

Evaluation à long terme d'un traitement de masse par praziquantel sur la morbidité due à *Schistosoma haematobium* dans 2 villages hyper-endémiques nigériens.

A. GARBA, G. CAMPAGNE, J. M. TASSIE, A. BARKIRE, C. VERA, J. P. CHIPPAUX, B. SELLIN.
Centre de Recherche sur les Méningites et les Schistosomoses (CERMES), BP 10887, Niamey, Niger

INTRODUCTION

La stratégie actuelle dans la lutte contre les schistosomoses est axée sur la réduction de la morbidité due à cette affection par la chimiothérapie dans les zones endémiques [1].

En effet, bien qu'il soit établi que le traitement par le praziquantel fait régresser les lésions urologiques dues à *Schistosoma haematobium* [2-4] la périodicité du traitement de masse en vue de maintenir un niveau de morbidité bas dans les communautés demeure mal connue.

La recherche sur les schémas de retraitement et les indicateurs appropriés au dépistage des sujets bilharziens après traitement dans une communauté soumise à la réinfestation est une priorité de recherche dans les zones d'endémie et a été préconisée par l'OMS [1,5].

C'est pour contribuer à améliorer les connaissances sur la périodicité du traitement de masse que nous avons mené cette étude. Elle a pour objectif d'étudier l'effet sur trois ans d'un traitement unique de masse par le praziquantel sur la morbidité bilharzienne dans deux communautés soumises à la réinfestation situées l'une à côté d'une mare temporaire, l'autre à côté d'un périmètre irrigué.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Lieux et populations de l'étude

L'étude s'est déroulée dans deux villages du sud-ouest du Niger appartenant à 2 systèmes épidémiologiques différents de transmission de *S. haematobium*.

Le village de **Koutoukalé-Zéno** (K. Zéno) est situé à 60 km au nord-ouest de Niamey, près d'un aménagement hydro-agricole (AHA) de la vallée du fleuve Niger. La population (1316 habitants) est d'ethnie Zarma-Sonrhai. L'activité est essentiellement agricole, avec culture de mil pendant la saison des pluies et riziculture sur l'AHA durant toute l'année. *Bulinus truncatus* est l'hôte intermédiaire principal responsable de la transmission de la bilharziose urinaire. *B. Senegalensis*, *B. forskalii* et *B. globosus* y jouent un rôle marginal. La période de transmission maximale va de janvier à mars. Elle se fait principalement au niveau des canaux d'irrigation de l'AHA, bien qu'il existe une mare temporaire dans le village.

Le village de **Téguey** est situé à 290 kilomètres au nord-ouest de Niamey, en bordure d'une mare temporaire. La population (1254 habitants) est composée de Sonrhai et de Touareg. Les activités principales sont l'agriculture et l'élevage. La durée de mise en eau de la mare est de 9 mois, les années à pluviométrie normale (mai-janvier). Elle constitue la seule source d'approvisionnement en eau du village, et sert pour toutes les activités nécessitant de l'eau. *Bulinus truncatus* est l'hôte intermédiaire principal responsable de la transmission. *B. senegalensis* y joue un rôle marginal. La période de transmission maximale est de 5 mois environ (de novembre à mars).

Le climat de la zone est de type sahélien très chaud et sec, caractérisé par 2 saisons : saison des pluies de mai à septembre et sèche d'octobre à avril. La pluviométrie annuelle moyenne est de 400 mm.

Echantillonnage et chronologie des enquêtes

Après recensement de la population, deux échantillons de concessions (groupement de familles vivant dans une même enceinte) représentant 300 sujets de tous âges ont été tirés au sort dans chaque village en 1994 et en 1997. Un recensement complémentaire a été effectué en 1997 pour actualiser les données de 1994. Les enfants de moins de 4 ans n'étaient pas examinés.

L'enquête initiale a eu lieu en avril 1994 et l'enquête terminale en avril et mai 1997 dans les 2 villages. Une enquête intermédiaire a eu lieu en octobre 1995 à K. Zéno.

