalon O & Deloron P. Sick cell trait carriage: imbalanced distribution of IgG subclass antibodies reactive to *Plasmodium falciparum* family-specific MSP2 peptides in serum samples from Gabonese children. *Immunol Lett*, 2002, **84** (1) : 9-16

Oeuvray C, Bouharoun-Tayoun H, Gras-Masse H, Bottius E, Kaidoh T, Aikawa M, Filgueira M C, Tartar A & Druilhe P. MSP : a malaria protein inducing antibodies which promote *Plasmodium falciparum* killing in cooperation with blood monocytes. *Blood*, 1994, **84** : 1594-1602.

Olds GR, Ellner JJ, el-Kholy A & Mahmoud AA. Monocyte-mediated killing of schistosomula of *Schistosoma mansoni*: alterations in human Schistosomiasis *mansoni* and tuberculosis. *J Immunol*, 1981, **127** (4) : 1538-1542.

Ottesen EA, Stanley AM, Gelfand JA, Gadek JE, Frank MM, Nash TE & Cheever AW. Immunoglobulin and complement receptors on human eosinophils and their role in cellular adherence to schistosomules. *Am J Trop Med Hyg*, 1977, **26** (6 Pt 2) : 134-141.

Paperna I. Study of an outbreak of schistosomiasis in the newly formed Volta lake in Ghana. *Trop Med Parasitol*, 1970, **21** : 411-425.

Perkins DJ, Kremsner PG, Schmid D, Misukonis MA, Kelly MA & Weinberg JB. Blood mononuclear cell nitric oxide production and plasma cytokine levels in healthy gabonese children with prior mild or severe malaria. *Infect Immun*, 1999, **67** (9) : 4977-4981.

Perlmann P, Perlmann H, Flyg BW, Hagstedt M, Elghazali G, Worku S, Fernandez V, Rutta AS & Troye-Blomberg M. Immunoglobulin E, a pathogenic factor in *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect Immun*, 1997, **65** (1) : 116-121.

Picquet M, Ernould JC, Vercruysse J, Southgate VR, Mbaye A, Sambou B, Niang M & Rollinson D. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene meeting at Manson House, London, 18 May 1995. The epidemiology of human schistosomiasis in the Senegal river basin. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90** (4) : 340-346.

Pitchford RJ. A check list of definitive hosts exhibiting evidence of the genus *Schistosoma* Weinland, 1858 acquired naturally in Africa and the Middle East. *J Helminthol*, 1977, **51** (3) : 229-252.

Polman K, Stelma FF, De Vlas SJ, Sow S, Fathers L, Le Cessie S, Talla I, Deelder AM & Gryseels B. Dynamics of egg counts and circulating antigen levels in a recent *Schistosoma mansoni* focus in northern Senegal. *Trop Med Int Health*, 2001, **6** (7) : 538-544.

Polman K, Stelma FF, Gryseels B, Van Dam GJ, Talla I, Niang M, Van Lieshout L & Deelder AM. Epidemiologic application of circulating antigen detection in a recent *Schistosoma mansoni* focus in northern Senegal. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53** (2) : 152-157.

Polman K, Stelma FF, Le Cessie S, De Vlas SJ, Falcao Ferreira ST, Talla I, Deelder AM & Gryseels B. Evaluation of the patterns of *Schistosoma mansoni* infection and re-infection in Senegal, from faecal egg counts and serum concentrations of circulating anodic antigen. *Ann Trop Med Parasitol*, 2002, **96** (7) : 679-689.

Pombo D J, Lawrence G, Hirunpetcharat C, Rzepczyk C, Bryden M, Cloonan N, Anderson K, Mahakunkitcharoen Y, Martin L B, Wilson D, Elliott Salenna, Elliott S, Esein D P, Weinberg J B, Saul A & Good M F. Immunity to malaria after administration of ultra-low doses of red cells infected with *Plasmodium falciparum*. *Lancet*, 2002, **360** : 610-616.

Raobijaona H, Randrianotahina CH & Razanamparany M. [Severe malaria in children at the pediatric service of the Befelatanana Hospital Center at Antananarivo (Madagascar). *Arch Inst Pasteur Madagascar*, 2000, **66** (1-2) : 23-35.

Rihet P, Demeure C E, Bourgois A, Prata A & Dessein A J. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels. *Eur J immunol*, 1991, **21** 2679-2686.

