

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie

et d'Odonto-Stomatologie



Année Universitaire 2006-2007  
Thèse N° / \_\_\_ / M

**ETUDE PILOTE DE L'EFFICACITE DE LA  
DOXYCYCLINE SUR *WOLBACHIA* DANS LE  
TRAITEMENT DE LA FILARIOSE LYMPHATIQUE  
AU NIVEAU DE L'AIRE DE SANTE DE SABOUGOU,  
PREFECTURE DE KOLOKANI**

**THESE**

Présentée et soutenue par Housséini Dolo le \_\_\_ / \_\_\_ / 2007  
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie  
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

**Jury:**

Président du jury : Professeur Amagana Dolo  
Membres du jury : Docteur Seydou Doumbia  
Docteur Mamadou B. Coulibaly

Directeur de thèse : Professeur Seckou Fatamady Traore  
Co directeur de thèse : Docteur Benoit Dembele

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2006 - 2007**

**ADMINISTRATION**

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA - PROFESSEUR  
1<sup>er</sup> ASSESSEUR : DRISSA DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES  
2<sup>ème</sup> ASSESSEUR : SEKOU SIDIBE - MAITRE DE CONFERENCES  
SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - PROFESSEUR  
AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL - CONTROLEUR DES FINANCES

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique, <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**

**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, <b>Chef de D.E.R.</b>
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation

**2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie - Réanimation

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA  
Mr Samba Karim TIMBO  
Mme TOGOLA Fanta KONIPO  
Mr Zimogo Zié SANOGO  
Mme Diénéba DOUMBIA  
Mr Zanafon OUATTARA  
Mr Adama SANGARE  
Mr Sanoussi BAMANI  
Mr Doulaye SACKO  
Mr Ibrahim ALWATA  
Mr Lamine TRAORE  
Mr Mady MACALOU  
Mr Aly TEMBELY  
Mr Niani MOUNKORO  
Mr Tiemoko D. COULIBALY  
Mr Souleymane TOGORA  
Mr Mohamed KEITA  
Mr Bouraïma MAIGA

Gynéco-Obstétrique  
ORL  
ORL  
Chirurgie Générale  
Anesthésie/Réanimation  
Urologie  
Orthopédie - Traumatologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Orthopédie - Traumatologie  
Ophtalmologie  
Orthopédie/Traumatologie  
Urologie  
Gynécologie/Obstétrique  
Odontologie  
Odontologie  
ORL  
Gynéco/Obstétrique

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO  
Mr Amadou DIALLO  
Mr Moussa HARAMA  
Mr Ogobara DOUMBO  
Mr Yénimégué Albert DEMBELE  
Mr Anatole TOUNKARA  
Mr Bakary M. CISSE  
Mr Abdourahmane S. MAIGA  
Mr Adama DIARRA  
Mr Massa SANOGO  
Mr Mamadou KONE

Chimie Générale & Minérale  
Biologie  
Chimie Organique  
Parasitologie – Mycologie  
Chimie Organique  
Immunologie **Chef de D.E.R.**  
Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Physiologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE  
Mr. Flabou BOUGOUDOGO  
Mr Amagana DOLO  
Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sékou F.M. TRAORE  
Mr Abdoulaye DABO  
Mr Ibrahim I. MAIGA

Histoembryologie  
Bactériologie-Virologie  
Parasitologie  
Biologie  
Entomologie médicale  
Malacologie, Biologie Animale  
Bactériologie – Virologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA  
Mr Mounirou BABY  
Mr Mahamadou A. THERA  
Mr Moussa Issa DIARRA  
Mr Kaourou DOUCOURE  
Mr Bouréma KOURIBA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Cheik Bougadari TRAORE

Chimie Organique  
Hématologie  
Parasitologie  
Biophysique  
Biologie  
Immunologie  
Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Pathologie

#### 4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOGO  
Mr Guimogo DOLO  
Mr Abdoulaye TOURE  
Mr Djibril SANGARE  
Mr Mouctar DIALLO  
Mr Boubacar TRAORE  
Mr Bokary Y. SACKO  
Mr Mamadou BA  
Mr Moussa FANE

Entomologie Moléculaire Médicale  
Entomologie Moléculaire Médicale  
Entomologie Moléculaire Médicale  
Entomologie Moléculaire Médicale  
Biologie Parasitologie  
Parasitologie Mycologie  
Biochimie  
Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale  
Parasitologie Entomologie

### D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

#### 1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE  
Mr Mahamane MAIGA  
Mr Baba KOUMARE  
Mr Moussa TRAORE  
Mr Issa TRAORE  
Mr Hamar A. TRAORE  
Mr Dapa Aly DIALLO  
Mr Moussa Y. MAIGA  
Mr Somita KEITA

Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie, **Chef de DER**  
Neurologie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Hématologie  
Gastro-entérologie – Hépatologie  
Dermato-Léprologie

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA  
Mr Boubakar DIALLO  
Mr Abdel Kader TRAORE  
Mr Siaka SIDIBE  
Mr Mamadou DEMBELE  
Mr Mamady KANE  
Mr Saharé FONGORO  
Mr Bakoroba COULIBALY  
Mr Bou DIAKITE  
Mr Bougouzié SANOGO  
Mr Toumani SIDIBE  
Mme SIDIBE Assa TRAORE

Pneumo-Phtisiologie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Endocrinologie

#### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA  
Mr Adama D. KEITA  
Mme Habibatou DIAWARA  
Mr Daouda K. MINTA  
Mr Kassoum SANOGO  
Mr Seydou DIAKITE  
Mr Arouna TOGORA  
Mme DIARRA Assétou SOUCKO  
Mr Boubacar TOGO  
Mr Mahamadou TOURE  
Mr Idrissa A. CISSE  
Mr Mamadou B. DIARRA  
Mr Anselme KONATE  
Mr Moussa T. DIARRA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Souleymane COULIBALY  
Mr Sounkalo DAO  
Mr Cheick Oumar GUIINTO

Pédiatrie  
Radiologie  
Dermatologie  
Maladies Infectieuses  
Cardiologie  
Cardiologie  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Médecine Interne  
Pédiatrie  
Radiologie  
Dermatologie  
Cardiologie  
Hépatogastro-Entérologie  
Hépatogastro-Entérologie  
Pneumologie  
Psychologie  
Maladies Infectieuses  
Neurologie

## D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE  
Mr Gaoussou KANOUTE

Toxicologie  
Chimie analytique, **Chef de D.E.R.**

### 2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Ousmane DOUMBIA  
Mr Drissa DIALLO  
Mr Boukassoum HAIDARA  
Mr Elimane MARIKO  
Mr Alou KEITA  
Mr Benoît Yaranga KOUMARE

Pharmacie Chimique  
Matières Médicales  
Législation  
Pharmacologie  
Galénique  
Chimie Analytique

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Rokia SANOGO  
Mr Ababacar I. MAIGA  
Mr Yaya KANE

Pharmacognosie  
Toxicologie  
Galénique

### 4. ASSISTANTS

Mr Saïbou MAIGA  
Mr Ousmane KOITA

Législation  
Parasitologie Moléculaire

## D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

### 1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique

### 2. MAITRE DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAIGA

Santé Publique

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE  
Mr Adama DIAWARA  
Mr Hamadoun SANGHO  
Mr Massambou SACKO  
Mr Alassane A. DICKO  
Mr Mamadou Souncale TRAORE

Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique

### 4. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP  
Mr Seydou DOUMBIA  
Mr Oumar THIERO  
Mr Seydou DIARRA

Anthropologie Médicale  
Epidémiologie  
Biostatistique  
Anthropologie Médicale

## CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique

## ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Mounirou CISS	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie
Pr. Lamine GAYE	Physiologie

## **Dédicaces**

**Je rends grâce à Dieu de m'avoir donné la santé et le courage nécessaire pour la réalisation de ce travail.**

**Je dédie ce travail :**

➤ **A mon père Amassome.**

**Pour toi cher père à la maison et pour vous cher instituteur à l'école, je dis grand merci pour tout l'effort consenti pour mon éducation sociale et ma réussite à l'école.**

**Je ne doute point de tout le vœux que tu accordes à notre succès et notre réussite scolaire et sociale.**

**Tu m'as appris très tôt que le travail bien fait est une valeur cardinale mais aussi tout ce que représente la dignité, l'honnêteté pour l'homme.**

**Je prie que Dieu t'accorde longue vie pour nous assister aussi longtemps que possible et qu'Il bénisse ta progéniture.**

➤ **A ma mère Yatanou Dolo, tu es pour moi la mère, la bonne mère que j'ai aimée et aimerais toujours. Chère maman tu as été la femme soumise et la mère soucieuse de l'avenir de ses enfants. Maman enseignante à domicile quant il s'agissait de rehausser le niveau de ses enfants.**

**Que le tout puissant te prête longue vie pour nous assister.**

**Chère mère tes conseils comme à savoir "la patience est un chemin d'or", "l'union fait la force" resterons gravés en nous.**

➤ **A mes oncles paternels : Moila Dolo, Amborko Dolo, Feu Megnou**

**Dolo, Doulaye Dolo et leurs familles, vos conseils et soutiens ne m'ont jamais fait défaut. Recevez toute ma reconnaissance et mes salutations. Que Dieu bénisse vous et vos familles.**

➤ **A mes oncles et tantes maternels leurs familles, Menagalou Dolo, Moila Dolo, Dounerou Dolo, Balmo Dolo, Ganam Dolo, merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté. Que Dieu vous bénisse vous et les siens.**

➤ **A mes tontons et tuteurs : Ogomono Dolo, Guidiere Dolo, Hamidou Dolo, Guenin Dolo, Kabaou Dolo, Apam Dolo, Amougnon Dolo, feu Ebelou Dolo et leurs familles vos soutiens, conseils m'ont beaucoup aidé. Que Dieu soit votre guide**

➤ **A mes grands frères et cousins : Koroloum Dolo, Feu Abdoul Karim Dolo, Amatigue Dolo, Adie Dolo, Anignou Dolo, Menenkouno Dolo, Adiam Dolo, Feu Wasserou Dolo, Salif Dolo, Amougnon Dolo, Amaguime Dolo, Ogobara Dolo, Youssouf Dolo, Adama Dolo Tonion Dolo, Ambo Dolo, Malick Dolo, Abdou Dolo, Daouda Dolo, Souleymane Dolo, Gadioula Dolo, Dramane Dolo, Samba Dolo, Seydou Dolo ; merci pour tout le soutien et que le tout puissant soit votre guide éternel.**

➤ **A mes petits frères et cousins : Ibrahima Dolo, Moctar Dolo, Elie Dolo, Amadigue Dolo, Arouna Dolo, Boureima Dolo, merci pour votre soutien et bon courage dans les études et dans votre carrière.**



➤ **A mes sœurs et cousines ; Ramata Dolo, Aminata Dolo, Niélé Dolo, Legueselem Dolo, Gamouso Dolo, Yana Dolo, Yadorko Dolo, Salimata Dolo, Soselem Dolo, Yari Dolo, et toutes celles qui ne verront leurs noms dans cette méditation, je leur dis merci pour tout le soutien que Dieu leurs assiste dans les études et l'éducation de leurs enfants.**

➤ **A mes neveux et nièces : Abdoul Karim Dolo junior, Fatim Dolo, ainsi que mes neveux et nièces de Sikasso, Bamako, Sangha et Kayes. Merci pour la courtoisie et les bons moments passés avec vous. Chers enfants bon courage dans les études.**

➤ **A mes "tantis" : Hawa Dolo, Yairé Dolo, Tiguem Dolo, Hadja Sidibé, Anta Kassambara merci pour m'avoir bien accueilli à Bamako. Que Dieu bénisse vos enfants.**

➤ **A mes belles sœurs : Binta Kodio, Ramata Dolo, Aminata Dolo à Sikasso, Aissata Dolo à Kayes, Kinemine Dolo, Assetou Dolo, à Bamako. Merci femmes Africaines pour votre sens du partage. Que Dieu bénisse vos enfants vers une vie meilleure.**

➤ **A la famille Minta au 7<sup>eme</sup> quartier de Bandiagara : mon amitié avec votre fils a été une source de parenté entre les deux familles Dolo et Minta. Que Dieu bénisse nos relations et qu'Il nous en donne le bonheur.**

**A l' ADD (association pour le developpement de Dini) merci pour l'esprit de soutien et de convivialité entre les membres.**

## **Remerciements**

**Aux familles de Mme Fofana Fatoumata Traoré à Djelibougou, Mme Alphagalo Rokia Ongoiba, Mme veuve Touré Coumba Coulibaly à Kayes, Mr Traoré Sinan au“Point G”, Mme Sagara Temelou Dolo à Lafiabougou, à la famille de Feu Gandory Dolo à Médina Coura merci pour votre aide et votre sympathie. Que Dieu vous bénisse.**

**A la communauté dogon du “Point G”: Guina –Dogon qui nous a offert un espace de récréation mais aussi de famille merci pour tout. Que Dieu fasse que cette association se perpétue.**

**A mes ami (es) Bassirou K. Minta, Abdias O. Dougnon, Sory Ouologuem, Kéné Mark Guindo, Ibrahim Guindo, Dominique Arama, Saidou Balam Antoine Dara, Youssouf Tolo Etienne Togo, Eloi Dara, Kounindiou Dolo, Tibou Cissé, Serge Koné, El Hadj Mamadou Cissé, Victor Dara, Seny Kanta, Aissetou N'diaye, Aissetou Diallo, Fanta Sylla, Oumou Baby, Oumar Dolo, Yatemelou Dara, Anne Kodio, Houreratou Cissé, Haby Kodio, Mariam Napo, Boureima Kelepily. Merci pour votre disponibilité et vos soutiens à toutes les circonstances. Ce travail est aussi votre effort conjugué.**

**A “l’unité de recherche et de formation sur les filarioses”, merci de m’avoir accepté parmi vous. Aussi je remercie sincèrement mes collègues internes et techniciens de l’équipe filariose, je cite Diallo Abdallah, Lamine Soumaoro, Michel Coulibaly, Salif**

**Doumbia, Batenin Sacko, Siaka Coulibaly, Siaka Konaté,  
Dramane Sanogo, Saidou Balam.**

**A la population du site d'étude ; l'occasion était toujours agréable de séjourner parmi vous en travaillant mais aussi en intégrant vos mœurs et coutumes. Merci aux personnels du centre de santé de Kolokani Massantola et du Cscm de Sabougou pour votre agréable collaboration, tous les volontaires et tous les guides.**

**A mes encadreurs et personnels du MRTC**

**Mes remerciements vont à toute l'équipe du centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) de la faculté de Médecine Pharmacie et d'Odonto Stomatologie (FMPOS) et notamment à mes maîtres :**

**- Professeur Yeya Tiemoko Touré cher professeur on dit très souvent loin des yeux loin du cœur mais avec vous et la science tel n'a pas été le cas car malgré la distance et les ans, votre savoir et votre rigueur sur le travail sont d'actualité parmi la jeune génération.**

**Recevez toute mon admiration.**

**-Docteur Richard Sakai**

**-Professeur Sékou F Traoré**

**-Professeur Ogobara Doumbo**

**-Professeur Amagana Dolo**

**-Docteur Abdoulaye Touré**

**-Docteur Guimogo Dolo**

**-Docteur Seydou Doumbia**

**-Docteur Mamadou Coulibaly**

**-Docteur Yaya Ibrahim Coulibaly**

**-Docteur Benoit Dembélé**

**-Mr Ibrahim Baber**

**Chers maîtres, mes sentiments sont pleines de positivités pour vous.**

**Chers maîtres, recevez toutes mes considérations distinguées.**

**Veillez accepter pour ce travail l'expression de ma profonde gratitude**

**A Mr Souleymane Karembé, Mr Abdallah Amadou Diallo Dr Benoit Dembélé, Dr Danaya Koné, Dr Boubakar Guindo, Dr Renion Saye**

**Vos conseils et vos suggestions ont été d'un apport inestimable à la réalisation du travail. Mes sincères remerciements.**

**A mes camarades et collègues internes du MRTC**

**Ce travail est notre réalisation commune. Je saisis l'occasion pour vous réitérer toute ma reconnaissance et mes souhaits de bonheur pour vous.**

**Aux informaticiens du laboratoire : Sidy Soumare, Mady Diarra, Amadou Diallo et Mme Soumaré Salimata Traoré. Merci pour votre disponibilité indéfectible.**

**Mes remerciements à tous mes enseignants du primaire en passant par le secondaire jusqu'à l'université,**

**A tous ceux qui de loin ou de près ont contribué à la réussite de mes études et de ce travail.**

**Toutes mes salutations aux chauffeurs du MRTC/DEAP pour leur bravoure et leur sacrifice sur les chantiers battus et aux manœuvres pour leurs efforts.**