Traitement de masse

Il n'y avait jamais eu de mesure de contrôle de la bilharziose urinaire auparavant dans les 2 villages. La consommation individuelle de schistosomicides était négligeable.

Le village de K. Zéno faisant partie de la zone d'activité du Projet de Lutte contre la Bilharziose Urinaire dans la vallée du fleuve Niger (PLBU), le traitement de masse de la population a été réalisé au cours de la campagne de traitement, en décembre 1994. La population de Téguey a été traitée immédiatement après l'enquête initiale. Tous les sujets se présentant ont été traités par 40 mg/kg de praziquantel (PZQ), indistinctement du statut parasitologique vis à vis de *S. haematobium*, dans les 2 villages. Un recouvrement des coûts minime était instauré par le PLBU pour les plus de 15 ans à K. Zéno.

La couverture thérapeutique lors de traitement de masse a été de 69,9% à K. Zéno (80% chez les moins de 15 ans et 60,2% chez les plus de 15 ans) et de 78,2% à Téguey (86,6% chez les moins de 15 ans et 70,4 % chez les plus de 15 ans).

Des activités d'éducation sanitaire concernant la bilharziose urinaire ont été menées parallèlement à K. Zéno par le PLBU, entre 1994 et 1997.

Méthodes

Tous les sujets sélectionnés, convoqués, subissaient les examens suivants :

- Examen parasitologique : filtration urinaire de 10 ml d'urine sur filtre Nytrek® à la recherche d'œufs de *S. haematobium* (entre 10h et 14h) Les forts excréteurs ont été définis comme les sujets excréteurs au moins 50 œufs/10 ml d'urine. L'intensité d'infestation a été définie par la moyenne géométrique de l'ovurie des sujets infestés.
- Inspection de l'aspect macroscopique des urines fraîchement émises. Les urines jaunes ou blanches et translucides étaient considérées normales ; toutes les autres étaient considérées anormales, y compris les urines brunes, orangées ou franchement rouges, notées hématuriques.
- Recherche de l'hématurie microscopique par bandelettes urinaires (Néphur®-7-Test, laboratoires Boehringer Mannheim). Le codage était le suivant : 0 = absence d'hématurie ; 1 + = traces ; 2 et 3 + = hématurie microscopique franche. Seule cette dernière catégorie a été considérée dans nos analyses.
- Examen échographique de l'appareil rénal. Le protocole standard OMS [5] pour l'exploration de la morbidité due à *S. haematobium* été utilisé. Le score attribué à certaines images a été pondéré afin de prendre en compte la sévérité relative des lésions et pour créer un index de sévérité par addition des différents scores.
 - Les images anormales de la vessie étaient notées ainsi (tous les aspects normaux étaient notés 0) : forme : 2=déformée ; épaississement de la paroi : 1=focalisé, 2=diffus ; irrégularité de la muqueuse : 1=focalisé, 2=diffus ; présence de masses ou de polypes (séparés) : 1=unique, 2= multiples.
 - Pour le haut appareil urinaire, le codage était le suivant : uretères (chaque uretère séparément) : 2=dilaté, 3=très dilaté ; reins (chaque rein séparément) : 4=dilatation modérée, 6= dilatation sévère. Le sinus rénal fusiforme ("fissure of the pyélon") était considéré comme une image normale. Le haut appareil était réexaminé après vidange de la vessie 30 minutes après le premier examen en cas d'anomalie, et seul le second examen était pris en compte.
 - L'index de sévérité ultrasonographique (ISU) était constitué par la somme des scores des images élémentaires. Il était au maximum de 28. Quatre catégories ont été créées à partir de l'ISU : ISU=1 : atteinte légère ; ISU=2-4 : atteinte modérée ; ISU=4-9=atteinte sévère ; ISU≥10=atteinte très sévère.

Un seul observateur a pratiqué l'ensemble des examens échographiques sur un appareil Philips® SDR 1550 équipé d'une sonde sectorielle de 3 MHz.

