

RECHERCHE SYSTEMATIQUE DE PARASITES CHEZ LES LEPREUX AU MALI

A. DOLO, K. DIANE, I. COULIBALY, S. SOW, H. KONARE DIAWARA, A. FOMBA, M. A. THERA, A. DIALLO, S. KEITA, O. DOUMBO

Med Trop 2002; 62 : 503-506

RESUME • La pratique de la polychimiothérapie (PCT) de la lèpre, établie en 1981, a considérablement réduit le nombre de cas dans le monde. Cependant l'utilisation des médicaments de PCT antilépreuse (Dapsone, Rifampicine, Clofazimine) peut entraîner souvent des réactions qui sont traitées par les corticoïdes. La modification de la réponse immunitaire induite par la lèpre elle-même et l'immunosuppression imputable à la corticothérapie au long cours pourraient favoriser la survenue des infections parasitaires. Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons mené une étude cas témoins (lépreux, non lépreux) pour évaluer la fréquence des parasitoses. L'étude a eu lieu à l'Institut Marchoux de Bamako. Un examen de selles et d'urines, une biopsie cutanée exsangue (BCE), une goutte épaisse et un frottis mince ont été effectués chez tous les patients recrutés pendant une année. 121 lépreux et 219 non lépreux âgés de 10 à 84 ans ont été inclus dans l'étude de mars 1999 à février 2000. Soixante-deux pour-cent des lépreux étaient sous corticothérapie. La prévalence des portages de kystes d'*Entamoeba coli* et *Entamoeba histolytica* était plus élevée ($p=0,02$) chez les lépreux que chez les non lépreux. Parmi les helminthes, une différence significative a été obtenue avec les ankylostomes. Nous avons observé 3 cas de cryptosporidiose et un cas d'isosporeose chez les lépreux. Les prévalences des parasitoses urinaires (*Schistosoma haematobium* et à *Trichomonas vaginalis*) et des parasitoses cutanées (*Onchocerca volvulus*), ne présentaient pas de différence significative entre les deux groupes d'étude. La prévalence de *Plasmodium falciparum* était de 4,9% ($n=121$) chez les lépreux et de 7,8% ($n=219$) chez les non lépreux. En conclusion, malgré l'immunosuppression due à la lèpre ou à la corticothérapie, il n'y a pas réellement de risque de parasitoses importantes chez les lépreux. Des différences significatives de prévalence ont été observées pour les infections à *Entamoeba coli* et à *Entamoeba histolytica* qui ont une faible implication pathogénique. La pratique de la corticothérapie n'avait pas eu d'impact sur la prévalence de ces parasitoses; aussi, la pratique de la polychimiothérapie ne semblait pas avoir eu d'effet significatif sur le portage de *Plasmodium falciparum*.

MOTS-CLES • Parasitoses - Lèpre - Polychimiothérapie - Corticothérapie.

SYSTEMATIC SEARCH OF PARASITES AMONG PATIENTS WITH LEPROSY IN MALI

ABSTRACT • Practice of multidrug therapy in leprosy (combination Dapsone + Rifampicine + Clofazimine) established since 1981, has significantly reduced the incidence of the disease. However, immunosuppression due to treatment of multidrug therapy induced adverse reactions with glucocorticoid and the change in host immune response due to the leprosy itself, might increase the risk of parasitic infections. To test this hypothesis, we carried out a case-control study at the «Institut Marchoux» in Bamako. Stool and urine samples from all patients included in the study were examined for parasites identification. In addition, we performed thick and thin blood film to identify malaria infection and skin biopsy (snip) to detect onchocerciasis. A total of 121 cases of leprosy and 219 controls aged 10 - 84 years old were included in the study from March 1999 to February 2000. Sixty two percent ($n=121$) of cases were treated with glucocorticoid. The prevalence of infection due to *Entamoeba coli* and *Entamoeba histolytica* were higher in cases than in controls ($p=0,02$). The prevalence of infection due to hookworms was higher in cases than in controls. There was no difference of the infections to the other intestinal parasites. Three cases of cryptosporidiosis and one case of isosporosis were observed in leprosy group vs none in the control group. There was no significant difference between cases and controls with regard to prevalence of *Schistosoma haematobium*, *Trichomonas vaginalis* and *Onchocerca volvulus*. The prevalence of *Plasmodium falciparum* was 4,9% (6/121) in the leprosy case and 7,8% (17/219) in the control group. In conclusion, despite the corticotherapy and immunosuppression due to leprosy, there was no difference in prevalence of pathogenic parasites. *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica* which have significantly higher prevalence among the cases were not pathogen therefore there was no higher risk of severe intestinal parasitosis among the cases of leprosy. Treatment with glucocorticoid in patients with leprosy did not suggest any impact on the prevalence of this parasitic infections. In addition, multidrug therapy did not show any effect on the carriage of *Plasmodium falciparum*.

KEY WORDS • Parasitic infections - Leprosy - Multidrug therapy - Corticotherapy.