**Je ne saurais terminé sans dire merci a nos partenaires américains du NIH pour cette étude, je pense ici à :**

**-Dr Thom NUtman**

**-Dr Amy Klion**

**-Dr Siddharta Mhathy.**

## **Hommages aux membres du jury**

### **➤ A notre maître et Président du jury**

#### **Professeur Amagana Dolo**

**Maître de conférence agrégé en Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**

**Chef de l'unité d'immunologie au MRTC.**

**Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury.**

**Nous avons beaucoup admiré vos qualités humaines, scientifique et pédagogiques. Votre discrétion, dynamique et votre disponibilité constante font de vous un maître exemplaire. Vos critiques et suggestions ne feront qu'améliorer la qualité de ce travail.**

### **➤ A notre maître et juge**

#### **Docteur Seydou Doumbia**

**PhD en épidémiologie et spécialiste en santé publique, enseignant à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**

**Chef de l'unité d'épidémiologie/G.I.S/MRTC/FMPOS.**

**Nous Avons apprécié vos qualités scientifiques et pédagogiques tout au long de cette thèse. Votre rigueur et votre amour pour le travail bien accompli ainsi que votre sens critique ont forcé notre admiration.**

➤ **A notre maître et juge**

**Dr Coulibaly Mamadou B. PharmD, PhD en biologie moléculaire.**

**Nous avons beaucoup apprécié votre simplicité, votre disponibilité et votre apport considérable pour la réalisation de ce travail.**

**Cher maître vos qualités scientifiques font de vous un maître honorable et une source d'inspiration pour la jeune génération. Soyez rassurez de notre respect et considération.**

➤ **A notre maître et directeur**

**Professeur Sékou Fantamady Traoré**

**PhD en entomologie médicale**

**Co-directeur du département d'entomologie du MRTC/FMPOS**

**Responsable de cours de biologie cellulaire à la FMPOS**

**Nous vous sommes reconnaissant d'accepter diriger ce travail**

**Nous avons admiré votre disponibilité constante, votre rigueur scientifique et vos qualités sociales.**

**Votre esprit d'organisation et surtout votre modestie ont fait de vous un maître estimé de tous.**

**Soyez assuré de notre estime et de notre respect continu.**

➤ **A notre maître et co-directeur**

**D' Dembélé Benoit**

**Médecin généraliste, coordinateur de l'unité de recherche sur la Filariose Lymphatique DEAP/MRTC. L'honneur a été pour moi d'être encadré par vous. Vos qualités scientifiques, sociales et votre amour du travail bien font de vous un maître estimé de tous. Vous êtes une fierté pour la jeune génération. Nous vous prions de recevoir l'expression de notre sincère reconnaissance.**



## Liste des abréviations

**Sl : sensu lato**

***B.timori : Brugia timori***

**F1 : filariose lymphatique**

**OMS : Organisation Mondiale de la Santé**

**TDC : Traitement de masse sous Directive Communautaire**

**DEC : Diethylcarbamazine**

***W.bancrofti : Wuchereria bancrofti***

***B.malayi: Brugia malayi***

**HD: hote définitive**

**HI: hôte intermédiaire**

**L3: larve stade 3**

***An.gambiae: Anopheles gambiae***

***An.funestus: Anopheles funestus***

**UIV: Urographie Intra Veineuse**

**UPR: Uretro Pyelographie Rétrograde**

**ELISA : Enzyme linked immunosorbent Assay**

**PCR : Polymerase Chain Reaction**

***Wb : Wuchereria bancrofti***

**GE : goutte épaisse**

**Alat : alanine transférase**

**Moy.géo : moyenne géométrique**

**°c : degré Celsius**

**UI: unité internationale**

**NIH: National Institute of Health**

**USA: United States of America**

**mf: microfilaire**

## Sommaires

Rubriques-----	pages
Introduction -----	1
Objectifs -----	3
Généralités-----	4
Clinique de la bancroftose-----	12
Diagnostic de la filariose lymphatique-----	18
Traitement-----	24
Méthodologie-----	29
Résultats -----	38
Discutions-----	47
Conclusion et Recommandations-----	52

## 1. Introduction

La filariose lymphatique est une maladie parasitaire due à *Wuchereria bancrofti* (Mali) ou filaire de Bancroft et à *Brugia malayi* ou *Brugia timori* ou filaire de Malaisie et transmise par les moustiques du genre *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* et *Mansonia* [14, 26, 27].

En fin 2001 plus d'un milliard de sujets, soit au moins 20% de la population mondiale vivait dans les zones à risque de filariose lymphatique (FL) selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) [4]. Environ 120 millions de personnes sont infectées dont 107 millions par *Wuchereria bancrofti* et 13 millions par *Brugia malayi* ou *B. timori* [19].

La distribution par région OMS est de 49% pour la région Sud-est Asiatique, suivie de 34% pour la région Afrique, 16% pour la région Pacifique Ouest et enfin 0,3% pour chacune des régions suivantes: la région Est Méditerranée et la région Amérique [21].

Le rapport de validation 2004 du Programme National d'Elimination de la filariose lymphatique au Mali, fait état d'une prévalence de 1 à 18,6% pour une prévalence globale de 7,07% à travers les cartes ICT (Immunochromatographic Card Test).

La première stratégie de l'alliance mondiale pour l'élimination de la filariose lymphatique consiste à arrêter la propagation de la maladie. Elle préconise l'administration de traitement de masse sous directive communautaire (TDC) avec l'association albendazole /ivermectine ou albendazole/ diethylcarbazine (DEC) durant plusieurs années (5 à 6 ans). L'association de la diethylcarbazine ou l'ivermectine avec l'albendazole tue les microfilaires mais son action sur l'élimination des vers adultes est incomplète. D'où la nécessité de rechercher des médicaments actifs sur les vers adultes pour traiter la filariose lymphatique [4, 5, 13,6].

C'est ainsi que la découverte de *Wolbachia* bactérie intracellulaire, appartenant à l'ordre des Rickettsiales; endosymbiote des filaires conduit

vers une nouvelle approche thérapeutique de la filariose lymphatique. Une approche basée sur l'élimination de *Wolbachia* par un traitement antibiotique qui agirait par la suite sur *Wuchereria bancrofti* [18]. *Wolbachia* est nécessaire à la vitalité, la fertilité, la virulence et au développement de *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* et *Onchocerca volvulus*. Un traitement antibiotique par la doxycycline agissant sur *Wolbachia* entraîne une réduction ou un arrêt de production des microfilaires par le ver adulte grâce à l'endosymbiotisme entre les deux [22, 21,30]. En plus l'antibiothérapie retarde ou inhibe le développement des manifestations chroniques de l'infection. Elle permet de réduire les réactions d'intolérance consécutive à la mise en oeuvre d'un traitement habituel par l'albendazole, l'ivermectine ou la diethylcarbazine avec des effets secondaires fugaces chez certains sujets malades et une contre indication dans les zones où sévit l'onchocercose pour la DEC [18,6] Les résultats de Keiser et coll. ont montré le rôle joué par l'endotoxine de *Wolbachia* dans le pouvoir pathogène de *Wuchereria bancrofti* par la libération de l'ADN de *Wolbachia* dans le sang.

En 2005 Taylor et coll. en Tanzanie ont publié des résultats sur l'effet de la doxycycline en 8 semaines de traitement avec une efficacité de 80% sur les vers adultes et une grande réduction de la microfilaremie [21,6]. Cependant 8 semaines sont assez longues pour un traitement à grande échelle d'une communauté endémique à la FL. Il est nécessaire alors de tester des schémas plus courts.

C'est ainsi que ce travail vise à étudier l'efficacité et l'innocuité de la doxycycline 200 mg/jour en schéma court de 6 semaines sur *Wuchereria bancrofti* à travers sa bactérie endosymbiote *Wolbachia* dans une zone endémique.

## **2. OBJECTIFS**

### **Objectif général**

- Etudier l'efficacité et l'innocuité de la doxycycline utilisée en schéma court de 6 semaines de traitement chez des sujets porteurs de *Wuchereria bancrofti* à travers sa bactérie endosymbiote *Wolbachia*.

### **Objectifs spécifiques**

- 1) Déterminer la clairance de la microfilaremie à *Wuchereria bancrofti* 6 mois et 12 mois après le traitement avec la doxycycline chez les sujets de différents groupes de traitement.
- 2) Déterminer le taux de réduction de la microfilaremie à *Wuchereria bancrofti* 6 mois et 12 mois après le traitement avec la doxycycline chez les sujets de différents groupes de traitement.
- 3) Etudier au 12<sup>eme</sup> mois l'apport de l'albendazole/ivermectine administrée 6 mois après le traitement à la doxycycline.
- 4) Déterminer les événements adverses liés au traitement à la doxycycline.

### **3. GENERALITES**

#### **3.1. Définition**

La filariose lymphatique est causée par des nématodes du genre *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* et *Brugia timori*. Elle est transmise par les moustiques du genre *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, et *Mansonia* [14].

#### **3.2. Rappels Epidémiologiques**

Trois filaires lymphatiques se rencontrent chez l'homme : *Wuchereria bancrofti* ou filaire de Bancroft, qui comporte une variété *pacifica* en Océanie; *Brugia malayi*, ou filaire de Malaisie; *Brugia timori* retrouvée surtout dans les Iles Célèbes et Timor. *W. bancrofti* est largement répandu dans toute la zone inter- et subtropicale du globe.

La bancroftose est bien répandue en Asie du sud-est. L'Inde représente un réservoir considérable à cause de l'association d'une forte densité humaine et d'une prévalence importante de la maladie. Elle touche aussi le Japon à l'est [24].

Dans plusieurs pays, les campagnes de lutte spécifiques ont beaucoup réduit la prévalence de cette filariose. De plus, dans les zones où les anophèles constituent les principaux vecteurs de la maladie, cette dernière a régressé à la suite des campagnes de lutte antipaludique s'appuyant sur la lutte antivectorielle. C'est le cas de la Chine, du Japon, de la Malaisie, ou de La Réunion [24]. Elle sévit par contre intensément en Indonésie et dans les îles du Pacifique Sud. Dans cette région à l'est de la ligne de Buxton, qui marque la limite orientale de répartition des anophèles, *W. bancrofti* existe sous sa forme apériodique dénommée quelquefois *variété pacifica*. La Polynésie française est aussi très touchée. En Afrique intertropicale, sa distribution est moins homogène. Les foyers d'endémie se rencontrent au sud du Sahara, de la côte occidentale à la côte orientale jusqu'au Mozambique, et dans plusieurs îles et archipels

de l'océan Indien: Madagascar, Comores, Ile Maurice, La Réunion, les Seychelles. Plus au nord, il existe un foyer restreint en Egypte [26].

En Amérique, où elle a été probablement introduite par le commerce des esclaves, l'affection est limitée aux plaines côtières intertropicales d'Amérique centrale et du sud, en particulier le long de l'Atlantique (Brésil, Guyanes) ainsi que dans les Iles Caraïbes (petites et grandes Antilles).

*Brugia malayi* est exclusivement asiatique. Il coexiste avec *W. bancrofti* dans certaines zones de l'Inde jusqu'à la ligne Wallace. *Brugia timori* n'existe que sous forme de petits foyers en Indonésie et en particulier dans les îles de Célèbes et de Timor, à l'origine de son nom [12].

Les vers parasites filiformes responsables de la filariose lymphatique sont au nombre de trois. Le ver *Wuchereria bancrofti* est à l'origine de 89 % des cas de FL. 11 % des cas de FL sont dus au ver *Brugia malayi*. 1 % des cas de FL sont attribuables au ver *Brugia timori* [14]. Ces vers s'installent dans le système lymphatique. Ils y vivent environ 4 à 6 ans et produisent des millions de microfilaires immatures circulant dans le sang.

### **3.3. Rappels parasitologiques**

#### **3.3.1 Description**

*Wuchereria bancrofti* est un nématode de la classe des Secernentea, sous-classe des *Spiruria*, ordre des *Spirurida*, superfamille des *Filarioidea*, famille des *Filariidea* [24].

En 1863 Demarquay observe pour la 1<sup>ère</sup> fois les microfilaires de *W. bancrofti* à Paris dans le liquide d'une hydrocèle. La filaire adulte a été observée pour la 1<sup>ère</sup> fois en Australie par Cobbold en 1877. Les vers adultes de *W. bancrofti* sont localisés dans les vaisseaux lymphatiques du scrotum et du cordon spermatique, réseaux abdominaux profonds,

relais ganglionnaires de drainage lymphatique des membres (membres inférieurs) [23].

Les parasites adultes, ou macrofilaires sont des vers ronds, blancs filiformes, mesurant entre 4 à 10 cm de long [14].

### **3.3.2. Biologie du parasite**

Chez l'homme, les femelles émettent des embryons ou microfilaries (environ 1000 par femelle et par ponte) qui circulent en permanence dans la lymphe et périodiquement dans le sang. La périodicité de la microfilarémie est le plus souvent nocturne. Mais cette périodicité varie selon les espèces et les variétés [14].

Chez les moustiques ; qui sont les vecteurs de la FL, seules les femelles sont hémaphages et l'horaire de leur repas de sang coïncide avec la présence des microfilaries dans le sang : en prenant le sang d'un sujet infecté, les moustiques absorbent les microfilaries qui subissent un cycle évolutif complexe chez le moustique et deviennent infectantes dans sa trompe au stade L3. Ainsi les parasites adultes, mâles et femelles vivent enroulés en peloton dans le système lymphatique de l'homme qui constitue le réservoir naturel ; pour *B. malayi* il existe un réservoir animal. Leur longévité est importante, 15 ans, voire plus. Elles mesurent 250 à 300 µm de longueur, 8 µm de diamètre et sont entourées d'une gaine. Le parasite évolue morphologiquement chez l'invertébré et se transforme en 12 à 14 jours en une forme infectante qui est transmise à un nouvel hôte lors d'un repas de sang ultérieur [20]. Les larves gagnent le système lymphatique et, après deux mues, atteignent le stade adulte. Seuls s'infectent les moustiques qui piquent lorsque les microfilaries sont dans le sang périphérique. *Culex quinquefasciatus* et diverses espèces d'anophèles, tous nocturnes, transmettent la forme nocturne de *W. Bancrofti* [14]. Les aèdes piquant de jour comme de nuit, sont les vecteurs de la forme apériodique. Les anophèles et les mansonias



transmettent *B. malayi* ; seuls les premiers seraient impliqués dans le cycle de *B. timori* [14].

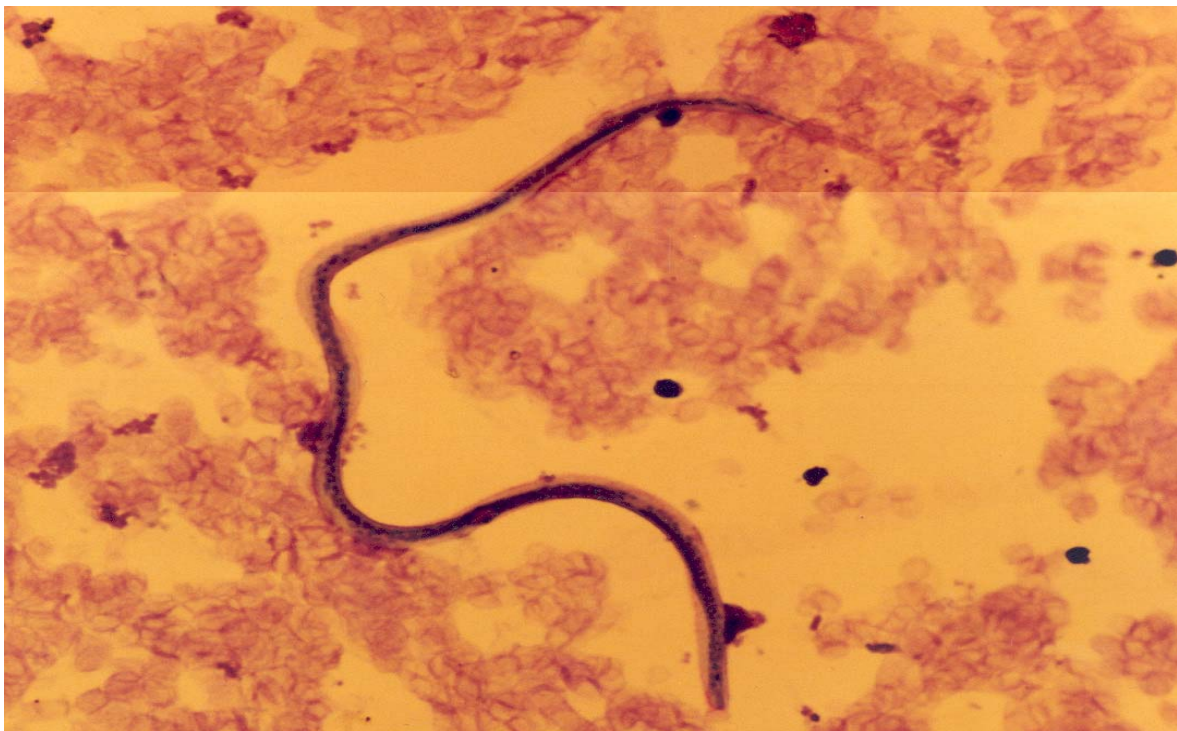
### 3.4. Identification du parasite

#### 3.4.1. Identification de *Wuchereria bancrofti*

L'identification se fait en fonction des éléments suivants :

- La **taille** qui varie de 8  $\mu\text{m}$  sur 300  $\mu\text{m}$ .
- la **présence de gaine** chez *Wuchereria bancrofti*.
- l'**espace céphalique** qui est court chez *Wuchereria bancrofti*.
- les **noyaux** qui sont petits et séparés.
- le **corps de Manson** qui est unique et visible.
- la **périodicité** nocturne.
- l'**extrémité postérieure** qui est effilée avec des noyaux subterminaux.