Analyses des données

Les données ont été analysées grâce au logiciel Staviw II pour Macintosh®. Le test du Chi-carré a été utilisé pour comparer les proportions et le test non paramétrique de Man-Whitney pour comparer les index échographiques.

RESULTATS

Echantillon

Le nombre de sujets examinés dans les 2 villages lors des différentes enquêtes est présenté dans le **tableau 1**. La proportion de sujets de moins de 15 ans examinés globalement était de 49,6%, invariable au cours des 5 enquêtes ($p=0,3$). Dans cette tranche d'âge, le sex-ratio homme/femme était légèrement en faveur du sexe masculin (1,18), invariable au cours des 5 enquêtes ($p=0,7$). Chez les sujets de plus de 15 ans, les femmes étaient sur-représentées, avec un sex-ratio de 0,74, invariable au cours des 5 enquêtes ($p=0,7$).

Indicateurs indirects de morbidité

Le **tableau 1** présente l'évolution de la prévalence des divers indicateurs indirects de morbidité pour les 2 villages en fonction du temps.

Le niveau d'infestation initial à K. Zéno était identique et indépendant du sexe dans les 2 tranches d'âge ($p=0,2$ pour les moins de 15 ans, $p=0,9$ pour les plus de 15 ans). L'intensité d'infestation initiale était cependant nettement plus élevée chez les moins de 15 ans. Tous les indicateurs avaient régressé 10 mois après le traitement de masse, de manière plus importante chez les plus de 15 ans. En 1997, la prévalence d'infestation n'avait globalement pas atteint le niveau initial ($p=0,0001$), mais la prévalence des sujets fortement infestés était identique à celle de 1994 ($p=0,3$) et l'intensité d'infestation était légèrement supérieure dans les 2 tranches d'âge. Les prévalences de l'hématurie macroscopique et microscopique en 1997 étaient inférieures à la prévalence initiale.

A Téguey, les sujets âgés de moins de 15 ans étaient nettement moins infestés que les plus de 15 ans lors du bilan initial de 1994 ($p=0,0001$). Il n'y avait pas de différence du niveau d'infestation selon le sexe ($p=0,08$). Trois ans après le traitement initial, la prévalence de tous les indicateurs indirects était largement inférieure à la prévalence initiale.

Indicateurs échographiques de morbidité

Le **tableau 2** présente l'évolution de la prévalence des lésions observées par échographie et de l'index de sévérité échographique pour les 2 villages.

Koutoukalé-Zéno

Le niveau de morbidité était identique quel que soit l'âge à K. Zéno lors de l'enquête initiale ($p=0,05$ pour au moins une lésion et $p=0,4$ pour les dilatations urétéro-rénales, $p=0,5$ pour l'ISU).

La prévalence des sujets présentant au moins une lésion avait fortement diminué après le traitement initial, avant de remonter en 1997. Elle n'était pas significativement différente de 1994 chez les moins de 15 ans à ce moment là ($p=0,8$), contrairement à ce qui était observé chez les plus de 15 ans ($p=0,0001$). La prévalence des dilatations urétéro-rénales avait globalement diminué de 77% en 1995 (67% chez les moins de 15 ans, 86% chez les plus de 15 ans), restant stable jusqu'en 1997.

L'évolution de l'index de sévérité était identique. Chez les moins de 15 ans en particulier, malgré une prévalence identique des lésions globales entre 1994 et 1997, l'ISU moyen montre que la gravité de celles-ci a fortement diminué, restant stable entre 1995 et 1997 ($p=0,5$). A l'évaluation initiale, 6,4% des sujets examinés présentaient une atteinte légère, 25,4% une atteinte sévère et 14,2% une atteinte très sévère de l'appareil urinaire. En 1997, 29,4% avaient une atteinte légère, 33,8% une atteinte modérée et 1,4% une atteinte très sévère.

