

RÉSUMÉ

Au cours du vingtième siècle, des cas isolés d'infections humaines par le nématode *Oesophagostomum bifurcum*, provenant du monde entier, ont été rapportés dans la littérature médicale. Par conséquent, l'oesophagostomiase a toujours été considérée comme une zoonose rare. Cependant, au nord du Togo et du Ghana l'oesophagostomiase humaine est endémique. La majorité des infections est asymptomatique mais certains *O. bifurcum* juvéniles peuvent pénétrer la paroi intestinale, entraînant la formation de nodules granulomateuses. Parfois une masse douloureuse est visible sur l'abdomen du patient. Au nord du Togo la maladie est connue sous le nom de « Tumeur de Dapaong ». D'après des études chez différents animaux domestiques, le cycle de développement d'*Oesophagostomum* est probablement direct. Selon toute apparence la transmission se fait par voie orale.

Des cartes détaillées de la distribution géographique des infections par *O. bifurcum* et ankylostome (*Necator americanus*) au nord du Togo sont présentées dans le chapitre 2. Trente pour-cent (représentant 100 000 individus) de la population est infecté par *O. bifurcum*, et plus de 70% (repré-

sentant 230 000 individus) par l'ankylostome. Des villages à haute prévalence d'infection par *O. bifurcum* semblent concentrés dans certaines régions. Tous les villages examinés sont contaminés par l'ankylostome. Les femmes sont plus fréquemment infectées par *O. bifurcum* que les hommes, par contre l'ankylostomiase prédomine chez les hommes. La prévalence et l'intensité d'infection par chacun des deux parasites dépendent de l'âge de l'hôte.

Une culture des selles (coproculture) est indispensable pour le diagnostic différentiel des infections par *O. bifurcum* ou *N. americanus*, car seules les larves infectieuses, et non pas les œufs, peuvent être différenciées morphologiquement. La sensibilité de la méthode est supérieure à 90% pour une double coproculture, mais le nombre de larves trouvées dans la culture des selles varie considérablement de jour en jour pour un même patient. De même plusieurs échantillons pris sur un même prélèvement de selles révèlent différentes quantités de larves par échantillon. Ainsi, l'examen de plusieurs échantillons d'un même prélèvement de selles est recommandé pour une détermination précise de l'intensité d'infection. Le prélèvement de selles sur différents

jours n'améliore pas la sensibilité de la méthode de coproculture (Chapitre 3). Outre la variation en quantité de larves trouvées, la coproculture a des défaillances supplémentaires : seules des selles fraîches sont utilisables, et la méthode est assez laborieuse. De plus, la pathologie liée aux infections par *O. bifurcum* n'est pas due au nématode adulte vivant dans la lumière intestinale, mais aux larves migrantes et fortement immunogènes, enkystées dans la paroi intestinale. Le Chapitre 4 décrit l'évaluation de l'utilisation d'une méthode de diagnostic alternative, basée sur la détection d'anticorps spécifiques au parasite dans le sérum des patients. Des anticorps IgG₄ contre *O. bifurcum* sont mesurés dans le sérum de patient du nord du Togo, et du centre du Togo (où *O. bifurcum* n'est pas endémique). Un pré-traitement des sérums avec des billes recouvertes d'antigènes *N. americanus* démontre une réactivité en croix entre les anticorps IgG₄ spécifiques pour *N. americanus* et l'antigène *O. bifurcum* chez certains patients. La détection d'anticorps IgE contre *O. bifurcum* et *N. americanus* est plus spécifique, mais la sensibilité n'est pas suffisante pour dépister toutes les infections, et par conséquent la méthode reste à perfectionner.

Le chapitre 5 décrit l'application de la PCR pour amplifier l'ADN spécifique d'*O. bifurcum* et *N. americanus* présente dans les selles, comme une nouvelle méthode pour le diagnostic différentiel des deux parasites. La PCR ne donne pas d'amplification non-spécifique pour une variété d'échantillons d'ADN utilisé comme témoins négatifs. La PCR-*O. bifurcum* amplifie un produit unique d'*O. bifurcum* de ≈ 220 bp dans 57/61 échantillons de selles contenant des larves *O. bifurcum* après culture. La PCR-*N. americanus* amplifie un produit unique pour *N. americanus* de ≈ 250 bp dans 137/145 échantillons de selles contenant des larves *N. americanus*. La PCR détecte 26 cas supplémentaires d'infections par *O. bifurcum* dans 72 échantillons de selles négatives, et 46 cas supplémentaires d'infection par *N. americanus* dans 79 échantillons de selles négatives après coproculture. Les 91 échantillons de selles prélevés chez des individus dans la région centrale du Togo, ne contenaient pas d'ADN d'*O. bifurcum*. Par conséquent, la PCR peut servir pour déterminer la présence ou l'absence d'infections par *O. bifurcum* ou *N. americanus* dans une population.

Afin de comprendre le mécanisme de transmission, le changement saisonnier du nombre de larves, dépistées dans les échantillons de selles, a soigneusement été surveillé chez des groupes de personnes traitées avant et après la saison des pluies, comme décrit dans le chapitre 6. L'Albendazole permet de traiter une grande proportion des infections par *O. bifurcum*, mais seulement une proportion modeste des infections par l'ankylostome. Le traitement de groupe de populations à différentes saisons de l'année a révélé que la réinfection est limitée à la saison des pluies, et que le nombre de larves excrétées par chaque patient varie d'une saison des pluies à l'autre. A la suite d'un traitement après les pluies, le nombre de larves par patient reste limité jusqu'aux pluies suivantes. Un tel schéma de transmission par *O. bifurcum* doit être pris en considération lors du développement de plans de traitement à appliquer.

Les larves d'*Oesophagostomum* cultivées à partir de selles humaines peuvent être desséchées pendant une période prolongée (chapitre 7). De plus, 93% des larves *O. bifurcum* congelées pendant 24 heures à -15°C redeviennent mobiles à température ambiante. Des larves desséchées rehydratent dans une

solution artificielle ressemblant aux sucs gastriques humains, indiquant la possibilité de transmission par la poussière. Une telle résistance des larves contribue certainement à l'intense transmission du parasite au nord du Togo et du Ghana.

L'étude décrite dans le Chapitre 8 examine, chez des personnes infectées par *O. bifurcum* et/ou *N. americanus*, la réactivité cellulaire spécifique pour chaque parasite, et les productions de cytokines Th1 ou Th2. Les réponses cellulaires des lymphocytes T ne sont pas strictement du type 1 ou du type 2. Une hypo-réponse cellulaire contre les antigènes de chacun des parasites est observée chez les patients infectés par *O. bifurcum* et *N. americanus* simultanément, néanmoins, une production de TNF- α et IFN- γ est également mesurée. Les cytokines de type 2 (IL-5 et IL-10) sont produits en quantité comparable par les PBMC des deux groupes de patients.

Au nord du Togo les infections par *O. bifurcum* et *N. americanus* sont des maladies parasitaires importantes. La recherche décrite dans cette thèse présente l'existence de bonne méthode de diagnostique, i.e. coproculture, ELISA et PCR

spécifique au parasite. En outre, des études longitudinales ont montré que la transmission d'*O. bifurcum* et *N. americanus* peut être réduite lorsque le traitement est donné en début de la saison sèche.