Figure1 : image d'une microfilaire de *Wuchereria bancrofti* sur une goutte épaisse nocturne colorée au Giemsa, au grossissement 10x100



Source : MRTC /FILARIOSE 2005.

### 3.4.2. Identification des autres microfilaires du sang

**Tableau I : Caractères différentiels des microfilaires du sang de l'homme dans les gouttes épaisses colorées au Giemsa (GOLVAN. 1957)**

	<i>Dipetalonema perstans</i>	<i>Mansonella ozzardi</i>	<i>Loa loa</i>	<i>Wuchereria bancrofti</i>	<i>Brugia malayi</i>
Longueur ( $\mu$ )	90 – 200	150 – 200	250 – 300	300 – 330	250
Largeur ( $\mu$ )	4 – 6	5	6 – 8	6 – 8	5
Gaine	sans	sans	courte	longue	longue
Coloration gaine	—	—	peu colorée	peu colorée	bien colorée en rose pourpre
Attitude	courbures régulières	courbures régulières	tortillée	courbures régulières	tortillée
Noyaux somatiques	petits, serrés	petits, serrés	gros, serrés	petits, séparés arrondis	petits, serrés
Espace céphalique	très court	très court	long	court	long
Queue	arrondie	effilée	effilée	effilée	2 renflements
Noyau de la queue	terminaux	terminaux	terminaux	subterminaux	terminaux
Corps interne	non coloré	ébauche	invisible	visible, unique	visible, 3 masses
Pore excréteur	grand	grand	grand	petit	grand
Pore anal	assez grand	grand	grand	petit	grand

### **3.5. Interaction parasite –vecteur**

Pour le parasite : les microfilaires agissent sur la longévité et la capacité de vol des moustiques. Cette hypothèse est soutenue par la taille importante et par le fait que les parasites résident dans les muscles alaires du thorax ainsi que la détérioration de l'anatomie stomacale du vecteur [28].

Pour les vecteurs : toutes les microfilaires ingérées n'évoluent pas jusqu'au stade III. Certaines microfilaires sont détruites au niveau du pharynx du moustique, d'autres, sont incapables de franchir la paroi stomacale où dégènèrent à l'état de microfilaires dans l'hémocèle de l'insecte. D'autres enfin dégènèrent au cours de leur évolution dans les muscles thoraciques. Ce qui explique que même chez certains vecteurs dits excellents, peu de filaires évoluent jusqu'au stade larvaire III qui est infectant [28].

### **3.6. Cycle biologique de *Wuchereria bancrofti***

Chez l'hôte définitif (HD) qui est l'homme; les adultes vivent dans le système lymphatique en amont des ganglions, les femelles produisent les microfilaires qui gagnent le système vasculaire. Les microfilaires sont présentes dans les capillaires périphériques la nuit pour *W. bancrofti*, ce qui témoigne de sa périodicité nocturne.

Chez l'hôte intermédiaire (HI) principalement *Culex*, mais aussi *Aedes*, *Anopheles* et *Mansonia* lors du repas sanguin, prélèvent des microfilaires. Elles subissent des transformations en passant par le stade I, II. Dans les muscles thoraciques la transformation conduit à une larve de stade L3 (1 mm) migration vers le labium (gaine de la trompe) au cours d'un nouveau repas sanguin sur un nouvel HD au cours duquel le moustique replie son labium pour piquer ; il y a un dépôt des larves L3 sur la peau du sujet, pénétration active transcutanée des larves infectieuses L3, par la blessure causée par la piqûre, migration vers les canaux lymphatiques, se fait des mues, les premières pontes interviennent au

bout d'un an, longévité des adultes 15 à 20 ans, durée des pontes: 10 ans, longévité des microfaires dans le sang: 1 à 2 mois; durée de l'évolution chez l'HI: 2 à 6 semaines en fonction de la température (> 25 °C) et de l'humidité (>70%) [28].

Pour la schématisation la figure ci après montre le stade infectieux chez l'homme et le moustique et les flèches montrant l'évolution biologique du parasite.

Figure2 : cycle biologique de *Wuchereria bancrofti*

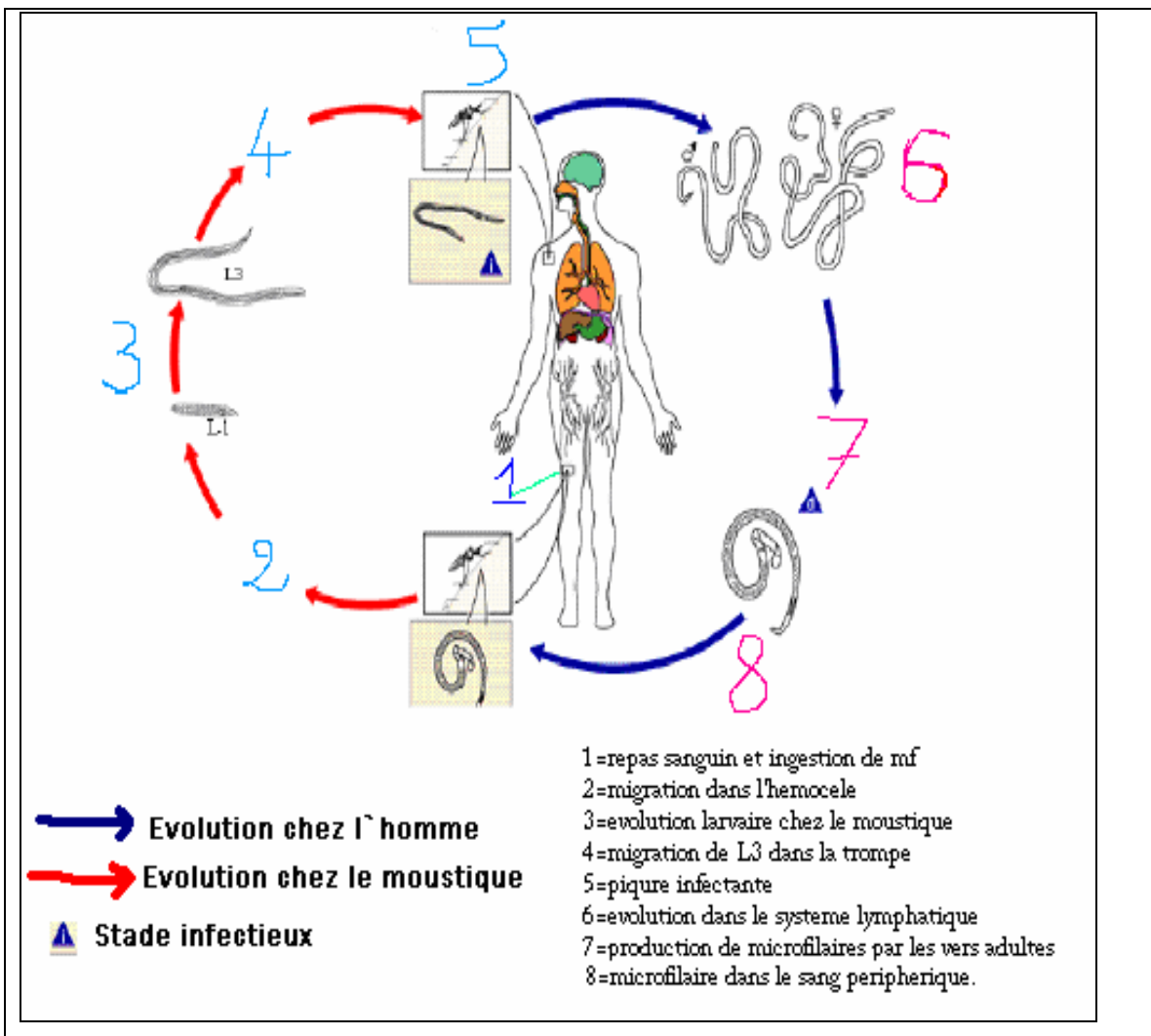


Image modifiée du CDC (Center for Diseases Control) sur leur site internet; source <<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>> accédé le 10 décembre 2005.

### **3.7. Etudes des vecteurs de la filariose lymphatique**

#### **3.7.1. Rappels épidémiologiques sur les vecteurs**

Les vecteurs sont du genre, *Anopheles*, *Culex*, *Aedes* et *Mansonia*. Ce sont des insectes diptères appartenant à la famille des moustiques (*Culicidae*). La forme périodique nocturne de *W. bancrofti*, est essentiellement transmise par les anophèles qui sont endophiles et endophages mais aussi par les *Culex* (notamment en Polynésie française), les *Aedes* et exceptionnellement par *Mansonia uniformis*. La forme sub-périodique diurne de la Polynésie et du Pacifique Oriental (*W. bancrofti var.pacifica*) ainsi que la forme sub-périodique nocturne de Thaïlande est transmise par diverses espèces d'*Aedes* [20, 14, 27].

Les formes périodiques et sub-périodiques de *Brugia malayi* sont transmises par des moustiques du genre *Mansonia*, *Anopheles* et exceptionnellement par *Aedes togoi* et *Coquillettidia ochracea* [14].

Au Mali, la transmission de *W. bancrofti* est assurée par les moustiques du genre *Anopheles* (*An. gambiae s.l* et *An. funestus*) [8,9].

#### **3.7.2. Bio-écologie d'*Anopheles gambiae* et d'*Anopheles funestus***

L'anophèle femelle se gorge de sang en général tous les 2 à 3 jours pour la maturation de ses œufs.

Les œufs sont pondus à la surface de l'eau par groupe de 100 à 150. Les lieux de ponte sont très variés allant d'une collection d'eau résiduelle à une collection plus importante comme les lacs et les rivières [25]. Les œufs éclosent en larves de stade I qui se transforment successivement en larves de stade II, III, puis en nymphe.

Cette métamorphose dépend de divers facteurs, notamment de la température de l'eau et de la quantité de nutriments [25].

### **3.8. Clinique de la bancroftose**

La lymphopathie filarienne se traduit par les manifestations cliniques aiguës précoces et chroniques tardives.

**3.8.1. Signes cliniques précoces :** ils peuvent survenir moins de 3 mois après le début du séjour en zone d'endémie.

#### **Accidents génitaux aigus**

La lymphangite du scrotum est isolée ou associée à d'autres signes comme la funiculite, l'orchite, l'hydrocèle chyleuse, l'adénite.

#### **Signes généraux**

La fièvre, l'asthénie, parfois délire accompagnent les accidents aigus. Ces signes disparaissent rapidement mais aussi récidivent fréquemment.

#### **Les lymphangites aiguës des membres**

Le début : commence 3 à 20 mois après l'infestation.

Son association se fait avec les symptômes généraux comme la fièvre.

C'est une lymphangite banale déterminant l'apparition d'un oedème inflammatoire douloureux au niveau d'un membre. La peau est chaude et luisante, il existe une adénite régionale satellite. Ces lymphangites s'individualisent par leur progression centrifuge, de la racine vers l'extrémité du membre à l'opposé des lymphangites bactériennes. Cette lymphangite est fugace, rétrocedant en quelques jours. Elle a un caractère récidivant qui est assez particulier. Il n'existe aucun signe veineux ni infectieux

#### **\*topographie :**

- l'atteinte du membre inférieur serait surtout le fait de *W. bancrofti*
- l'atteinte du membre supérieur n'est pas rare dans la variété *pacifica*
- l'atteinte de la jambe, du cou, du pied, au creux poplité, celui de *B.malayi* [14].

**Lymphangites aiguës profondes :** comme les lymphangites périphériques, les troncs profonds peuvent être atteints : le syndrome

fièvre – douleur thoracique ou abdominale chez un filarien traduit souvent une lymphangite aigue profonde.

**Adénites aiguës** : elles surviennent isolement ou succèdent aux lymphangites et siègent plus souvent aux aires inguinales qu'axillaires. Ces adénites sont parfois associées à des manifestations respiratoires [14].

### **3.8.2. Signes cliniques chroniques tardifs**

réalisent des aspects divers :

#### **L'Adenolymphocèle**

C'est une tumeur molle, indolente, non inflammatoire. Elle est partiellement réductible derrière, une peau normale au niveau des creux inguinaux ou axillaires [14].

#### **L'épanchement de la vaginale**

Il s'agit d'un épanchement tantôt citrin avec liquide inflammatoire, tantôt chyleux avec présence de microfilaires [14].

#### **Les orchi-epididymites chroniques**

L'atteinte de l'épididyme est fréquente, celle du défèrent plus rare ; la stérilité est possible en cas d'atteinte bilatérale [14].

#### **Les varices lymphatiques**

Elles sont le résultat d'une stase en amont d'un obstacle parasitaire sur les voies lymphatiques. Les varices externes siègent électivement au niveau de la racine des membres, peuvent se rompre en donnant une lymphorragie et se surinfectent. La rupture des varices internes est à l'origine d'ascite chyleuse, de chylothorax, d'entéropathies exsudatives et surtout de chylolymphurie [14].

### **La chylolympurie**

L'oblitération des lymphatiques abdominaux et de la citerne de Pecquet, provoque une stase et une distension anormales des lymphatiques périrénaux. Des fistules lympho-urinaires se créent le plus souvent au niveau des calices, plus rarement au niveau du bassinet ou même de la vessie. Le diagnostic de chylurie est évident : les urines laiteuses à l'émission ou seulement eau de riz contiennent des lymphocytes, de l'albumine, de la fibrine et des lipides (plus de 1g/24h, surtout sous formes de chylomicrons). La cystoscopie permet de repérer le côté d'une fistule haute, en visualisant les éjaculations blanchâtres au niveau d'un méat urétéral : elle révèle exceptionnellement, une fistule lympho Vésicale. L'UIV (urographie intraveineuse) est en règle normale ; l'urétropyelographie rétrograde objective bien les fistules mais elle n'est pas sans risque infectieux [14].

La lymphographie par voie pédieuse bilatérale, montre la dilatation pathologique du réseau lymphatique périrénal et souvent la fistule lympho-urinaire. Dans certains cas, les urines contiennent de nombreuses microfilaires mais il est parfois difficile de démontrer l'origine parasitaire d'une chylurie car c'est une complication tardive. L'évolution est capricieuse, récidivante. Les complications sont fréquentes: hématuries, surinfections [14].

**L'éléphantiasis** : hypertrophie sclero-fibreuse du derme et de l'hypoderme, l'éléphantiasis détermine une pachydermite qui peut siéger partout : scrotum, sein, membres supérieurs membres inférieurs. Ces accidents sont les plus spectaculaires de la filariose et leurs images ont longtemps résumé la pathologie [14, 17].



## **Manifestations cliniques extra lymphatiques**

Il s'agit :

Des filarioses occultes : cette entité regroupe les manifestations variées dont l'étiologie filarienne a été longtemps méconnue car ne s'accompagnant d'aucune microfilaremie. Les plus importantes étant :

**\*Le (PET) Poumon Eosinophile Tropical (Fridmot-möller et Barton) ou syndrome de Weingarten**, elle se caractérise par :

- une dyspnée, une toux quinteuse, une atteinte marquée de l'état général,
- les râles sibilants ou sous crépitants,
- les nodules à la radiographie pulmonaire et/ou au scanner (micro ou macro nodules)
- l' hypereosinophilie sanguine
- la microfilaremie non décelable
- la présence des microfilaires dans les poumons, le foie, la rate, les ganglions [14].

Sur le plan évolutif, l'évolution spontanée du PET est indéterminable.

Cependant du point de vue traitement le PET réagit spécifiquement à la diethylcarbazine (Notezine®) ou les arsenicaux en obtenant une guérison aisée. Les filarioses occultes se rencontrent dans toute la zone intertropicale, mais le poumon éosinophile est surtout fréquent en Inde et à Singapour.

- l'éosinophilie tropicale filarienne (Weingarten) ; cette entité est syndromique du fait quelle est difficile à rattacher à la filariose lymphatique [14].

### **Les éosinophilies filariennes sans microfilaremie (Meyers et Kouwenaar)**

Sur le plan clinique, elles se caractérisent par les signes suivants :

- Une splénomégalie
- Les adénopathies axillaires ou inguinales
- L'Infiltrat pulmonaire labile ou durable (opacités miliaires ou nodulo – infiltratives bilatérales, prédominantes au niveau des bases).

Sur le plan biologique l'hypereosinophilie sanguine est constante, élevée, durable. Les microfilaries absentes du sang périphérique sont présentes dans les ganglions, la rate ou les poumons (où l'on peut aussi déceler des vers adultes).