Téguey

Le niveau de morbidité était plus élevé chez les sujets de moins de 15 ans à Téguey lors de l'enquête initiale que chez les plus de 15 ans ($p=0,001$ pour au moins une lésion et $p=0,004$ pour les dilatations urétéro-rénales, $p=0,01$ pour l'ISU).

Entre 1994 et 1997, la prévalence globale des lésions et des dilatations urétéro-rénales a significativement diminué chez les moins de 15 ans ($p=0,004$ et $p=0,0003$ respectivement), mais pas chez les plus de 15 ans ($p=0,008$ et $p=0,6$ respectivement).

Chez les sujets présentant au moins une lésion, l'ISU a régressé globalement ($p=0,0008$) et dans les 2 tranches d'âge. La proportion globale des sujets présentant une atteinte légère était passée de 15,7% en 1994 à 29,5% en 1997, celle des atteintes sévères de 9,9% à 1,8% et celle des atteintes très sévères de 7,2% à 1,4% sur la même période.

DISCUSSION

A notre connaissance, très peu d'études ont été réalisées sur la morbidité et la lutte contre la bilharziose à *S. haematobium* dans le système des mares temporaires bien que la morbidité y soit également élevée [6, 7, 8]. Etard et Borel [6], en Mauritanie ont montré que les villages de mares étaient parfois même plus infestés que les villages de plaine alluviale.

En plus du suivi de l'évolution des indicateurs indirects de morbidité, notre étude grâce à l'utilisation de l'échographie nous a permis de visualiser et de suivre l'évolution des lésions avant et après traitement au PZQ.

Les prévalences d'infestation initiales étaient globalement très élevées dans les 2 villages. La distribution selon l'âge de la prévalence d'infestation à l'évaluation initiale était variable selon le type de système épidémiologique. En effet, au niveau des périmètres irrigués, la prévalence était identique entre adultes et enfants tandis qu'au niveau du village de mare, les enfants étaient plus infestés que les adultes. Cela confirme les observations que nous avons faites au Niger sur la distribution de la morbidité selon système épidémiologique [8]. Cette variabilité pourrait s'expliquer par les contacts limités des adultes avec l'eau du fait de l'absence d'activité agricole autour de la mare de Téguey, mais aussi par la durée de mise en eau de la mare. Les enfants quel que soit le système considéré, par leur baignades, sont plus en contact avec l'eau, et ont un niveau de morbidité comparable.

Les différents indicateurs de morbidité ont globalement diminué dans les deux villages et sont à un niveau inférieur à celui qui prévalait avant l'intervention.

Cette réduction de la prévalence des indicateurs indirects a été également observée dans les études antérieures au Congo, en Tanzanie et au Kenya [2, 9, 10]. La diminution de tous les indicateurs est plus marquée à Téguey, village de mare où la transmission est intermittente qu'à Koutoukalé où la transmission est permanente.

Même quand la prévalence d'infestation remonte après traitement, la prévalence de l'hématurie macroscopique et microscopique, demeure toujours à un niveau bas. Cela corrobore les observations de Savioli et Mott en Tanzanie [9] et King *et al* au Kenya [10].

Nos résultats confirment la fréquence élevée des lésions bilharziennes au niveau des périmètres irrigués de la vallée du fleuve Niger déjà décrit par Laurent *et al* [4] qui ont trouvé 36% d'hydronéphroses dans la même région.

A l'évaluation initiale, la prévalence des hydronéphroses était plus importante chez les sujets de moins de 15 ans que chez les sujets plus âgés

Du point de vue de l'évolution des lésions, la régression a été plus importante au niveau de Téguey sans doute à cause du caractère intermittent de la transmission et de la stabilité sur la période des contacts de la population avec l'eau.

Les hydronéphroses, lésions graves de la bilharziose continuent à régresser trois ans après le traitement unique au PZQ.

A Koutoukalé, la situation est moins satisfaisante à cause de la situation épidémiologique particulière du village caractérisée par une multitude de sites de transmission. En effet, outre les canaux d'irrigation et les rizières, existe une mare temporaire située à proximité immédiate du village où se déroulent la majorité des activités des populations avant son assèchement.