Riveau G, Poulain-Godefroy OP, Dupre L, Remoue F, Mielcarek N, Loch C & Capron A. Glutathione S-transferases of 28kDa as major vaccine candidates against schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1998, **93** Suppl 1: 87-94.

Robert V, Dieng H, Lochouran L, Traore SF, Trape JF, Simondon F & Fontenille D. [Malaria transmission in the rural zone of Niakhar, Senegal]. *Trop Med Int Health*, 1998, **3** : 667-677.

Rockett K A, Awburn M M, Cowden W B & Clark I A. Killing of *plasmodium falciparum* in vitro by nitric oxide derivatives. *Infect Immunol*, 1991, **59** : 3280-3283.

Rogier C & Trape J F. Etude de la prémunition en zones d'holo et mésoendémie palustre à Dielmo et à Ndiop (Sénégal). Résultats préliminaires, 1990-1994. *Med Trop*, 1995, **55** : 71-76.

Rogier C, Commenges D & Trape JF. Evidence for an age-dependent pyrogenic threshold of *Plasmodium falciparum* parasitemia in highly endemic populations. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, **54** (6) : 613-619.

Rogier C. Natural history of *Plasmodium falciparum* malaria and determining factors of the acquisition of antimalaria immunity in two endemic areas, Dielmo and Ndiop (Senegal). *Bull Mem Acad R Med Belg*, 2000, **155** (5-6) : 218-226.

Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today*, 1991, **12** (8) : 256-257.

Sabin EA, Araujo MI, Carvalho EM & Pearce EJ. Impairment of tetanus toxoid-specific Th1-like immune responses in humans infected with *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis*, 1996, **173** (1) : 269-272.

Samb B, Aaby P, Whittle H, Seck AM & Simondon F. Protective efficacy of high-titre measles vaccines administered from the age of five months : a community study in rural Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, **87** : 697-701.

Sanou I, Pare J, Traore S, Modiano D, Kam KL, Kabore J, Lamizana L, Sawadogo SA & Guiguemde TR. [Clinical signs of severe malaria in a pediatric hospital in Ouagadougou]. *Sante*, 1997, **7** (1) : 13-17.

Santoro F, Vandemeulebroucke B, Liebart MC & Capron A. *Schistosoma mansoni* : role in vivo of complement in primary infection of mice. *Exp Parasitol*, 1982, **54** (1) : 40-46.

Satti MZ, Lind P, Vennervald BJ, Sulaiman SM, Daffalla AA & Ghalib HW. Specific immunoglobulin measurements related to exposure and resistance to *Schistosoma mansoni* infection in Sudanese canal cleaners. *Clin Exp Immunol*, 1996, **106** (1) : 45-54.

Schlegel L, Pointier J P, Petit J-R, Nadeau Y, Blateau & Mansuy J M. Le contrôle de la schistosomose intestinale de l'île de la martinique. *Parasite*, 1997, **4** : 217-225.

Sene M, Duplantier JM, Marchand B & Herve JP. Susceptibility of rodents to infection with *Schistosoma mansoni* in Richard-Toll (Senegal). *Parasite*, 1996, **3** (4) : 321-326.

Sergent E D & Parrot L. L'immunité, la prémunition et la résistance innée. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algerie*, 1935, **13** : 279-319.

Sher A. Complement-dependent adherence of mast cells to schistosomula. *Nature*, 1976, **263** (5575) : 334-336.

Silamut K, Phu NH, Whitty C, Turner GD, Louwrier K, Mai NT, Simpson JA, Hien TT & White NJ. A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. *Am J Pathol* 1999, **155** (2) : 395-410.

Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Itean I, Sanden G, Mboup S, Hoffenbach A, Knudsen K, Guiso N, Wassilak S & Cadoz M. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*, 1997, **15** : 1606-1612.

Sokhna CS, Molez JF, Ndiaye P, Sane B & Trape JF. [In vivo chemosensitivity tests of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in Senegal : the development of resistance and the assessment of therapeutic efficacy]. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, **90** : 83-89.

Southgate V, Tchuem Tchuente LA, Sene M, De Clercq D, Theron A, Jourdan J, Webster BL, Rollinson D, Gryseels B & Vercruysse J. Studies on the biology of schistosomiasis with emphasis on the Senegal river basin. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001, **96** Suppl : 75-78.