Les éosinophilies tropicales avec adénopathies surviennent plutôt dans les zones endémiques à *Brugia malayi*. Ces filarioses sans microfilaremie atteignent surtout les sujets neufs voyageurs venant d'arriver en zone d'endémie, habitants d'une région où les filaires lymphatiques sont d'introduction récente. En revanche, elles sont exceptionnelles chez les autochtones des zones d'endémie ancienne ; chez ces derniers, une certaine tolérance immunitaire, induite par le contact avec le parasite au cours de leur vie foetale ou néonatale, permettrait la maturation complète des filaires lymphatiques [14].

### **3.8.3. Autres filarioses**

En plus de la filariose lymphatique aux conséquences inesthétiques et fonctionnelles graves, il existe :

**La loase**, une nématodose due à *Loa loa* qui est transmise par la piqûre d'un taon le chrysops << mouche rouge >> ou encore << mouche filaire >> qui abonde dans les forêts chaudes et humides d'Afrique équatoriale et seules les femelles sont hématophages. Sur le plan clinique après une incubation supérieure à trois mois qui est muette trois symptômes classiques et trois complications lui sont attribuables.

Les symptômes classiques sont :

- Le passage du ver adulte sous la conjonctive qui se traduit par un syndrome ophtalmologique : photophobie, larmoiement, sensation de corps étranger et oedème périorbitaire.
- La reptation du ver adulte sous la peau qui se traduit par un fourmillement désagréable ou un prurit localisé. Le ver apparaît sous forme d'un cordon palpébrale, mobile qui se déplace à la vitesse d'un centimètre environ par minute.
- L'oedème de Calabar c'est un oedème allergique, fugace et migrateur.

Les complications sont d'ordre neurologique comme l'observation d'hémiplégie, de méningite, d'encéphalite. Cependant à ce niveau la rigueur est demandée devant une encéphalite déclenchée par un traitement à la diéthylcarbamazine et l'attribution à une encéphalite d'origine parasitaire à *Loa loa*. Mais aussi des complications cardiaques telles que l'endocardite pariétale fibroblastique eosinophilique de Loeffler qui est une affection moins rare en Afrique qu'en Europe réalisant un tableau d'insuffisance cardiaque globale.

Enfin les complications rénales notamment les néphropathies soutenues par le fait que le nombre important de parasites est retrouvé dans les glomérules et les capillaires du tissu interstiel. Le diagnostic est confirmé par la recherche du parasite dans le sang [14].

**L'onchocercose ou volvulose** est une filariose cutanéodermique due à *Onchocerca volvulus*. Sa gravité est due à ses complications oculaires cécitantes. La maladie est transmise par la simule <<simulant>>, un moucheron noir dont la femelle seule est hématophage.

Sur le plan clinique, cette pathologie souvent muette s'exprime par trois syndromes ; le syndrome cutané (onchodermite), le syndrome kystique (onchocercomes) et enfin le syndrome oculaire (les kératites, iritis et chorio-rétinites). Son diagnostic est posé par la mise en évidence des microfilaires par les biopsies cutanées exsangues [14].

**La dracunculose ou dracontiasse** ou encore <<ver de guinée>> est une filariose afro-asiatique, cutané-dermique due à *dracunculus medinensis*, encore appelée filaire de medine. Sur le plan clinique le parasite vit dans le derme donc sa symptomatologie est dominée par la survenue d'infection en profondeur ou à distance et par des migrations aberrantes. Lors de sa mort in situ, l'évolution est résolutive car il y a calcification. Ce processus est une forme de guérison. La perforation tégumentaire et expulsion des microfilaires sont le parcours habituel. Il est possible de palper le ver sous forme de cordon sous cutané pelotonné ou étiré. Tantôt le ver se perd sous un volumineux œdème local. L'observation du trajet vermineux, une rupture spontanée ou traumatique du ver et de son utérus, les arthrites et complications de voisinages sont possible. Enfin les égarements vermineux de façon ubiquitaire au niveau du cou, de la face, de l'épaule, du dos, du sein et surtout des organes génitaux sont rares [14].

**Les filaires non pathogènes** notamment les *Mansonelles*. La filaire du chien *Dirofilaria immitis* qui peut accidentellement provoquer chez l'homme des nodules sous cutanés et des infarctus pulmonaires [20].

### **3.9. Diagnostic de la filariose lymphatique**

Le diagnostic repose sur les arguments de certitude et de présomption.

#### **3.9.1. Arguments de présomption**

- l'hyperéosinophilie sanguine (rencontrée dans toutes les helminthiases) elle n'a aucune particularité or mis la survenue d'un clocher eosinophilique lors d'une poussée lymphatique
- l'association d'un regroupement de signes cliniques en faveur de la filariose lymphatique.
- Séjour ou résidence dans une zone d'endémie.

### **3.9.2. Arguments de certitude :**

Repose sur la mise en évidence du parasite à l'état adulte où à l'état embryonnaire.

Le parasite à l'état adulte est rarement retrouvé par la biopsie ganglionnaire (déconseillée pour le diagnostic de la filariose lymphatique pour ses complications potentielles).

Le parasite embryonnaire est retrouvé dans le sang à l'état frais ou après coloration sur un frottis mince et une goutte épaisse (caractères de l'espèce reconnaissable) ou parfois après leucoconcentration [14, 17]. Cet argument de certitude est soutenu actuellement par plusieurs éléments de diagnostic notamment et surtout l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbant Assay), la PCR (Polymerase Chain Reaction) et d'autres pouvant soutenir la certitude tels que la carte ICT (ne distingue pas une infection actuelle d'une ancienne) et la goutte épaisse [3].

Cette recherche de microfilæmie doit tenir compte de son éventuelle périodicité surtout pour *Wuchereria bancrofti* d'où le prélèvement entre 22 heures et 2 heures du matin.

La recherche des microfilaires peut se faire dans le liquide chyleux d'un épanchement de la vaginale, des varices lymphatiques ou d'une chylurie où les embryons circulent en permanence [14].

### **3.9.3. Examen de laboratoire**

**3.9.3.1. PCR :** Son application chez les vecteurs permet de générer des données de surveillance de l'efficacité du TDC. Son utilisation comme outil de diagnostic de la pathologie filarienne est réservée à la recherche de nos jours.

De façon semi quantitative, elle permet aussi d'évaluer une variation du taux d'ADN de *Wolbachia* dans un échantillon de sang prélevé chez un sujet infecté par un parasite hébergeant l'endosymbiote après une intervention quelconque [33].

**3.9.3.2. Goutte Epaisse :** c'est la méthode de choix pour la visualisation des microfilaires dans le sang. Elle consiste à piquer le bout du doigt puis de pouvoir recueillir 60ul de sang sans perdre la première goutte [16]. Elle permet un diagnostic sélectif entre *Wuchereria bancrofti* et *Mansonella perstans* au Mali [9, 8, 27].

**3.9.3.3. Frottis sanguin :** il permet un bon diagnostic de la structure du parasite. Il se colore au May-grundwald Giemsa pour la visualisation des microfilaires. Cependant comme inconvénient cette technique peut conduire à des résultats faussement négatifs du au fait que le volume de sang utilisé est trop petit. Les microfilaires sont recherchées à l'extrémité de la lame [28].

#### **3.9.3.4. Autres techniques de laboratoires**

Elles sont nombreuses. Les plus importantes sont :

- **L'ELISA** (Enzyme Linked Immunosorbant Assay) qui est basée sur la détection de l'antigène de *Wuchereria bancrofti* dans le sang avec l'emploi du kit Trop bio®.
- **Méthode d'enrichissement :** comme la centrifugation de sang citrate (utilise la centrifugation à petite vitesse associée à l'enrichissement du sang par le citrate de sodium à 4 pour mille et la récupération du culot à l'aide d'une pipette qui pourra être examiné à l'état frais ou sur frottis coloré).
- **Méthode de sang laqué** (utilise le formol 2% à la place du citrate de sodium qui laque le sang ; ainsi après centrifugation le culot est examiné soit frais ou coloré mais elle peut se faire sans la centrifugation et utilise des filtres millipores de 5 microns directement adaptables sur seringue puis les filtres de 25mm de diamètre sont colorés au Giemsa séchés et imprégnés d'huiles d'immersion le tout sur une lame porte objet et recouverte de lamelle [28].

- **Méthode de concentration de knott**, utilisée lorsqu'on n'a pas de membrane filtrante, elle a une sensibilité limitée par rapport aux autres. Sa réalisation utilise le formaldéhyde à 2% et procède à la centrifugation. Elle procure un intérêt double en permettant un examen direct mais également un examen après coloration au Giemsa sous microscope.
- Autres méthodes : la recherche du parasite est possible dans les urines, le liquide d'hydrocèle, la chylurie et les épanchements comme les ascites.

**3.9.4. Imagerie médicale :** L'étude du scrotum et de son contenu se limitait à l'examen physique (inspection, palpation) et à la transillumination, mais depuis quelques années les techniques d'échographie scrotale n'ont cessé de s'améliorer. L'apport diagnostique de ce bilan morphologique complémentaire n'est plus à démontrer.

L'échographie est utilisée fréquemment dans les diagnostics et les études cliniques des affections parasitaires telles que la schistosomiase et les échinococcoses. De récentes études ont montré que l'échographie est un puissant outil dans l'étude de la filariose de Bancroft [21]. Elle permet surtout de visualiser les mouvements des vers adultes de *Wuchereria bancrofti* dans les vaisseaux lymphatiques d'un organe dont l'étude jusque là s'était limitée à la palpation et à l'inspection (y compris la transillumination) [14]. La description spécifique de ces mouvements fût dénommée <<Filaria Dance Sign>>, par Amaral et collaborateurs en 1994.

### **3.10. Physiopathologie**

Le système lymphatique (demeure des parasites) est réparti dans tout le corps dont l'importance est de détruire les organismes microscopiques « intrus », qui peuvent causer un certain nombre de maladies [14].

Le système lymphatique est organisé en réseau de tubes qui drainent la lymphe, l'excès d'eau qu'il y a dans les tissus et envoie divers organismes

infectieux, telles que les bactéries, vers les ganglions lymphatiques où ils seront détruits.

L'insuffisance lymphatique est la diminution de la capacité des vaisseaux lymphatiques à drainer la lymphe. Tout facteur qui endommage les vaisseaux lymphatiques peut provoquer une insuffisance lymphatique. C'est ainsi que toute survenue d'un lymphoedème ou d'un éléphantiasis est compréhensible par la présence des macrofilaires et l'association à d'autres paramètres comme le vecteur, la tolérance immunologique de l'individu. La topographie des préjudices causés aux vaisseaux lymphatiques est caractéristique du type de maladie que le patient va développer [17].

En se logeant dans les vaisseaux lymphatiques les vers adultes de *W. bancrofti* agissent sur ces vaisseaux et les endommagent. Ce phénomène connu sous le nom de dilatation entraîne un dysfonctionnement des lymphatiques en changeant le processus d'écoulement du liquide lymphatique entraînant une insuffisance lymphatique. Ainsi en fonction du vaisseau lymphatique et du territoire drainé, pourrait suivre l'explication des autres signes de la maladie comme l'hydrocèle, la chylurie [17].

Actuellement, *Wolbachia* qui est endosymbiote serait incriminé pour expliquer la symptomatologie de la FL. La bactérie *Wolbachia* interfère dans le développement, la vitalité, la fertilité mais aussi aurait un impact sur le pouvoir pathogène par la production de TNF- $\alpha$  qui a un rôle dans le processus inflammatoire. Cependant les scientifiques tenteraient d'expliquer les manifestations cliniques chroniques de la maladie par l'intervention d'une protéine de *Wolbachia* dénommée Wolbachia Surface Protein [22].

Les bactéries sont responsables des surinfections ainsi que les champignons et les mycoses [16].



Cependant au cours de la filariose lymphatique, les manifestations cliniques sont diverses : les formes avec manifestations cliniques dites formes symptomatiques et les formes avec silence clinique ainsi que les manifestations des autres zones en dehors des lymphatiques.

### **3.11. *Wolbachia* et les filaires**

Les bactéries du genre *Wolbachia*, bactéries intracellulaires obligatoires, gram négatifs appartenant à l'ordre des *Rickettsiales*, vivent de façon symbiotique chez de nombreux arthropodes et chez des nématodes, spécialement chez les filaires pathogènes pour l'homme : *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus*. Chez les arthropodes, *Wolbachia* peut induire des parthénogenèses (guêpes), des décès d'embryons mâles (coccinelles), des féminisations de mâles adultes (crustacés isopodes) [32]. Chez les filaires, *Wolbachia* interfère dans le développement, la viabilité, la fertilité et le pouvoir pathogène. C'est ainsi qu'après suppression des *Wolbachia* par un traitement antibiotique (tétracycline ou tétracycline-rifampicine ou doxycycline), la fertilité des filaires est compromise, la production de microfaires diminuée ou suspendue [22]. Par ailleurs, *Wolbachia* semble contribuer fortement aux réactions inflammatoires liées aux infections filariennes : si l'on injecte dans la cornée de souris des extraits de filaires *Onchocerca volvulus*, ceux qui proviennent de filaires préalablement débarrassées des *Wolbachia* par antibiothérapie causent des lésions cornéennes moins importantes. Des chercheurs ont aussi montré que les cornées de souris ayant été modifiées génétiquement pour être insensibles à l'endotoxine de *Wolbachia* ne développent pas de lésions cornéennes après injection d'extraits filariens. D'autres observations indiquent que l'endotoxine de *Wolbachia* joue un rôle important dans le pouvoir pathogène de *Wuchereria bancrofti*, ainsi que dans la production de TNF- $\alpha$  consécutive au traitement d'une

filariose à *Brugia malayi* par l'ivermectine, TNF responsable de la réaction fébrile post-thérapeutique [18]. Dans le traitement de l'onchocercose, la plus forte réaction post-thérapeutique (fièvre, tachycardie, hypotension, lymphadénopathie, prurit) observée après traitement par la diéthylcarbamazine (DEC), par rapport à un traitement par l'ivermectine, coïncide avec une réaction quantitative significativement plus forte de la présence de l'ADN de *Wolbachia* dans le sérum des malades, présence elle-même corrélée au niveau sérique du TNF- $\alpha$ . [18]. Cette plus forte libération d'ADN bactérien avec la DEC est attribuée à son pouvoir microfilaricide plus élevé que celui de l'ivermectine [22].

#### Applications cliniques

Les données de la recherche laissent entrevoir des perspectives intéressantes pour le traitement des filarioses humaines, pour lesquelles il n'existait jusqu'ici aucun traitement macrofilaricide utile, mais seulement de traitements microfilaricides (DEC ou ivermectine). Les traitements de l'onchocercose et de la filariose lymphatique pourraient en bénéficier [22].

### **3.12. Traitement**

#### **3.12.1. But**

- Eliminer les microfilaires du sang des personnes infectées par des traitements de masse, pour interrompre la transmission de *Wuchereria bancrofti* par le moustique
- Réduire la morbidité et la mortalité en atténuant la souffrance de personnes vivantes avec la maladie (porteurs de signes chroniques).

### 3.12.2. Moyens

**Moyens médicamenteux** : les médicaments utilisés et recommandés par l'OMS sont : l'ivermectine, l'albendazole et la Diethylcarbamazine (DEC) qui ne peut être utilisée dans les pays coendémique pour la filariose et l'onchocercose comme le Mali.

#### **Ivermectine (mectizan®)**

L'ivermectine est disponible en comprimés dosés à 3 mg. Il était utilisé pour le traitement de l'onchocercose mais actuellement son utilisation est retenue pour la filariose lymphatique dans les communautés où il existe une coendemicité avec l'onchocercose [5]. La voie d'administration de l'ivermectine est orale. Il est administré selon la taille ou le poids. Pour une zone d'endémie la dose varie de 150-200µg/kg en une seule prise annuelle.

Ses contre-indications sont l'hypersensibilité au médicament, la grossesse et l'âge inférieur à 18 mois.

Cependant, comme effets secondaires nous citerons : la fièvre, les céphalées, les troubles digestifs tels que la nausée, les vomissements, l'asthénie et les douleurs articulaires [23].

#### **Albendazole**

L'albendazole est disponible sous forme de comprimés sécables ou de sirop dosés à 400 mg. Son efficacité est prouvée sur plusieurs helminthes, notamment les geohelminthes. Au cours de la filariose lymphatique à *W. bancrofti*, il est donné à raison de 400 mg en combinaison avec soit l'ivermectine ou la DEC.

Elle est contre indiquée pour les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans dans le cadre du traitement de masse. Les effets indésirables sont entre autres la fièvre, céphalée, nausée, vomissement et arthralgie aiguë [13]

### **3.12.3. Application du traitement de masse**

L'utilisation de la combinaison albendazole /ivermectine est préférable à la DEC (diethylcarbazine) dans les régions co-endémiques pour l'onchocercose (cécité des rivières) à cause du risque d'effets secondaires sévères (souvent mortels) observés chez les onchocerciens traités avec la DEC[4].

Actuellement, l'albendazole (400mg) et l'ivermectine (150-200µg/kg) en prise unique sont distribuées annuellement pendant 4 à 6 ans. Un régime thérapeutique approuvé par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour interrompre la transmission de la filariose lymphatique dans les zones endémiques. Bien que ces médicaments (albendazole et ivermectine) soient donnés gratuitement par GlaxoSmithKline et Merck, leur distribution reste timide dans plusieurs pays dont le Mali à cause du coût et de la praticabilité de la mise en place des programmes de distribution de masse [4].