La réinfestation entraîne assez rapidement l'apparition de lésions vésicales, mais les lésions hautes mettent du temps à réapparaître.

Malgré une réapparition des lésions après traitement, il faut noter que l'index de sévérité ultrasonographique s'est maintenu à un bas niveau. Ceci qui montre tout l'intérêt de l'utilisation de cet index dans les programmes de lutte. Il est en effet le reflet fidèle de l'évolution des lésions. Il indique une réduction globale du nombre de lésions élémentaires et de leur gravité. Il permet de mieux suivre l'efficacité des mesures de lutte au niveau communautaire.

CONCLUSION

Trois ans après l'unique traitement de masse, le niveau de morbidité n'a pas atteint le niveau initial. L'efficacité du traitement a été meilleure à Téguey, village de mare temporaire, où la transmission est intermittente.

L'effet bénéfique du traitement se poursuit malgré la remontée des prévalences, avec une réduction continue des lésions graves d'hydronéphrose 3 ans après le traitement. Notre objectif n'étant pas d'évaluer le traitement au niveau individuel mais plutôt au niveau communautaire, au vu de ces résultats, nous pouvons suggérer :

- un traitement annuel des populations des zones de périmètre irrigué,
- un traitement tous les 2 ans pour les populations des zones d'endémie situées à proximité des mares temporaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Organisation Mondiale de la Santé.** Lutte contre la schistosomose. Rapport d'un comité d'expert de l'OMS, Genève, *série des rapports techniques*, 1993, N°830.
2. **Doehring E, Ehrich JHH, Bremer HJ.** Reversibility of urinary tract abnormalities due to *Schistosoma haematobium* infection. *Kidney International*. 1986, 30 : 582-585.
3. **Devidas A, Lamothe F, Develoux M, Gakwaya I, Ravisse P.** Morbidité due à la bilharziose à *S. haematobium*. Relation entre les lésions vésicales observées à l'échographie et les désordres cystoscopiques et anatomo-pathologiques. *Acta. Trop.* 1988, 45 : 277-287.
4. **Laurent C, Lamothe F, Develoux M, Sellin B, Mouchet F.** Ultrasonographical assessment of urinary tract lesions due to *Schistosoma haematobium* in Niger after four consecutive years of treatment with praziquantel. *Trop. Med. Parasitol.* 1990, 41 : 139-142.
5. **World Health Organization.** Meeting on ultrasonography in schistosomiasis. Proposal for a practical guide to the standardized use of ultrasound in the assesment of pathological changes. 1991, Document OMS, *TDR/SCH/ULTRASON/91.3*. 32 p.
6. **Etard JF, Borel E.** Epidemiological survey of urinary schistosomiasis in southeastern Mauritania. *Trop. Med. Parasit.* 1987, 38 : 27-30
7. **Vera C, Sellin E, Bremond P, Mouchet F, Sidiki A, Sellin B.** Les systèmes épidémiologiques de la bilharziose urinaire au Niger. Rapport CERMES N°4, 1992.
8. **Garba A, Campagne G, Barkire H, Tassie JM, Vera C, Bremond P, Sellin B.** Variations échographiques de la morbidité due à *S. haematobium* au Niger. 4^{ème} congrès de la Société Ouest Africaine de Parasitologie, Ouagadougou (Burkina Faso) du 5 au 9 Décembre 1994.
9. **Savioli L, Mott KE.** Urinary schistosomiasis on Pemba Island : Low cost diagnosis for control in a primary health care setting. *Parasitology Today*. 1989, 5 : 333-337.
10. **King CH, Muchiri E, Ouma J.H and Koech D.** Chemotherapy-based control of schistosomiasis haematobia IV. Impact of repeated annual chemotherapy on prevalence and intensity of *Schistosoma haematobium* infection in an endemic area of Kenya. *Am. J. Trop. Med Hyg.* 1991, 45 : 498-508.