Southgate VR, de Clercq D, Sene M, Rollinson D, Ly A & Vercruysse J. Observations on the compatibility between *Bulinus spp.* and *Schistosoma haematobium* in the Senegal River basin. *Ann Trop Med Parasitol*, 2000, **94** (2) : 157-164.

Sturrock RF, Diaw OT, Talla I, Niang M, Piau JP & Capron A. Seasonality in the transmission of schistosomiasis and in populations of its snail intermediate hosts in and around a sugar irrigation scheme at Richard Toll, Senegal. *Parasitology*, 2001, **123** Suppl : S77-89.

SY N. Contribution à l'étude du paludisme dans la vallée du fleuve Sénégal. Impact des aménagements hydro-agricoles sur la transmission dans la basse vallée au Sénégal. *Thèse 3ème cycle Doc. ès-sces*, Université C. A. Diop de Dakar, 1998, n° 35, 74p.

Tachado SD, Gerold P, McConville MJ, Baldwin T, Quilici D, Schwarz RT & Schofield L. Glycosylphosphatidylinositol toxin of Plasmodium induces nitric oxide synthase expression in macrophages and vascular endothelial cells by a protein tyrosine kinase-dependent and protein kinase C-dependent signaling pathway. *J Immunol*, 1996, **156** (5) : 1897-1907.

Talla I, Kongs A, Verle P, Belot J, Sarr S & Coll A M. Outbreak of intestinal schistosomiasis in the Senegal River Basin. *Ann Soc Belg Med Trop*, 1990, **70** : 173-180.

Talla I, Kongs A & Verle P. Preliminary study of the prevalence of human schistosomiasis in Richard-Toll (the Senegal river basin). *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1992, **86** (2) : 182.

Taylor J B, Vidal A, Torpier G, Meyer D J, Roitsch C, Balloul J M, Southan C, Sondermeyer P, Pemble S, Lecocq J & al. The glutathione transferase activity and tissue distribution of a cloned Mr28K protective antigen of *Schistosoma mansoni*. *EMBO J*, 1988, **7** : 465-472.

Tchuente LA, Southgate VR, Theron A, Jourdan J, Ly A & Gryseels B. Compatibility of *Schistosoma mansoni* and *Biomphalaria pfeifferi* in northern Senegal. *Parasitology*, 1999, **118** (Pt 6) : 595-603.

Thursz MR, Kwiatkowski D, Torok ME, Allsopp CE, Greenwood BM, Whittle HC, Thomas HC & Hill AV. Association of hepatitis B surface antigen carriage with severe malaria in Gambian children. *Nat Med*, 1995, **1** : 374-375.

Trape J F & Rogier C. Combating malaria morbidity and mortality by reducing transmission. *Parasitology to day*, 1996, **12** : 236-240.

Trape J F, Rogier C, Konaté L, Diagne N, Bouganali H, Canque B, Legros F, Badji A, Ndiaye G, Ndiaye P, Brahimi K, Faye O, Druilhe P & Pereira Da Silva L. The Dielmo Project : A longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, **51** : 123-137.

Trape JF. The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, **64** (1-2 Suppl) : 12-17.

van Dam G J, Stelma F F, Gryseels B, Falcao Ferreira S T, Talla I, Niang M, Rotmans J P & Deelder A M. Antibody response patterns against *Schistosoma mansoni* in a recently exposed community in Senegal. *J Infect Dis*. 1996, **173** : 1232-1241.

Van Dam GJ, Stelma FF, Gryseels B, Falcao Ferreira ST, Talla I, Niang M, Rotmans JP & Deelder AM. Antibody response patterns against *Schistosoma mansoni* in a recently exposed community in Senegal. *J Infect Dis*, 1996, **173** (5) : 1232-1241.

Vercruysse J, Southgate VR, Rollinson D, De Clercq D, Sacko M, De Bont J & Mungomba LM. Studies on transmission and schistosome interactions in Senegal, Mali and Zambia. *Trop Geogr Med*, 1994, **46** : 220-226.

Vercruysse J, Southgate VR, Rollinson D, De Clercq D, Sacko M, De Bont J & Mungomba LM. Studies on transmission and schistosome interactions in Senegal, Mali and Zambia. *Trop Geogr Med*. 1994, **46** (4) : 220-226.