### **3.12.4. Traitement communautaire**

Le traitement d'une communauté endémique a pour but d'éliminer les microfilaires du sang des sujets infestés afin d'interrompre la transmission du parasite par le vecteur.

### **3.12.5. Traitement de cas individuel**

Ce traitement anti-helminthique peut apporter un soulagement chez les malades souffrant d'éléphantiasis et d'hydrocèle au début. La progression de la maladie résulte essentiellement d'une surinfection bactérienne et fongique des tissus dont la fonction lymphatique est altérée. C'est pourquoi une hygiène large et précieuse des membres atteints accompagnée de mesures supplémentaires tels que la surélévation des membres permet d'améliorer le risque de surinfection, et de minimiser les crises aiguës d'origines inflammatoires et l'éléphantiasis elle-même [17].

Le traitement des signes cliniques chroniques : il s'agit d'un traitement de longue haleine;

\*Hydrocèle : chirurgie selon plusieurs techniques en fonction des écoles.

\*Lymphangite : antalgique, anti-inflammatoire, antibiotique, le repos.

\*Lymphœdème et éléphantiasis :

Le traitement repose sur :

- L'hygiène corporelle,
- La surélévation du membre atteint,
- Les exercices physiques,
- L'usage d'antiseptiques locaux, d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires au besoin [17].
- dans certaines situations on a recourt à la chirurgie qui est délabrante.

### **3.12.6. Traitement préventif**

La lutte anti- vectorielle qui est une des méthodes approuvées par l'OMS pour les maladies transmissibles comme la FL. Elle se fait :

- par les insecticides qui détruisent les moustiques vecteurs de la filariose lymphatique.
- par la protection contre les piqûres de moustiques même prévention que pour le paludisme [32]

### **3.12.7. Perspective de traitement avec la doxycycline**

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines avec un large spectre. Les effets secondaires rapportés avec le traitement à la doxycycline incluent la coloration des dents en jaune (surtout chez les malades pédiatriques), la photosensibilité, la nausée et l'œsophagite. Les infections fongiques sont plus fréquentes chez les sujets sous traitement à la doxycycline. La néphrotoxicité, l'hépatotoxicité et les effets hématologiques dont la thrombocytopénie, l'éosinophilie et la neutropénie ont été rarement rapportés [1].

La doxycycline est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou allaitantes et les enfants de moins de 8 ans à cause de ses effets sur la formation de l'os. Beaucoup de médicaments courants diminuent le taux d'absorption des tétracyclines : le fer, les phénytoïnes et les antiacides. Les tétracyclines ont peu d'effet sur l'absorption ou le métabolisme d'autres médicaments à l'exception du fer [32].

Les essais sont en cours en faveur d'un traitement de la Fl par la doxycycline 200 mg/jour à travers l'élimination de *Wolbachia* qui est nécessaire à la survie de *Wuchereria bancrofti* pendant une durée allant de 3 semaines à 8 semaines. Ces schémas restent à être validés [30].

## 4. METHODOLOGIE

### 4.1. Type d'étude

Il s'agit d'un essai clinique randomisé ouvert (distribution aléatoire).

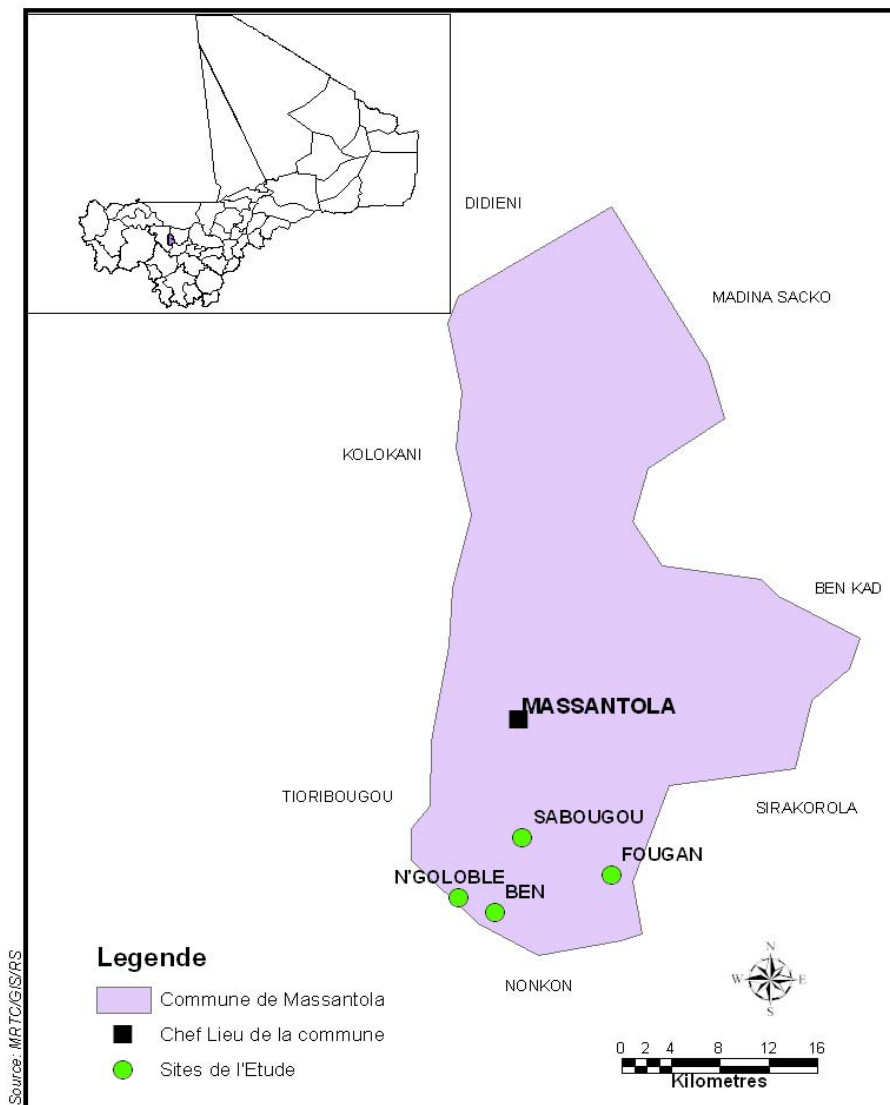
### 4.2. Période d'étude

L'étude s'est déroulée d'avril 2004 à Mai 2006.

### 4.3. Sites d'études

L'étude s'est déroulée dans le village de Sabougou et dans 3 villages voisins : Ben, Fougan, et N'goloblebougou.

Figure 3 : carte du site d'étude.



#### **4.4. Situation géographique**

Sabougou est un village situé à 180 km de Bamako au nord-est de Bamako. Pour la réalisation de cette étude 3 villages voisins ont été associés à Sabougou. Ces villages étaient distants de Sabougou en moyenne de 5 Km.

#### **4.5. Justification du choix du site**

Sabougou et les villages voisins ont été sélectionnés pour cette étude pour plusieurs raisons :

- La prévalence des infections à *Wb* dans le village de Sabougou était élevée ; la détection de l'antigène filarien circulant était de 48% selon une étude menée en 2003 par Keiser et coll [18].
- Ces villages sont aussi situés à approximativement 2 heures de route de Bamako et sont accessibles en toute saison.
- La zone de Sabougou n'est pas endémique pour l'onchocercose et par conséquent ces villages n'ont jamais participé à l'administration de masse de l'ivermectine.
- La population a de très bonnes relations de collaboration avec les agents de santé locaux et a déjà participé à des études de recherche en santé.
- Les trois autres villages ont été associés à cause de la prévalence relativement assez élevée de l'infection.

#### **4.6. Population d'étude**

La population totale des sites d'étude s'élève à 7447 habitants.

La population de Sabougou et villages environnants est composée de bambaras originaires de la région de Ségou. Ces populations sont sédentaires et vivent de l'agriculture et de l'élevage. L'alimentation est principalement à base de céréales (mil, sorgo). Cette population opte pour l'exode rural à destination de Bamako ou de Koulikoro pour y passer la saison sèche à la recherche de ressources financières.



## **4.7. Echantillonnage**

### **Taille de l'échantillon :**

L'étude a porté sur 39 sujets testés positifs par le test de dépistage de la microfilariémie nocturne de *Wuchereria bancrofti* effectuée sur 669 personnes.

## **4.8. Sélection des sujets d'étude.**

### **4.8.1. Examen des sujets d'étude**

L'interrogatoire recherchait les notions de lymphangite, d'hydrocèle, de prurit, de lymphœdème, d'éléphantiasis et de chylurie.

Un examen physique à la recherche des signes patents de filariose lymphatique a été effectué.

### **4.8.2. Détection et d'interprétation du test à la carte ICT (Immunochromatographic Card Test) de l'antigénémie filarienne**

L'antigène du ver adulte de *W.bancrofti* a été détecté en déposant lentement sur une carte ICT 100 µl de sang obtenu par ponction du doigt qui est préalablement désinfecté par un antiseptique. Le sang était recueilli en utilisant un tube capillaire gradué ou une pipette graduée.

#### **Interprétation du test avec la carte ICT**

- le test était positif si deux lignes apparaissent {T et C} dans la fenêtre de contrôle. Toute ligne apparaissant dans la zone de la ligne T indique un résultat positif. Le résultat reste positif même si la ligne est plus sombre ou plus claire que la ligne de contrôle (C).

- le test était négatif si la ligne (C) de contrôle seulement apparaît dans la zone de lecture.

Pour plus d'exactitude, il faut attendre 10 mn pour les prélèvements faiblement positifs afin qu'ils puissent se développer.

- le test était non valable si la ligne de contrôle (C) n'apparaît pas alors il fallait reprendre le test.

#### **4.8.3. Détection de la microfilarémie de *Wb*.**

Elle s'est faite par la goutte épaisse nocturne. C'est une méthode de choix pour la visualisation des microfilaires dans le sang. Elle consiste à piquer le bout du doigt puis de pouvoir recueillir 60ul de sang sans perdre la première goutte. Cette quantité était répartie sur 3 lames avec 20ul de sang chacune. Ainsi après dépôt de la goutte il fallait faire une défibrination en effectuant un mouvement rotatoire de l'intérieur vers l'extérieur en confectionnant la goutte. Après avoir sécher la goutte il était nécessaire de la colorer à l'aide d'une solution de Giemsa à 10% dans de l'eau distillée avec un PH=7. La lecture de cette GE se faisait au microscope avec un grossissement à 100 ou 10.

#### **4.9. Déroulement de l'étude**

Cette étude s'est déroulée en 3 phases qui sont le premier dépistage, le deuxième dépistage et le traitement.

##### **4.9.1. Premier dépistage**

A cette phase il a été procédé à un interrogatoire succinct et un examen physique à la recherche des signes patents de filariose lymphatique et d'autres affections médicales.

##### **Critères d'inclusion pour le premier dépistage**

- Etre volontaire
- Etre âgé de 14 à 65 ans ;
- Etre capable de donner un consentement éclairé ;
- Femmes non enceintes ou allaitantes ;

### **Critères de non-inclusion pour le premier dépistage**

- Les sujets qui ne sont pas volontaires ;
- Les sujets qui ne peuvent pas donner un consentement éclairé ;
- Les sujets âgés de moins de 14 ans ou de plus de 65 ans ;
- Les femmes enceintes et/ou allaitantes.

### **4.9.2. Deuxième dépistage préliminaire**

Au cours de cette étape, les paramètres parasitologiques, biochimiques et hématologiques des volontaires ont été testés pour leur participation au traitement.

Ces paramètres étaient la microfilaremie, la bilirubine, l'ALAT (Alanine Transférase), la créatinémie et le taux d'hémoglobine.

### **4.9.3. Traitement**

Les sujets retenus ont été repartis en deux groupes pour participer au traitement à la doxycycline 200 mg/jour pendant 42 jours (6 semaines). Une administration d'albendazole/ivermectine (400mg en dose unique pour l'albendazole et 200µg/kg) a été faite à la première évaluation (6 après mois l'administration).

#### **4.9.3.1. Critères d'inclusion pour le traitement**

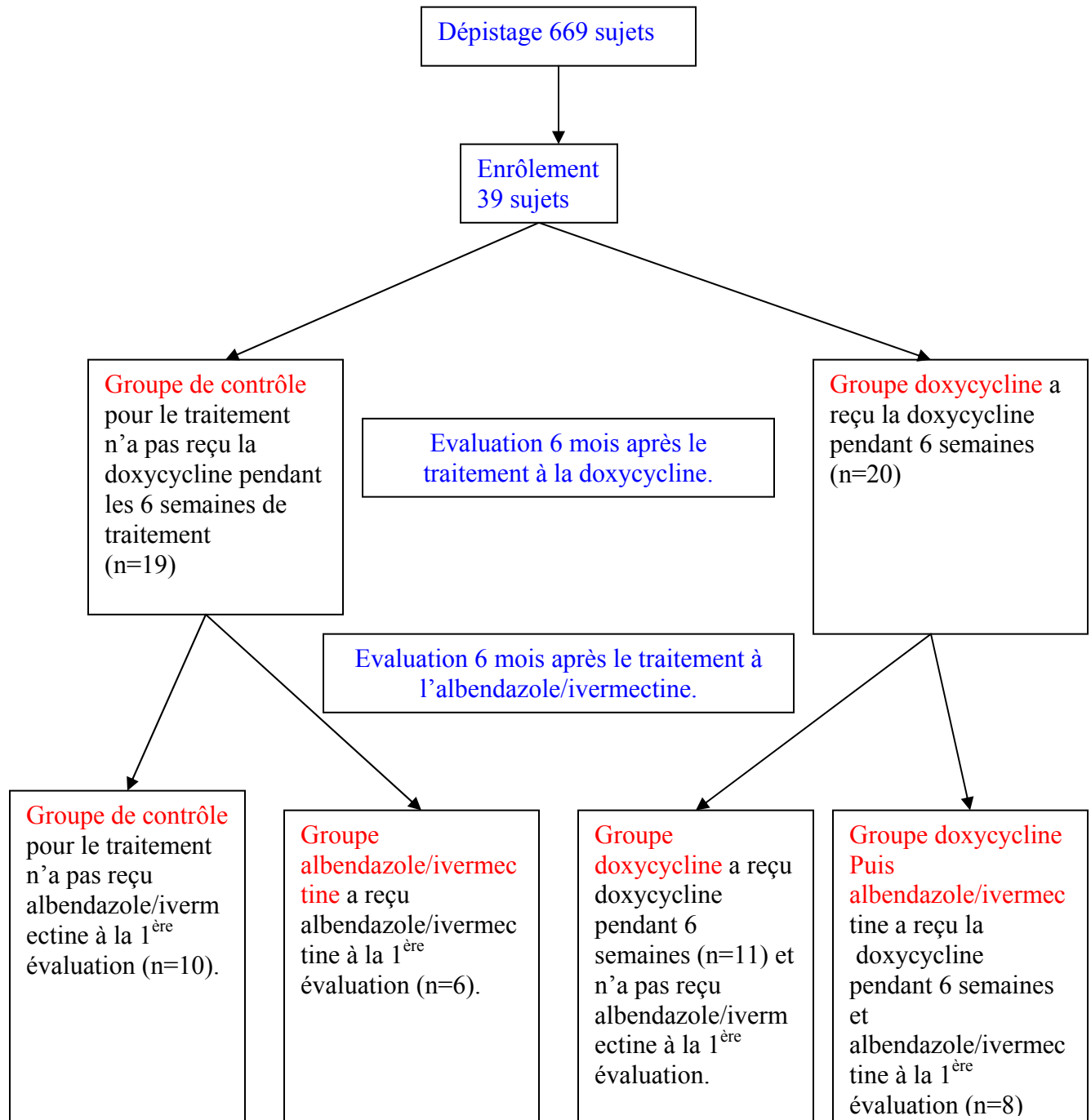
- Etre volontaire
- Etre âgé de 14 à 65 ans
- Etre capable de donner un consentement éclairé
- Femme non enceinte ou allaitante
- Etre positif à la goutte épaisse nocturne pour *Wuchereria bancrofti*

#### **4.9.3.2. Critères de non-inclusion pour le traitement**

- Les sujets avec un taux d'Hémoglobine  $\leq 10$  g/dl
- Les sujets avec un taux de créatinémie  $> 123.76\mu\text{mol/dl}$
- Les sujets avec un taux de transaminases ALAT  $> 45$  UI ou de bilirubine  $> 25.65\mu\text{mol/l}$
- Les sujets avec un poids  $< 40$  kg
- Les grands alcooliques (plus d'une bière ou autre boisson alcoolisée par jour)
- Les sujets avec une température corporelle  $> 37,5^{\circ}\text{C}$  ou d'autres affections médicales sérieuses
- Les sujets avec un antécédent d'allergie à la doxycycline ou à d'autres tétracyclines
- Les sujets immunodéprimés (quelle que soit la cause)

Pour le traitement proprement dit un médecin résidait dans chacun des quatre villages pour le suivi des sujets de l'étude.