Tableau 1. Evolution de la prévalence des indicateurs indirects de morbidité dans 2 villages endémiques pour *S. haematobium* après traitement de masse en 1994 (après évaluation initiale).

Village		Prévalences (%)				
		K. Zéno			Teguey	
		1994	1995	1997	1994	1997
n ≤ 15 ans		112	93	113	105	109
n > 15 ans		120	108	91	117	104
n total		232	201	204	222	213
Infectés	≤ 15 ans	75,0	53,7	60,7	88,5	38,3
	> 15 ans	73,3	27,7	51,1	44,4	22,3
	Total	74,1	39,8	56,4	65,3	30,4
Fortement infestés*	≤ 15 ans	15,3	9,6	17,8	17,3	6,5
	> 15 ans	5,0	3,7	6,6	1,72	0
	Total	9,9	6,4	12,8	9,09	3,3
Moyenne géométrique**	≤ 15 ans	15,4	11,5	17,9	21,4	11,1
	> 15 ans	7	10,0	10,7	10,9	3,9
	Total	10,3	10,9	14,6	16,8	7,6
Urines non translucides	≤ 15 ans	59,8	53,7	68,7	91,4	53,2
	> 15 ans	42,5	31,4	53,3	82,0	37,8
	Total	50,8	41,7	61,8	86,4	45,7
Hématurie macroscopique	≤ 15 ans	17,8	1,0	10,7	16,1	2,8
	> 15 ans	10,8	2,7	2,2	1,7	1,9
	Total	14,2	1,9	6,9	8,5	2,3
Hématurie microscopique 2+	≤ 15 ans	68,7	51,6	34,8	86,6	28,9
	> 15 ans	82,5	33,3	20,0	39,3	10,6
	Total	75,8	41,7	28,2	61,7	20

*oviurie ≥ 50 oeufs/10 ml of urine

**oviurie géométrique moyenne pour 10 ml d'urine

Tableau 2. Evolution de la prévalence des indicateurs échographiques de morbidité et de l'index ultrasonographique de sévérité (ISU) dans 2 villages endémiques pour *S. haematobium* après traitement de masse en 1994.

		Prévalences (%)				
		K. Zéno			Teguey	
		1994	1995	1997	1994	1997
Au moins une lésion	≤ 15 ans	78,5	61,2	77,8	84,7	73,3
	> 15 ans	91,6	47,2	51,6	52,1	40,3
	Total	85,3	53,7	66,1	67,5	57,2
Dilatation uretéro-rénale	≤ 15 ans	23,2	7,5	4,4	20,9	4,5
	> 15 ans	19,1	2,7	3,3	5,1	3,8
	Total	21,1	4,9	3,9	12,6	4,2
Atteinte légère (ISU = 1)	≤ 15 ans	5,3	30,1	29,2	14,2	32,1
	> 15 ans	7,5	18,5	29,6	17,0	26,9
	Total	6,4	24,1	29,4	15,7	29,5
Atteinte modérée (ISU = 2-4)	≤ 15 ans	33,9	23,6	45,1	42,8	36,7
	> 15 ans	44,1	27,7	19,7	27,3	11,5
	Total	39,2	25,6	33,8	34,6	24,4
Atteinte sévère (ISU = 5-9)	≤ 15 ans	21,4	5,3	0,8	16,1	2,7
	> 15 ans	29,1	0,9	2,2	4,2	0,9
	Total	25,4	2,9	1,4	9,9	1,8
Atteinte très sévère (ISU ≥ 10)	≤ 15 ans	17,8	2,15	2,6	11,4	1,8
	> 15 ans	10,8	0,0	0,0	3,4	0,9
	Total	14,2	1,0	1,4	7,2	1,4
ISU moyen*	≤ 15 ans	6,6	2,3	2,2	4,7	2,1
	> 15 ans	5,4	1,9	1,7	3	1,9
	Total	6	2,1	2,1	4	2

* Sujets présentant au moins une lésion du tractus urinaire