Verwaerde C, Joseph M, Capron M, Pierce R J, Damonville M, Velge F, Auriault C & Capron A. Functional properties of a rat monoclonal IgE antibody specific for *Schistosoma mansoni*. *J Immunol*, 1987, **138** :4441-4446.

Webster M, Correa-Oliveira R, Gazzinelli G, Viana IR, Fraga LA, Silveira AM & Dunne DW. Factors affecting high and low human IgE responses to schistosome worm antigens in an area of Brazil endemic for *Schistosoma mansoni* and hookworm. *Am J Trop Med Hyg* 1997, **57** : 487-494.

Webster M, Libranda-Ramirez BD, Aligui GD, Olveda RM, Ouma JH, Kariuki HC, Kimani G, Olds GR, Fulford AJ, Butterworth AE & Dunne DW. The influence of sex and age on antibody isotype responses to *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma japonicum* in human populations in Kenya and the Philippines. *Parasitology*, 1997, **114** (Pt 4) : 383-393.

White NJ. Artemisinin: current status. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994, **88** Suppl 1 : S3-4.

WHO, Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94** Suppl 1 : 1-90.

WHO, Division of Control of Tropical Diseases. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990, **84** Suppl 2 : 1-65.

WHO. Les coûts économiques réels du paludisme sans commune mesures avec les estimations traditionnelles. *Communiqué de presse OMS/28*, 2000.

WHO. The control of schistosomiasis. *WHO Technical report series*, 1985, 728.

WHO. WHO urges countries to act on new anti-resistance malaria medicines. *Press Release WHO/31*, 2002.

WHO. World malaria situation in 1993. La situation du paludisme dans le monde en 1993. *Weekly Epidemic Rec*, 1996, 17-21.

Williams M E, Montenegro S, Domingues A L, Wynn TA, Teixeira K, Mahanty S, Coutinho A & Sher A. Leukocytes of patients with *Schistosoma mansoni* respond with a Th2 pattern of cytokine production to mitogen or egg antigens but with a Th0 pattern to worm antigens. *J Infect Dis*, 1994, **170** : 946-954.

Yoshida A, Maruyama H, Kumagai T, Amano T, Kobayashi F, Zhang M, Himeno K & Ohta N. *Schistosoma mansoni* infection cancels the susceptibility to *Plasmodium chabaudi* through induction of type 1 immune responses in A/J mice. *Int. Immunol*, 2000, **12** : 1117-1125.

YOUNOUSSA T. Evaluation de la morbidité palustre et de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès simples à *P. falciparum* (étude menée au niveau du district sanitaire de Richard-Toll). *Thèse Doc. Pharm.*, Université C. A. Diop de Dakar, 1998, n° 25, 43, 58p.

ANNEXES

«3 Questionnaires et 1 Fiche de Laboratoire»

Annexe 1

Questionnaire d'inclusion dans l'étude sur
le paludisme et la bilharziose à *S. mansoni* à Ricahard-Toll

Parasitoses intestinales et urinaires / Expression du paludisme

QUESTIONNAIRE INCLUSION

Date : I__I__ / __I__ / __I__I

N° inclusion : I__I I__I__I__I

Prénom et Nom Sexe ~~M~~ / F Age :ans

Nom du père : Nom de la mère :

Type d'habitat : Mur ~~EN~~ DUR TERRE BATTUE Toit : CHAUME ~~TOLE~~

Antécédents d'accès palustres dans les six mois: OUI / ~~NON~~

Si oui, date de la dernière crise de paludisme (mois):

Antécédents de convulsions : OUI / ~~NON~~

Hospitalisation: OUI / ~~NON~~

Alimentation en eau : FLEUVE / PUITES / FONTAINE / AUTRES

Date du dernier KATO (mois) : Résultat : POSITIF / NEGATIF

Dernier traitement anti-bilharzien :

Médicament..... dose date..... par qui

QUESTIONNAIRE MENSUEL (octobre)

Consultation : OUI / ~~NON~~

Si oui, date de consultation:..... Motif.....

Où ? : Diagnostic.....