#### 4.9.3.3. Schéma de l'étude



Pendant les 6 semaines, le groupe Doxycycline a reçu quotidiennement de la doxycycline 200 mg. Quant au groupe de contrôle la doxycycline n'a pas été administré dans ce groupe.

Pour le traitement à l'albendazole/ivermectine il s'est passé au cours de la première évaluation (6 mois après le traitement à la doxycycline).

Les femmes en âge de procréer qui ont été traitées avec la doxycycline pratiquaient une méthode contraceptive moderne par voie orale pendant le traitement.

Aux deux évaluations première et deuxième les gouttes épaisses ont été confectionnées pour juger de l'efficacité de la doxycycline. Il a été aussi testé les paramètres comme la bilirubine, l'ALAT (alanine transférase), la créatinémie et le taux d'hémoglobine.

Les tests biochimiques ont été fait avec le spectrophotomètre (Réflotron roche®) en utilisant le Réflotron® kit. Le taux d'hémoglobine a été dosé avec l'Hemocue®.

#### **4.9.3.4. Suivi des volontaires :**

La tâche du médecin consistait à administrer les médicaments de l'étude mais aussi de prendre en charge les cas de maladies. Il a été chargé de suivre l'évolution des paramètres cliniques du volontaire pendant les 6 semaines de traitement. Ces paramètres sont la température axillaire et les symptômes cliniques du malade qui sont à reporter sur la fiche de suivi du volontaire placée dans son cahier de suivi.

Les femmes ont été soumises à chaque évaluation à un test de grossesse.

## **4.10. Evaluation des effets secondaires des médicaments.**

### **4.10.1. La doxycycline**

Au cours de cette étude, vue les critères d'inclusion au traitement, les évaluations ont porté sur les effets secondaires cliniques suivant : la nausée et vomissement, l'oesophagite, les mycoses, la photosensibilité. Quant aux effets secondaires à répercussions biologiques ils ont été mesurés par rapport aux paramètres biochimiques.

### **4.10.2. L'albendazole et l'ivermectine**

Il n'a pas été évalué d'effets secondaires pour l'albendazole et l'ivermectine.

## **4.11. Analyses des données**

Les valeurs de chaque groupe de traitement ont été comparées à l'aide de tests statistiques non paramétriques.

Les logiciels Excel et SPSS ont été utilisés pour la saisie et notre analyse a été faite sur SPSS 12.0. (Statistical Package for Social Sciences) et Epi.6.FR.

## **4.12. Considérations éthiques**

Le protocole et le consentement à donner à chaque volontaire ont été approuvés par les comités éthiques de la Faculté de Médecine du Mali et du NIH (USA). Les buts, procédures et risques de l'étude ont été expliqués en Bambara (la langue locale). Il leur a été ensuite demandé de signer un formulaire de consentement à chaque étape.

## 5. Résultats

### 5.1. Résultats démographiques

**Tableau I : Répartition par sexe des sujets d'étude en fonction des groupes de traitement.**

<b>GROUPES DE TRAITEMENT</b>	<b>Sexe</b>		<b>Total</b>
	<b>Féminin</b>	<b>Masculin</b>	
Groupe de contrôle	10	9	19
Doxycycline	9	11	20
Total	19	20	39

La répartition du sexe était similaire entre les 2 groupes.

**Tableau II : Répartition du poids moyen des sujets d'étude en fonction des groupes de traitement.**

<b>GROUPES de TRAITEMENT</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Poids moyen (kg)</b>
Groupe de contrôle	19	56,47
Doxycycline	20	56,65

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (P= 0,95)



## 5.2. Résultats biochimiques d'avant traitement, de 6 et 12 mois après le traitement.

**Tableau III : Evaluation des taux moyens de la bilirubine, de la créatinine et de l'hémoglobine chez les sujets d'étude avant le traitement.**

<b>GROUPES de TRAITEMENT</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Bilirubinémie (μmol/l)</b>	<b>Créatinémie (μmol/dl)</b>	<b>Taux d'Hémoglobine (g/dl)</b>
Groupe de contrôle	19	13,01	68,08	12,66
Doxycycline	20	12,78	72,07	12,74
p		0,88	0,42	0,82

Avant le traitement la fonction hépatique, rénale et hématologique ne présentait aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

**Tableau IV : Evaluation des taux moyens de la bilirubine, de la créatinine et de l'hémoglobine chez les sujets d'étude 6 mois après le traitement.**

<b>GROUPES DE TRAITEMENT</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Bilirubinémie (μmol/l)</b>	<b>Créatinémie (μmol/dl)</b>	<b>Taux d'Hémoglobine (g/dl)</b>
Groupe de contrôle	19	12,87	61,40	13,14
Doxycycline	20	12	63,94	12,91
p		0,62	0,51	0,58

Au 6<sup>ème</sup> mois la fonction hépatique, rénale et hématologique ne présentait aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

6 semaines d'administration de la doxycycline n'ont pas eu d'influence sur les paramètres rénaux et hépatiques.

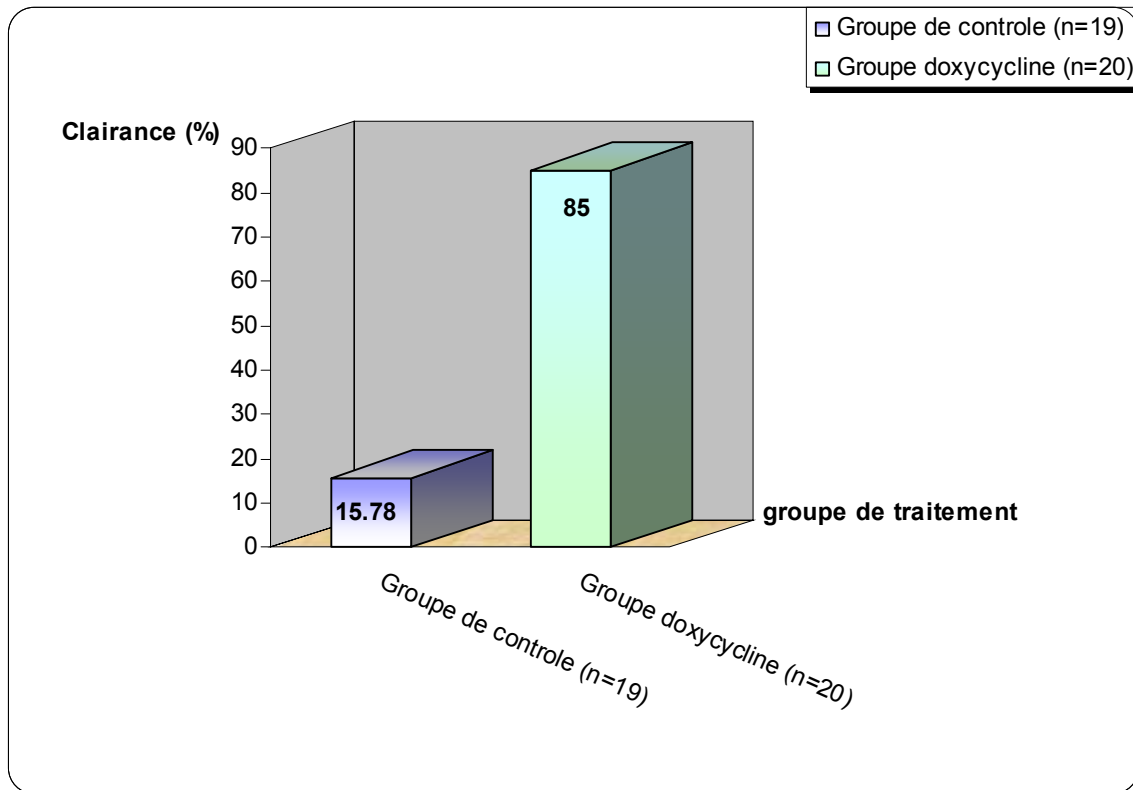
**Tableau V : Evaluation des taux moyens de la bilirubine, de la créatinine et de l'hémoglobine chez les sujets d'étude 12 mois après le traitement à la doxycycline.**

<b>GROUPES de TRAITEMENT</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Bilirubinémie (μmol/l)</b>	<b>Créatinémie (μmol/dl)</b>	<b>Taux d'hémoglobine</b>
Groupe de contrôle	10	15,72	72,8	13,2
Doxycycline	11	11,03	70,93	12,91
Doxycycline puis Albendazole/Ivermectine	8	16,49	70,22	13,17
Albendazole/Ivermectine	6	10,87	82,06	13,05
<b>p</b>		0,08	0,76	0,96

Au 12<sup>ème</sup> mois la fonction hépatique, rénale et hématologique ne présentait aucune variation statistiquement significative entre les groupes de traitement qui témoigne de l'innocuité de la Doxycycline.

### 5.3. Résultats de la clairance de la microfilarémie 6 et 12 mois après le traitement.

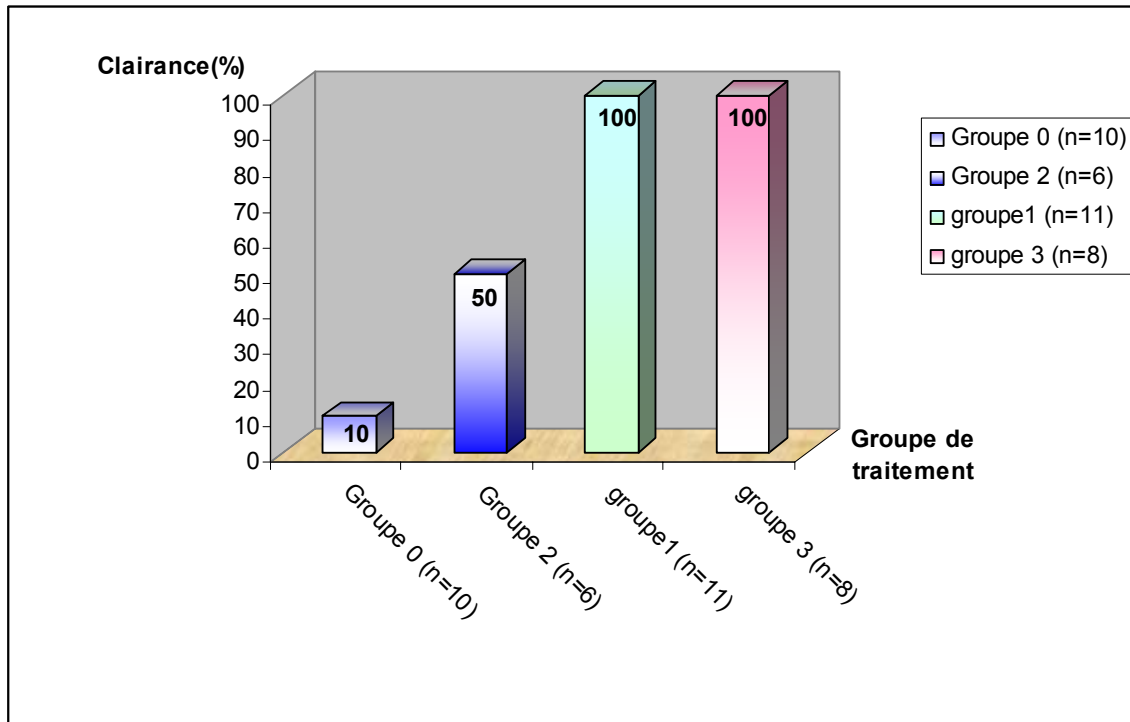
**Figure I : Clairance de la microfilarémie à *W. bancrofti* en fonction des groupes de traitement 6 mois après le traitement à la Doxycycline 200mg/jour pendant 6 semaines**



Après 6 mois de traitement nous avons observé une clairance de 15,78 % dans le groupe de contrôle, tandis que cette clairance était de 85% dans le groupe Doxycycline.

Cette différence de clairance est statistiquement significative entre les groupes ( $P < 10^{-5}$ ,  $\text{Chi}^2 = 18,68$ ).

**Figure II : La clairance de *W. bancrofti* en fonction des groupes de traitement 12 mois après le traitement à la Doxycycline 200mg.**



Groupe 0= groupe de contrôle, Groupe 1= groupe Doxycycline, Groupe 2= groupe Albendazole/Ivermectine, Groupe 3= groupe Doxycycline puis Albendazole/Ivermectine

La clairance 12 mois après le traitement à la doxycycline était statistiquement significative entre les groupes de traitement ( $P=10^{-4}$ ,  $\chi^2=24.35$ ).

#### 5.4. Résultats sur le taux de réduction de la microfilaremie à 6 et 12 mois après le traitement.

**Tableau VI : Le taux de réduction de la microfilaremie à *Wb*, 6 mois après le traitement à la Doxycycline en fonction des groupes de traitement**

<b>GROUPES DE TRAITEMENT</b>	<b>Moy.géo microfilaremie Avant le traitement (mf/ml)</b>	<b>Moy.géo microfilaremie 6 mois après le traitement (mf/ml)</b>	<b>Taux de réduction</b>
Groupe de contrôle (n=19)	217,44 (18-6101)	65 (1-4451)	61,36%
Doxycycline (n=20)	200,48 (18-8684)	2,13 (1-234)	99,91%

6 mois de traitement avec la Doxycycline ont permis d'avoir un taux de réduction de la microfilaremie de 99,91% dans le groupe Doxycycline, tandis qu'un taux de réduction de 61,36% a été observé dans le groupe de contrôle (P=0,009 ; chi2=21,95).

**Tableau VII : Le taux de réduction de la microfilaremie à 12 mois après le traitement à la Doxycycline 200mg.**

<b>GROUPES de TRAITEMENT</b>	<b>Moy.géo Microfilaremie 6 mois après le traitement (mf/ml)</b>	<b>Moy.géo Microfilaremie 12 mois après le traitement (mf/ml)</b>	<b>Taux de réduction</b>
Groupe de contrôle (n=10)	80,28 (1-1518)	141,35 (1-2968)	4,64%
Doxycycline (n=11)	2,40 (1-184)	0	100%
Doxycycline puis Albendazole/Ivermectine (n=8)	1,83 (1-234)	0	100%
Albendazole/Ivermectine (n=6)	53,04 (1-4451)	11,38	47,17%

Le taux de réduction de la microfilaremie était de 100% dans le groupe Doxycycline et dans le groupe Doxycycline puis Albendazole/Ivermectine.,

Quant au groupe Albendazole/Ivermectine il avait un taux de réduction de 47,17%. ( Chi<sup>2</sup>=45,34 ; p=0,01).

**5.5. Résultats de la microfilarémie avant, à 6 et 12 mois après le traitement.**

**Tableau VIII : Prévalence de l'antigène filarien circulant en fonction des groupes de traitement avant le traitement (ICT).**

<b>GROUPES DE TRAITEMENT</b>	<b>Nombres de sujets traités</b>	<b>Tests positifs</b>	<b>%</b>
Groupe de contrôle	19	18	97,73
Doxycycline	20	19	95

Le taux de l'antigène filarien circulant positif était de 97,73% dans le groupe de contrôle. Il était de 95% dans le groupe Doxycycline. Dans les deux groupes un sujet était négatif au test ICT

**Tableau IX : Moyenne géométrique de la microfilarémie à *Wb* en fonction des groupes de traitement avant le traitement à la Doxycycline 200mg/jour**

<b>GROUPES de TRAITEMENT</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Moy.géo microfilarémie (mf/ml)</b>	<b>p</b>
Groupe de contrôle	19	217,44 (18-6101)	
Doxycycline	20	200,48 (18-8684)	0,92

Quant à la microfilarémie, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement avant le traitement

**Tableau X: Variation de la moyenne géométrique de la microfilaremie à *W.b* après 6 mois de traitement à la Doxycycline 200mg/jour en fonction des groupes de traitement**

<b>GROUPES DE TRAITEMENT</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Moy.géo microfilaremie (mf/ml)</b>	<b>p</b>
Groupe de contrôle	19	65 (1-4451)	
Doxycycline	20	2,13 (1-234)	<10 <sup>-4</sup>

Après 6 mois de traitement à la Doxycycline la microfilaremie diminuait de façon significative en comparant le groupe Doxycycline au groupe de contrôle ( $p < 10^{-4}$ ).

**Tableau XI: Variation de la moyenne géométrique de la microfilaremie à *Wb* à 12 mois après le traitement à la Doxycycline 200mg /jour dans différents groupes de traitement**

<b>GROUPES de TRAITEMENT</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Moy.géo microfilaremie (mf/ml)</b>	<b>p</b>
Groupe de contrôle	10	141,35 (1-2968)	
Doxycycline	11	0	10 <sup>-4</sup>
Doxycycline puis Albendazole/Ivermectine	8	0	10 <sup>-4</sup>
Albendazole/Ivermectine	6	11,38 (1-351)	0,09

NB : les 3 groupes de traitement ont été comparés au groupe de contrôle.

La négativation de la microfilaremie a été observée dans le groupe doxycycline et doxycycline puis albendazole/ivermectine

**5.5. Résultats sur les événements adwerses au cours du suivi de 6 semaines de traitement à la doxycycline.**

**Tableau XII: Résumé des effets adwerses observés au cours de 6 semaines de suivie pour le traitement à la doxycycline 200mg/j**

GROUPES de TRAITEMENT	Nombre de sujets	Oesophagite			Nausée et ou Vomissements		
		Nombre de cas	%	p	Nombre de cas	%	p
Groupe de contrôle	19	7	36,84		2	10,52	
Doxycycline	20	4	20	0,24	7	35	0,15

L'oesophagite , les nausées et vomissements ont été observés dans les différents groupes de traitement. Ainsi ces effets secondaires ne semblent pas être liés à la Doxycycline.



## 6. Discussion

La méthodologie que nous avons suivie a permis d'atteindre les objectifs. L'étude était un essai clinique randomisé ouvert. La durée de l'étude était de 6 semaines contrairement à celle de Taylor et *al.* en Tanzanie qui l'effectua en 8 semaines c'est dire que si cette étude donnait les mêmes résultats que Taylor *al.* ; elle apporterai une réduction de la durée du traitement de 8 semaines à 6 semaines relativement plus court.

Cette étude a été faite avec un effectif de 39 sujets qui semble être petit mais il n'a pas été observé dans les études précédentes un effectif supérieure à 100 sujets car Taylor et *al.* avaient un effectif de 72 sujets et Debrah et *al.* avaient 44 sujets.

Les gouttes épaisses nocturnes ont été effectuées, et les paramètres biochimiques et hématologiques ont été évalués avec les appareils qui sont le spectrophotomètre (Refloton®) et l'hemocue®. Les paramètres évalués étaient les suivants l'hémoglobine, la créatinémie, la bilirubinémie, les tests de grossesse pour les femmes en âge de procréer randomisées dans l'étude. Ces paramètres de l'étude sont les mêmes que ceux utilisés au Ghana par Debrah et *al.* en 2006.

Le choix du site d'étude n'était pas fortuit, guidé par le fait qu'il s'agissait d'une zone endémique car la prévalence à travers les cartes ICT était de 48 % lors d'une enquête menée en 2003 par Keiser et *Al.* En plus la zone de Sabougou n'était pas endémique à l'onchocercose donc n'a pas reçue d'administration de masse d'ivermectine qui peut avoir une influence sur les résultats de la présente étude.

La période d'étude qui s'étendait d'Avril 2004 à Mai 2006, était suffisante pour la réalisation de l'étude.

**Les résultats** : l'évaluation de la variation de la microfilaremie a été faite en fonction de la moyenne géométrique de la microfilaremie en utilisant pour la comparaison le Mann Whitney U test qui est un test non paramétrique (moins puissant que ceux paramétriques) dans les

différents groupes de traitement. Le paramètre utilisé est le même que celui de Debrah et *Al.* en 2006 au Ghana. L'analyse de ces résultats de la microfilaremie fait ressortir :

Qu'avant le traitement à la doxycycline 200 mg/jour pendant les 6 semaines, le groupe doxycycline présentait une microfilaremie qui n'est pas statistiquement significative comparée au groupe de contrôle ( $p=0,92$ ). Debrah et *al.* qui comparaient le groupe doxycycline à celui du placebo avaient noté une différence statistiquement significative entre ces deux groupes avant le traitement. Dans la présente étude cette différence n'étant pas significative nous pourrions mieux nous prononcer par rapport à une éventuelle variation de la microfilaremie.

A la première évaluation (6<sup>ème</sup> mois), la clairance de la microfilaremie était de 85 % [soit 17/20 sujets] dans le groupe doxycycline, cependant cette clairance était de 15,78% dans le groupe de contrôle [soit 3/19 sujets] ( $p<10^{-5}$ ). Cela permet de dire que la doxycycline a une action positive sur la clairance de la microfilaremie à *Wuchereria bancrofti* à 6 mois après le traitement à la doxycycline 200 mg/jour. Les observations se rapprochent de ceux de Debrah et *al.* qui observaient une clairance de 88% [soit 15/17 sujets] ( $p =0,65$ ) au 4<sup>ème</sup> mois d'évaluation. Cette clairance observée dans le groupe de contrôle confirme l'hypothèse selon laquelle il y a des cas de négativation naturelle de la microfilaremie

Le taux de réduction de la microfilaremie à la première évaluation (6<sup>ème</sup> mois) dans le groupe doxycycline était de 99,91 %. Le taux de réduction était de 61,36% dans le groupe de contrôle ( $p=0,009$ ). Ce taux de réduction qui a été observé suit la même tendance que la clairance.

La moyenne géométrique de la microfilaremie a varié de façon significative entre le groupe doxycycline et celui du contrôle ( $p<10^{-4}$ ). Ces résultats du 6<sup>ème</sup> mois se rapprochent de ceux de Taylor et *al.* au Ghana en 2003 qui avaient fait leur évaluation au 4<sup>ème</sup> mois et avaient utilisé la médiane comme paramètre d'évaluation et qui notaient une variation significative de la microfilaremie ( $p=0,017$ ). Cette baisse dénote

de l'efficacité de la doxycycline en 6 semaines de traitement en comparant le groupe de traitement au groupe de contrôle. Cependant si une évaluation au 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> permet de constater une réduction de la microfilaremie il serait intéressant de savoir la durée exacte au bout duquel la doxycycline est efficace en projetant de suivre dans d'autres études la variation au jour le jour.

A la deuxième évaluation (12<sup>ème</sup> mois), la clairance illustre mieux les effets de la doxycycline et celui de l'albendazole/ivermectine administré à la première évaluation (6<sup>ème</sup> mois) [ $p < 10^{-4}$ ]. Dans le groupe doxycycline et doxycycline puis albendazole/ivermectine la clairance est à 100% [soit 11/11 sujets pour le groupe doxycycline et 8/8 sujets pour le groupe doxycycline puis albendazole/ivermectine]. Cette clairance était de 50% [soit 3/6 sujets] dans le groupe albendazole/ivermectine. La clairance de 50% observée dans le groupe albendazole/ivermectine témoigne de l'effet de l'albendazole/ivermectine. Une analyse des résultats de ces groupes de traitement montre au 12<sup>ème</sup> mois que sans l'effet apporté par l'albendazole/ivermectine, la doxycycline seule est à mesure de donner une clairance complète. Ces observations sont les mêmes que ceux de Debrah et *al.* qui font état d'un sujet infecté/17 sujets inclus dans ce groupe, ce cas de sujet positif au 12<sup>ème</sup> mois serait dû à une réinfection.

Le taux de réduction suivait la même tendance qu'à la première évaluation (6<sup>ème</sup> mois) mais on remarque l'effet de l'albendazole/ivermectine qui donne un taux de réduction de 47,17% dans le groupe albendazole/ivermectine.

A la deuxième évaluation (12<sup>ème</sup> mois), la microfilaremie estimée par rapport à la moyenne géométrique montre une grande variation entre les groupes doxycycline, doxycycline puis albendazole /ivermectine comparés au groupe de contrôle ( $p < 10^{-4}$ ). Cependant le groupe albendazole/ivermectine comparé au groupe de contrôle, cette variation n'est pas significative ( $p = 0,09$ ). Les résultats du groupe doxycycline sont similaires de ceux de Debrah et *al.* qui rapportaient à leur deuxième

évaluation (12<sup>ème</sup> mois) une différence statistiquement significative entre le groupe de contrôle et le groupe doxycycline ( $p=0,0029$ ) mais il avait une moyenne géométrique plus basse que nous ne le rapportions. Pour le groupe doxycycline puis albendazole/ivermectine ces résultats expriment la même chose que le groupe doxycycline car nous ne constatons pas de différence par rapport à la variation de la moyenne géométrique entre ces deux groupes de traitement ( $p<10^{-4}$ ). Cela permet de dire que la diminution de la microfilariémie est la même avec ou sans l'apport de l'albendazole/ivermectine.

Aux titres des effets aduerses cette présente étude rapporte l'observation de nausées et vomissements dans tous les groupes de traitement avec 35% pour le groupe doxycycline, 10,52% dans le groupe de contrôle ( $p=0,15$ ). Quant à l'oesophagite sa présence était de 20% dans le groupe doxycycline, 36,84% dans le groupe de contrôle ( $p=0,24$ ). Cette étude n'a observé aucun cas de photosensibilité et de mycoses. Cette étude n'a pas observé de signes cliniques majeurs de la filariose lymphatique l'échantillon étudié. Les effets aduerses observés dans notre étude sont les mêmes que ceux signalés par Taylor et *al* en Tanzanie en 2005 qui n'avait pas observé d'effets aduerses après 10 jours de traitement. L'analyse des paramètres biologiques : la bilirubinémie, la créatinémie et l'hémoglobine montre que l'administration pendant 6 semaines de doxycycline 200mg/jour et de l'albendazole/ivermectine 6 mois plus tard n'ont pas eu d'influence sur ces paramètres car il y a pas de variations statistiquement significatives de ces paramètres entre les groupes de traitement pour chaque paramètre et aussi entre les évaluations d'avant traitement , du 6<sup>ème</sup> mois et du 12<sup>ème</sup> mois qui témoignent de la tolérance de la doxycycline en rapport avec les organes d'excrétion qui sont le foie et les reins. Ces résultats sont similaires à ceux de Debrah et *al*. réalisés au Ghana en 2006 et de Taylor et *al*. en Tanzanie en 2005 qui ne signalaient aucun changement de ces paramètres au cours de leurs évaluations. Ces données dénotent que la doxycycline est tolérable

pendant un traitement de 6 semaines. Il a été noté l'absence de 4 sujets à l'évaluation du 12<sup>eme</sup> mois.

Au regard de ces résultats nos investigations sur l'efficacité de la doxycycline pendant 6 semaines présentent des avantages qui sont de permettre d'anticiper les résistances qui seront dues aux traitements par les antifilaricides anciens et d'avoir des données de base qui permettront d'avancer vers l'application de ce traitement au traitement de masse pour les programmes de contrôle de la pathologie filarienne. Les limites sont la place des enfants de moins de 8 ans, les femmes enceintes et allaitantes qui pour l'instant sont exclus à cause de la contre indication de la doxycycline chez ces sujets. Le fait que notre échantillon est faible nous donne moins de chance de pouvoir l'extrapoler à la population générale. L'application de ce traitement en traitement de masse qui est difficile d'où la nécessité de faire d'autres études visant à réduire la durée d'administration afin de pouvoir l'administrer en traitement de masse.

## **7. Conclusion et recommandations**

### **7.1. Conclusion**

La doxycycline 200 mg/jour a une action sur la microfilaremie en la diminuant de façon importante à 6 mois et 12 mois après l'administration du médicament.

Son action est importante sur la clairance et le taux de réduction de la microfilaremie qui est plus importante au 12 mois après le traitement.

L'apport de l'albendazole /ivermectine n'est pas nécessaire pour le résultat escompté.

L'administration de la doxycycline 200mg/jour a une efficacité sur la réduction et l'arrêt de production des microfilaries par son action indirecte sur les vers adultes en agissant sur la bactérie endosymbiote *Wolbachia* et une innocuité pour les patients. Cependant cette investigation permet de conclure que l'administration de l'albendazole/ivermectine 6 mois après celle de la doxycycline conduit aux mêmes résultats que la doxycycline administrée seule. Cependant même si ce traitement est efficace et toléré son application pour le traitement de masse est difficile car elle nécessite une durée de 6 semaines.

Ainsi la doxycycline serait un bon régime individuel pour le traitement de *Wuchereria bancrofti*

## **7.2. Recommandations**

### **Aux chercheurs**

Nous leur demandons d'orienter leur recherche vers :

- une investigation sur la doxycycline en un schéma plus court pour adapter au traitement de masse.
- de faire des investigations sur d'autres antibiotiques qui pourraient être efficace contre la filariose lymphatique et ayant moins de contre indication que la doxycycline.

### **Aux programmes de lutte contre la filariose et aux décideurs**

Nous leur demandons :

- de sensibiliser les populations pour leur adhésion aux études de recherches pour de nouvelles stratégies thérapeutique.

### **Aux prestataires de santé des zones endémiques**

Nous leur demandons :

- de faire une prise en charge par la doxycycline des cas individuels de filariose lymphatique tout en respectant ses contre indications.

## **IX Références Bibliographiques**

1) **Achim Hoerauf Sabine Mand, Kerstin Fisher, Thomas Kruppa, Yeboah Marfo-Debrekyei, Lacet Debrah, Kenneth M D’Alexandre. Pfarr, Ohene Adjei et Dietrich W. büttner:** Doxycycline as a novel stragy against bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *W. bancrofti* and stop of microfilaria production. Med Microbiol Immunol (2003) 192: 211-21.

2) **Ramzy RM, Annals of Tropical Medicine and Parasitology:** application of PCR-based assays for monitoring *Wuchereria bancrofti* infection in Africa research and training center on vectors of diseases, Ain Shams University, Abbassia, Cairo, Egypt vol.96, supplement No2, s55-s59 (2002)

3) **Ramzy RM, Annals of Tropical Medicine and Parasitology:** Development and standardization of a rapid, PCR-based method for the detection of *Wuchereria bancrofti* in mosquitoes, for xenomonitoring the human prevalence of bancroftian filariasis, vol.96, supplement No2, s41-s46 (2002)

4) **Anonyme : sur la filariose lymphatique.**  
Aide mémoire N °102-OMS, révisé septembre 2000

5) **Anonyme :**  
La lutte contre la filariose lymphatique : manuel a l’intention des personnels de santé, OMS-geneve1988.

6) **Anti-Wolbachia treatment for lymphatic filariasis**

< <http://www.thelancet.com>>Vol365 june18, 2005

Etude pilote de l’efficacité de la doxycycline sur *Wolbachia* dans le traitement de la filariose lymphatique.  
Thèse de médecine 2007, soutenue par Mr Dolo Houseini au MRTC/FILARIOSE/FMPOS



7) **Brengues J et J Coz** : La filariose de Bancroft en Afrique de l'Ouest ; Mémoires de l'ORSTOM N° 79, 1973.

8) **Coulibaly Yaya Ibrahim** : Etudes des aspects parasitologiques, cliniques, et entomologiques de la transmission de la filariose lymphatique en zone de savane soudanienne au Mali (village de Bananbani et Sirokoro Niaré) Thèse de médecine 2002 N°38.

9) **Dembélé Benoit** : Impact du traitement par l'association Ivermectine Albendazole sur l'infection et la transmission de la filariose lymphatique en zone de Savane sud soudanienne, commune rurale de Kolokoba, Sikasso (Mali) thèse de médecine 2005, N°151.

10) **Diarra Bogoba** : Filarioses à *O. volvulus*, *W. bancrofti* et *T. perstans*. Evaluation épidémiologique avant la mise en eau du barrage de Sélingué. Thèse de Médecine, Février 1980 ; N°197.

11) **Edward Mitre, Thomas B. Nutman Lymphatic Filariasis:**  
Current Treatment Options in infectious Diseases 2001, 3:337-344.

12) **Rapport de l'OMS : épidémiologie de la filariose lymphatique dans le monde.**

<[Http://www.pondicherry.nic.in/filfree/vcrc/web/parakdr.htm](http://www.pondicherry.nic.in/filfree/vcrc/web/parakdr.htm)> 2004

13) **Etat de l'évaluation du fardeau de la filariose lymphatique dans la région africaine** : rapport sommaire unité de lutte contre les maladies transmissibles OMS-AFRO.2002

14) **Gentilini M, Dufflo B** : Médecine Tropicale : les maladies parasitaires. Flammarion, 2eme édition, Paris, 1977.

15) **Génétique et maladies infectieuses dans l'environnement tropical'' contrôle génétique de la compétence vectorielle des moustiques du genre *Aedes*.**

16) **George A. Punkosdy, David G. Addiss, and Patrick J. Lamimie:** Characterization of antibody Responses to *Wolbachia* Surface Protein in humans with lymphatic filariasis. *Infection and Immunity*, Sept. 2003, p. 5104-5114. Vol. 71, No. 9.

17) **Gerusa Dreyer, David Addiss :** Guide pratique pour la prise en charge des cas de lymphoedème, traitement et prévention des affections liées à la filariose lymphatique. USA, Hollis Publishing Compagny, 2003.

18) **Keiser, P.B., et al.** Clinical characteristics of post-treatment reactions to ivermectin/albendazole for *Wuchereria bancrofti* in a region co-endemic for *Mansonella perstans*. *Am J Trop Med Hyg* 2003 69(3):p. 331-5.

19) **la filariose lymphatique**

< <http://edisan.timone.univ-mrs.fr>> Site Web de l'université de la Méditerranée.

20) **ILM :** la PCR moustique permet de détecter les formes larvaires de *Wuchereria bancrofti*, parasite responsable de la filariose lymphatique en Polynésie Française, dans une population de moustiques. 2002  
<[http://www.ilm.pf/PCR moustiques-texte.html](http://www.ilm.pf/PCR%20moustiques-texte.html)> : ILM-PCR Moustiques,

21) **Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*:** a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* vol.365 Issue 9477, 18 june 2005, pages 2116-2121.