Prise d'antipaludique OUI / ~~NON~~ si oui, lequel ? : Dose :

Prise d'antibilharzien OUI / ~~NON~~ si oui, lequel ? : Dose :

Prophylaxie antipaludique: OUI / ~~NON~~

Médicament..... Dose : Fréquence

Moustiquaire: OUI / ~~NON~~ Tous les jours: OUI / NON

Bon état: OUI / NON

Annexe 2

Questionnaire de consultation lors de l'étude sur
le paludisme et la bilharziose à *S. mansoni* à Ricahard-Toll

QUESTIONNAIRE EPISODE PATHOLOGIQUE

Date :..... N° inclusion :..... Localité/Village :.....

Prénom et Nom :..... Sexe :..... Age :.....

Poids :..... Taille :..... PB(Périmètre Brachial) :.....

Nom du père :..... Nom de la mère :.....

Localité d'origine :..... Localité actuelle :..... Durée du séjour :.....

Motif du séjour (résident, norane, élève, autres) :.....

Motif de la consultation :.....Malade depuis :.....

Fièvre depuis :..... Prise d'antipaludique, lequel ? :.....

Combien de temps ? :..... Posologie :..... Céphalée :.....

Vomissement :..... Anémie :..... Ictère :..... Douleurs abdominales :.....

Diarrhée :..... Aspect des selles :..... Nombre/jour :.....

Convulsions (quand, nbre de fois, durée, perte d'urine) :.....
Préciser convulsion observée ou non observée

Troubles de la conscience :.....
Durée perte de connaissance, précédée ou non par des convulsions

Déshydratation :..... T°:..... Splénomégalie :..... GE :.....

Autres signes:

Diagnostic

Traitement

Annexe 3

Questionnaire d'inclusion dans l'étude sur le paludisme
grave et les helminthiases à Niakhar et Bamabey

3).....

4^e jour: 1).....

2).....

3).....

5^e jour: 1).....

2).....

3).....

6^e jour: 1).....

2).....

3).....

Venu au dispensaire: 1-par véhicule 2-par charrette 3-à pieds 4-autres (.....)

2- Volet épidémiologique

Crises de paludisme cette année ? oui / non si oui, date: 1)..... 2)..... 3).....

Hospitalisation pour cela ? : oui / non si oui, date....., lieu.....

Chimioprophylaxie : oui / non

si oui médicament..... posologie..... depuis.....

L'enfant dort sous moustiquaire ? : oui / non si oui, depuis mois

Type d'habitat: 1- mur en dur / terre battue; 2- toit tôle / toit paille

B- Enquête sur les helminthiases

Prise d'eau: à la mare au puits à la fontaine autres

Prise d'antihelminthique: oui / non ; si oui lequel ?..... Quand ?

Annexes 4

Fiche des résultats de Laboratoire lors de l'étude sur
le paludisme grave et les helminthiases à Niakhar et Bamabey

Paludisme grave et helminthes
Programme UR 010/IRD-Régions médicales de Fatick et de Diourbel, (2000 à 2003)
dispensaires de Niakhar, Toucar, Bambey, Ngoye et Thiakhar

Résultats Laboratoire

Date inclusion I...I.../...I.../...I...I

N° inclusion I **BY**I...I...I...I

prénom et Nom:..... Sexe: M / F

Age: I...I...I ans

Prélèvements faits par :.....

en date du I...I.../...I.../...I...I

Examen

Selles : Examinés par :.....

en date du I...I.../...I.../...I...I

Etat des selles: mou / dur / diarrhéique

Résultat examen:.....

Urines : Examinés par :.....

en date du I...I.../...I.../...I...I

Etat des urines: claire / trouble / hémorragique

Résultat examen:.....

GE : Examinés par :.....

en date du I...I.../...I.../...I...I

GE : Positive / négative si oui, *p. falciparum* / *malariae* / *ovale*, charge forte/moy/faible

Prélèvement veineux : aliquoté par :.....

en date du I...I.../...I.../...I...I

Prélèvement veineux en plasma et culot: oui / non

....tubes plasma ettubes de culot

- Titre : **Susceptibilité au paludisme à *P. falciparum* chez les enfants co-infectés par les helminthes intestinaux et urinaires au Sénégal : approches clinique, parasitologique, épidémiologique et hypothèses immunologiques.**

- Prénom et Nom du candidat : **Jean AKIANA**

- Nature du mémoire : **Thèse de troisième cycle de Biologie Animale**

- Jury : Président :	Monsieur le professeur	Bhen Sikina TOGUEBAYE
Membres :	Monsieur le professeur	Oumar GAYE
	Monsieur le Docteur	Lassana KONATÉ
	Madame le Docteur	Florence MIGOT-NABIAS
	Monsieur le Docteur	Jean-Yves LE HESRAN

- Soutenu le 05 juillet 2003 à 10 heures en la salle TP B.A., Université Cheikh Anta Diop de Dakar

- **Résumé** : Le multiparasitisme qui prévaut dans la majorité des zones impaludées expose les sujets jeunes au risque de co-infections par plusieurs parasites. Des résultats chez la souris rapportent l'apparition de densités parasitaires à *P. chabaudi* plus élevées en cas de co-infection par *S. mansoni*. Les études réalisées chez les enfants co-infectés par les helminthes ont suggéré soit une susceptibilité accrue aux accès palustres simples, soit une protection contre les manifestations graves du paludisme. Les effets de la co-infection chez l'enfant sont donc controversés. C'est pour vérifier ces résultats au Sénégal et apporter de nouvelles données sur ce sujet que nous avons réalisé 3 enquêtes : 1) à Richard-Toll dans le Nord-Sénégal sur *P. falciparum* et *S. mansoni* ; 2) à Niakhar sur *P. falciparum* et *S. haematobium* ; 3) à Bambey et à Niakhar sur accès palustre sévère et infection par *A. lumbricoides*.

La première étude a consisté, de septembre 1998 à avril 1999, en un suivi clinique, parasitologique et épidémiologique d'un groupe de 525 enfants âgés de 5-15 ans. Ces enfants dont les selles ont été examinées étaient repartis en groupes de porteurs (n=336) et de non porteurs (n=189) de *S. mansoni*. 4 passages transversaux ont été réalisés pour dépister les infections palustres et un dépistage de *P. falciparum* a été réalisé à chaque consultation pour fièvre. Les résultats ont montré que : 1) les sujets porteurs de charges faibles (< 100 œufs/g de selles) et fortes (> 999 œufs/g de selles) en œufs de *S. mansoni* avaient plus de risque de présenter un accès palustre simple que les sujets indemnes de bilharziose ; 2) les sujets porteurs de charges parasitaires moyennes à *S. mansoni* (100-400 œuf/g de selles) présentaient moins souvent un accès palustre simple que les sujets non infectés par la bilharziose.

La deuxième étude, réalisée en 2001-2002, a consisté en une comparaison des densités parasitaires dues à *P. falciparum* entre groupes de porteurs (n=336) et de non porteurs (n=169) de *S. haematobium* : 1) les sujets porteurs de charges parasitaires faibles (1-9 œufs/10 ml d'urine) à *S. haematobium* avaient des densités parasitaires à *P. falciparum* plus faibles que les sujets non porteurs de *S. haematobium* ; 2) les sujets porteurs de charges moyennes (10-49 œufs/10 ml) et fortes (> 49 œufs/10 ml) à *S. haematobium* avaient des densités parasitaires à *P. falciparum* équivalentes à celles des sujets non porteurs de *S. haematobium*.

La troisième étude (2000-2001 et 2002-2003) a consisté à comparer les taux d'helminthes intestinaux et urinaires chez 129 sujets admis dans un dispensaire pour suspicion d'accès palustre grave et chez leurs témoins de même âge, habitant le même village et sans antécédent de paludisme grave : 61% (64/105) des sujets présentaient effectivement un accès palustre grave ; le taux de portage d'ascaris a été 2 fois plus important chez les enfants hospitalisés que chez les témoins.

Ces résultats montrent que la susceptibilité au paludisme et les densités parasitaires dues à *P. falciparum* sont significativement plus élevées chez les enfants fortement infectés par *S. mansoni* ou par *S. haematobium*. Toutefois, il semble que cette susceptibilité au paludisme soit plus ou moins fonction du degré d'infection par les helminthes. D'autre part, il semble qu'il existe également un lien entre l'expression du paludisme et portage d'*A. lumbricoides*. Ces résultats confirment et précisent les données déjà rapportées dans la littérature. Ils mettent en évidence l'importance de ce problème dans un pays où le polyparasitisme est la règle. Elles montrent l'intérêt de faire de nouvelles études épidémiologiques et immunologiques pour mieux comprendre les mécanismes en cause.

Mots clés : Co-infection, *P. falciparum*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *A. lumbricoides*, Sénégal.

Keywords: Co-infection, *P. falciparum*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *A. lumbricoides*, Senegal.