22) **Ottesen AE, Duke B, Karam M, Behbehani K.** Strategies and tools for the control/elimination of lymphatic filariasis, Bull. OMS, 1997; 75(6):491-503. Lettre d'Edisan N°21: *Wolbachia* et les filaires.

23) **Professeur Pierre Aubry** : Filarioses lymphatiques actualités 2002 (mises à jour juillet 2003). Médecine Tropicale.

24) **Rapport de l'OMS : Situation actuelle de la filariose en Asie** cinquante-troisième session du comité régional (bureau régional du pacifique occidental) <WPR/RC53/8>, 2002

25) **Techniques entomologiques pratiques pour la lutte anti paludique** : guide du stagiaire, OMS 1994 1-73p.

26) **Thiroux** : la filariose de Bancroft en Afrique de l'ouest, 1912.bull. Exot ; 5,438-450

27) **Touré. Yeya** : Bio-écologie des Anophèles dans une zone de savane soudanienne au Mali ; incidence sur la transmission du paludisme et de la filariose Bancroft. Thèse de 3ème cycle de ISFRA.

28) **Université de Lille, Traitement et Pathologie Filarienne**

<<http://arachosia.univlille2.fr/labos/parasito/Internat/Courspar/wucher.html>>,2004

29) **Thom Nuttman Tropical Medicine and international health:** test stip detection of *Wuchereria bancrofti* amplified DNA in wild-caught *Culex pipiens* and estimation of infection rate by a Pool Screen algorithm. 2002

30) **Med.hyg:** un antibiotique efficace contre l'éléphantiasis

< <http://medhyg.ch/article.php3?sid=1799>>.2003

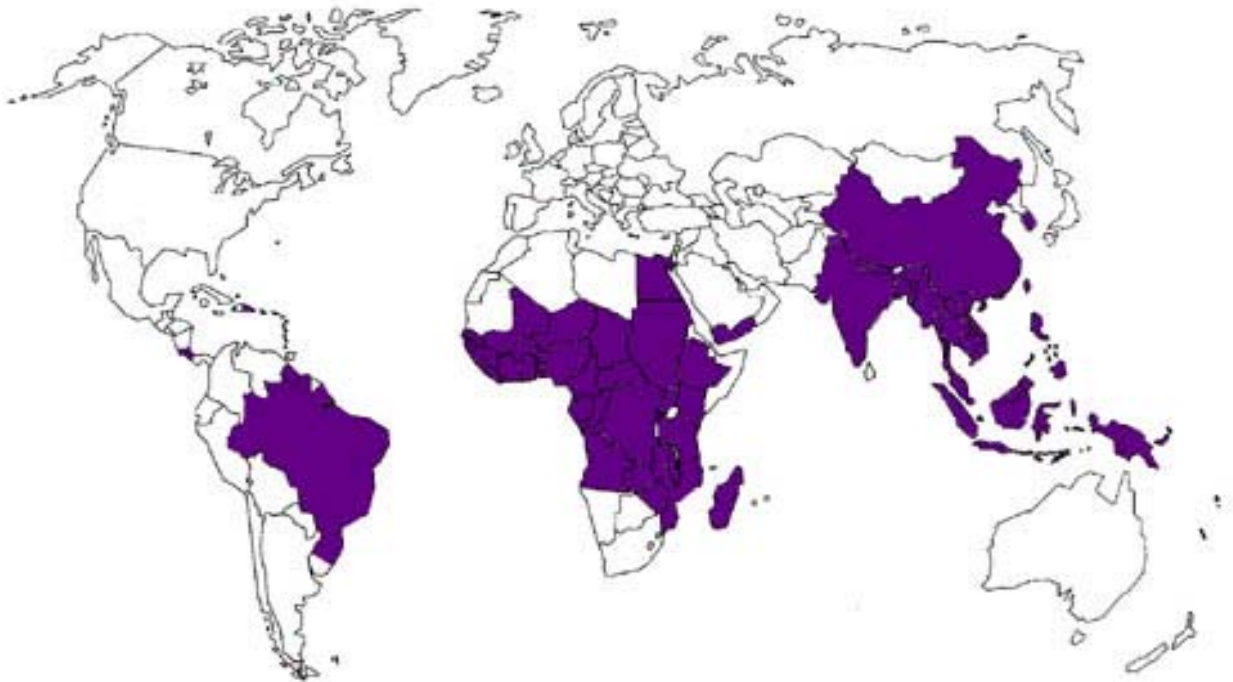
Etude pilote de l'efficacité de la doxycycline sur *Wolbachia* dans le traitement de la filariose lymphatique. Thèse de médecine 2007, soutenue par Mr Dolo Houseini au MRTC/FILARIOSE/FMPOS

31) **filarial journal: Welcome national institutes of health,**  
<<http://www.filariajournal.com/content/2/1/11>>.2004

32) **Santé sans passeport: Wolbachia et les filaires**  
<<http://santesanspasseport.free.fr/Fichiers/filarioses.htm>>.2005

33) **Williams SA, Laney SJ, Bierwert LA, Saunders LJ, Boakye DA, Fischer P, Goodman D, Helmy H, Hoti SL, Vasuki V, Lammie PJ, Plichart C, Ramzy RM, Ottesen EA,** Development and standardization of a rapid, PCR-based method for the detection of *Wuchereria bancrofti* in mosquitoes, for xenomonitoring the human prevalence of bancroftian filariasis.

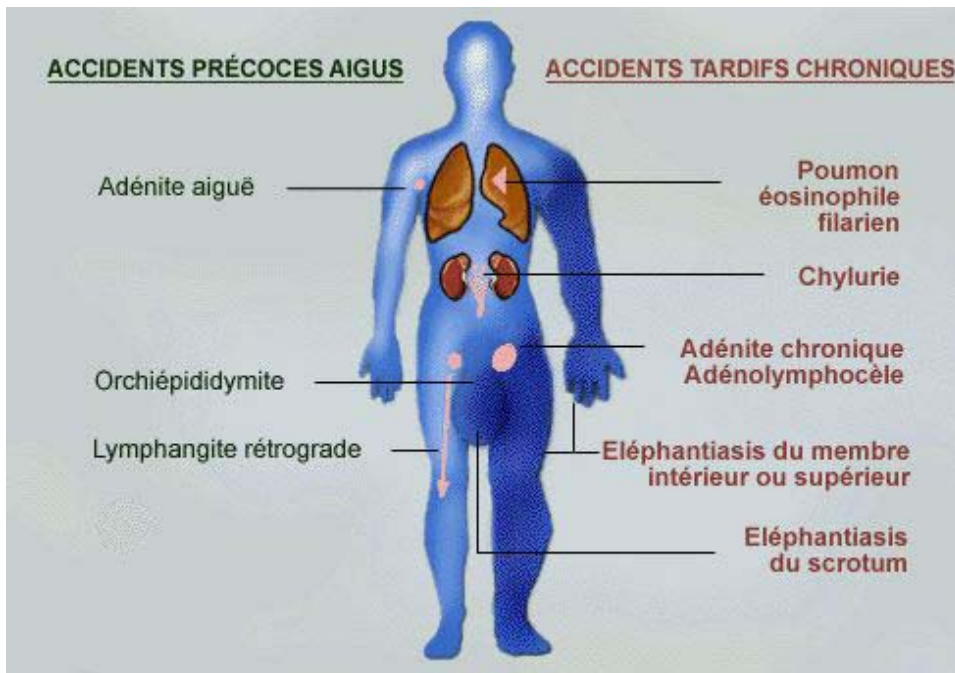
## Annexes



LA FILARIOSE LYMPHATIQUE DANS LE MONDE EN 2001

(Source : OMS/PacELF)

**Partie colorée en violet correspond à la zone endémique**  
**Répartition de la filariose à travers le monde**



**Manifestations cliniques chroniques de la FL. (source : université de Rouen)**



**Image : *Anopheles gambiae***

**source : [www.arbovirushealth.nsw.../mosquit/othermosq.htm](http://www.arbovirushealth.nsw.../mosquit/othermosq.htm).**



**Hydrocèle chez un habitant du site d'étude (source MRTC/filariose Mars 2006)**

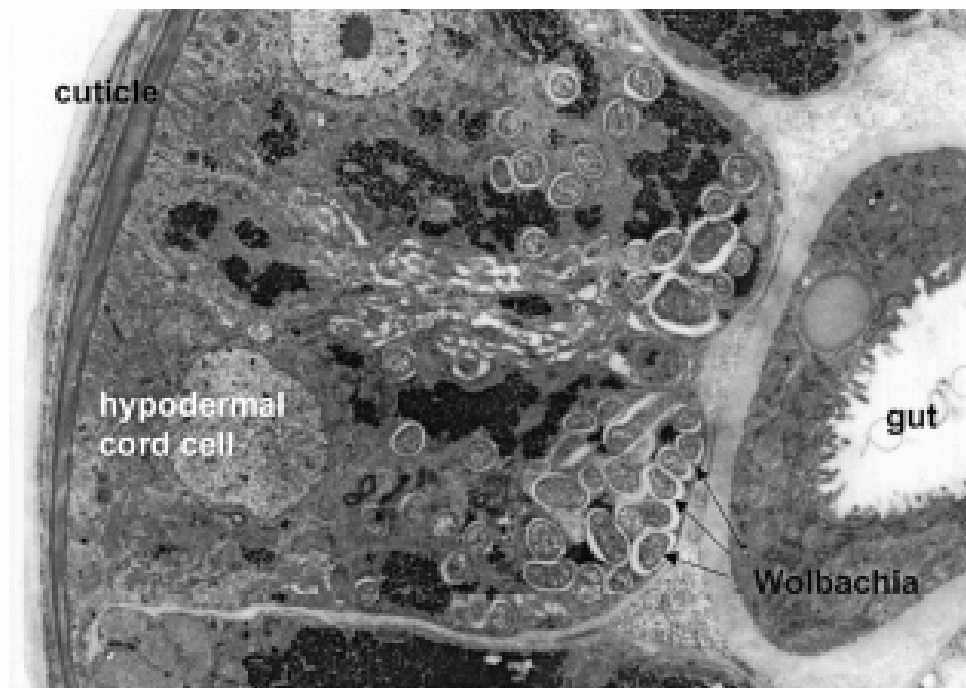


FIGURE 2. Ultrastructure of *Wolbachia* in the hypodermal lateral cord cell of *Brugia malayi*.

**Ultrastructure de *Wolbachia* dans l'hypoderme latérale de la cellule de *Brugia malayi*.**



Fiche de suivi

Scheduled Clinic Visits

ID - GSJ 199

Visit Day:	24	25	26	27	28	29	30	31
Date (dd/mm/yy)	08/06/05	09/06/05	10/06/05	11/06/05	12/06/05	13/06/05	14/06/05	15/06/05
Time (24 h time clock)	05:53	05:08	05:33	05:44	05:33	05:50	05:49	06:03
Doxycycline given	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N
Albendazole /ivermectin given	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N

**History since the last clinical visit**

Fever, chills	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Headaches	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Vomiting	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Diarrhea/abdominal pain	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Lymphangitis	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Respiratory Symptoms	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Pruritus	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Rash	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Other	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N

**Physical Exam**

Axillary Temperature in °C	35.3	35.5	36.2	35.9	35.4	37.3	36.0	36.8
Dehydration	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Anemia/Pallor	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Icterus/Jaundice	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N
Other	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N	Y <input checked="" type="checkbox"/> N

T ≥ 37.5 °C or any symptom or examination finding marked Yes requires explanation on physician's note pages with laboratory testing performed and results.

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Français**

**Nom:** Dolo

**Prenom:** Housseini

**Section:** médecine

**Titre:** " Etude pilote de l'efficacité de la doxycycline sur *Wolbachia* dans le traitement de la filariose lymphatique au niveau de l'aire de santé de Sabougou, préfecture de Kolokani."

**Année :** 2006-2007

**Pays:** Mali

**Lieu de dépôt:** bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et Odonto- Stomatologie (FMPOS).

**Secteur d'intérêt:** entomologie; parasitologie.

## English

**Name:** Dolo

**First name:** Housseini

**Section:** medicine

**Title:** "pilot study of doxycycline efficacy on *Wolbachia* in lymphatic filariasis treatment in Sabougou health center Kolokani area."

**Year:** 2006-2007

**Country:** Mali

**Discharge point:** Bibliotheque of faculty of medicine, pharmacy and odonto stomatogy

**Sector of interest:** entomology; parasitology

## **Résumé (Français)**

**L'étude de l'efficacité et de l'innocuité de la doxycycline 200 mg s'est déroulée dans l'aire de santé de Sabougou.**

**Au total 39 sujets (19 femmes et 20 hommes) ont été enrôlés. L'étude s'est étendue d'Avril 2004 à Mai 2006. : 20 sujets ont reçu la doxycycline 200 mg /jour pendant 6 semaines et 19 sujets ont constitué le groupe de contrôle. L'efficacité de la doxycycline a été évaluée 6 mois après le traitement à partir de la microfilaremie, la clairance et le taux de réduction de la microfilaremie.**

**A l'évaluation du 6<sup>ème</sup> mois ces 2 groupes ont été divisés chacun en deux sous groupes pour administrer l'albendazole/ivermectine et un sous groupe de chacun des 2 premiers en a reçu.**

**L'apport de l'albendazole/ivermectine a été évalué 6 mois plus tard au 12<sup>ème</sup> mois.**

**La microfilaremie nocturne la créatinémie, le bilirubinémie, le taux d'hémoglobine ont été mesurés.**

**Au deux évaluations (6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup>), les résultats ont montre une différence entre les groupes de traitement et de contrôle.**

**La clairance était de 85% ( $p < 10^{-5}$ ) dans le groupe doxycycline au 6<sup>ème</sup> mois et 100% ( $p < 10^{-4}$ ) au 12<sup>ème</sup> mois dans les groupes doxycycline et doxycycline puis albendazole/ivermectine.**

**Le taux de réduction était de 99,91% ( $p = 0,009$ ) au 6<sup>ème</sup> mois, ce taux passait à 100% ( $p = 0,01$ ) dans le groupe doxycycline et doxycycline puis albendazole/ivermectine.**

**Les paramètres biochimiques et hématologiques testés n'ont pas été modifiés au cours de l'étude.**

**La doxycycline est efficace et tolérée dans le traitement de la filariose lymphatique en 6 semaines. L'administration de la doxycycline seule ou avec l'albendazole/ivermectine conduit au même résultat par rapport à la clairance et au taux de réduction de la microfilaremie.**

**Mots clés : doxycycline 200 mg/jour pendant 6 semaines, *Wolbachia*, *Wucheria bancrofti*, réduction microfilaremie, clairance.**

## Summary (English)

6 week courses of doxycycline 200mg daily is doing in lymphatic filariasis endemic area in health center of Sabougou.

Different therapeutic regimens have been proposed in the LF treatment. More recently a new approach based on targeting *Wolbachia*, a symbiote of *W.bancrofti*.

The present study aimed at evaluating the efficacy and the safety of doxycycline, 200mg/day, in the treatment of lymphatic filariasis treatment targeting *Wolbachia*. A total of 39 subjects (20 males and 19 females) from Sabougou area were recruited between April 2004 and May 2006: 20 received doxycycline 200mg/ day for 6 weeks and 19 subjects constituted the control group.

Participants received albendazole (400mg) and ivermectin (2000µg/kg) at month 6. Treatment efficacy was evaluated 6 months later. The clearance of microfilariae in the doxycycline-treated group was 85% ( $p < 10^{-5}$ ). Right after this first evaluation the effect of albendazole/ivermectin were assessed. For that the two former groups were divided as follows. The doxycycline-treated group was divided into two groups: the first received albendazole (400mg) and ivermectin (2000µg/kg), the second received doxycycline. The control group also was divided into two groups. The first received albendazole/ivermectin and the second received nothing thus serving as control. An evaluation after 6 months showed 100% ( $P < 10^{-4}$ ) of clearance in doxycycline-treated and the doxycycline+Albendazole/Ivermectine groups. The reduction rate in microfilaremia went from 99.91 % after 6 months to 100 % after 12 months in the two groups. The microfilariae level was significantly reduced after at all follow up points. Interestingly there was significant difference between these two groups in term of clearance and microfilaremia reduction.

As far as the adverse reactions are concerned there were no significant differences between the doxycycline and the control groups. There was also no variation in the biochemical and hematological parameters

In conclusion the treatment with doxycycline for 6 weeks was effective in inducing a long-term amicrofilaremia.

Doxycycline alone and albendazole/ivermectin administration had comparable results in term of clearance and reduction rate.

**Key words:** doxycycline 200 mg/day during 6 weeks, *Wolbachia*, *Wuchereria bancrofti*, reduction microfilariae, clearance.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

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

**Je donnerai mes soins gratuits** à l'indigent **et je n'exigerai jamais** un salaire au-dessus de mon travail,

**Je ne participerai à aucun** partage clandestin d'honoraires

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

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

**Je garderai le respect absolu** de la vie humaine dès la conception.

**Même sous la menace**, je n'admettrai de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois humaines.

**Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres**, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

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

**Je le jure**