• Travail du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (A.D., Maître-assistant de parasitologie; M.A.T., Assistant de parasitologie; A.D., Professeur de biologie; O.D., Professeur de parasitologie) de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Bamako et de l'Institut Marchoux (K.D., I.C., Pharmaciens; S.S., H.K.D., A.F., Médecins; S.K., Professeur de dermatologie) de Bamako, Mali.

• Correspondance : A. DOLO, Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires/Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, BP 1805, Bamako, Mali • Fax : +223 22 81 09 • e-mail : adolo@mrtcbko.org ou mgndolo@yahoo.fr •

• Article reçu le 24/04/2001, définitivement accepté le 26/03/2002.

La lèpre est un des plus vieux fléaux de l'humanité bien que le bacille responsable n'ait été découvert qu'en 1874 par Hansen. Aujourd'hui encore on observe des cas de lèpre dans plusieurs régions du monde en 1995, 92% des cas de lèpre ont été enregistrés dans 25 pays les plus endémiques (9) dont le Mali.

Les experts de l'OMS pour des raisons pratiques ont défini deux grandes formes de la lèpre: la lèpre paucibacillaire (cas à frottis de peau négatif à l'examen bacilloscopique)

et la lèpre multibacillaire (cas à frottis de peau positif). Au cours des dix dernières années, la pratique de la polychimiothérapie (PCT) de la lèpre établie en 1981 (4-7), a considérablement réduit le nombre de cas dans le monde en général et en particulier au Mali. Cependant l'utilisation des médicaments de la PCT antilépreuse (Dapsone, Rifampicine, Clofazimine) entraîne souvent des réactions qui sont traitées par des anti-inflammatoires particulièrement les corticoïdes (6). La modification de la réponse immunitaire induite par la lèpre elle-même (1) et l'immunosuppression par la corticothérapie au long cours pourraient favoriser la survenue des infections parasitaires. Très peu d'études ont été faites sur la relation paludisme et lèpre. Le Mali étant une zone d'endémie lépreuse et parasitaire, il nous est paru opportun d'entreprendre cette étude avec deux hypothèses de recherche :

- les malades infectés par *Mycobacterium leprae* seraient plus sensibles aux infections parasitaires que les sujets non infectés;

- le traitement anti-lépreux (PCT) entraînerait une protection contre l'infection palustre.

Pour vérifier ces hypothèses, nous avons évalué la fréquence des parasitoses chez les lépreux par une étude cas / témoins à l'Institut Marchoux de Bamako. Nous nous sommes intéressés spécialement aux parasitoses intestinales, urinaires, cutanées et au paludisme.

MALADES ET METHODES

Lieu d'étude.

L'étude s'est déroulée à l'unité de biologie de l'Institut Marchoux, spécialisé dans la lutte contre la lèpre et les affections dermatologiques. L'Unité de Biologie est chargée d'assurer l'exécution des examens biologiques quotidiens, d'assurer la couverture biologique des enquêtes épidémiologiques et de participer à la formation et au recyclage des stagiaires et étudiants. Le protocole de recherche a été élaboré en collaboration avec les chercheurs du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali qui a assuré le contrôle de qualité de la lecture des lames.

Durée de l'étude.

Notre étude s'est déroulée de mars 1999 à février 2000. Cette durée nous a permis de couvrir les quatre saisons de l'année au Mali. Ceci est très important pour la prise en compte des variations saisonnières dans l'épidémiologie des affections parasitaires au Mali.

Type d'étude et échantillonnage

Nous avons effectué une étude de type cas/témoins non appariés. Le recrutement des patients lépreux (cas) et non lépreux (témoins) a été effectué parmi les malades se présentant à l'Institut Marchoux.

Les cas de lèpre étaient confirmés par la bacilloscopie et constitués par :

- les patients lépreux sous PCT;
- les patients lépreux ayant terminé leur PCT mais suivant une corticothérapie;

- les patients lépreux sous PCT et sous traitement corticoïde;

Les témoins ont été sélectionnés dans la sous population de patients se présentant au laboratoire pour un bilan médical, dans un autre contexte pathologique que la lèpre.

Ont été exclus de l'étude : les patients se présentant avec une demande d'examen de goutte épaisse et de frottis pour une suspicion de paludisme dans le but d'éviter des biais de sélection; les patients non lépreux sous corticothérapie présentant des symptômes de parasitose pour éviter des biais d'auto-sélection.

Suite à l'inclusion, un examen clinique complet des sujets d'étude a été réalisé. Selon le cas, les techniques de laboratoire ci-dessous décrites ont été appliquées pour la recherche des parasites.

Techniques de laboratoire.

Les techniques coprologiques suivantes ont été utilisées : examen direct à l'état frais et après coloration au lugol à 1 %, la technique semi-quantitative de Kato-Katz, la coloration de Henriksen-Poblensz (effectué chez tous les patients ayant les selles liquides pour le diagnostic des coccidioses) et la technique d'extraction de Baerman (anguillulose). Les urines ont été fraîchement prélevées et 10 ml d'urines ont été centrifugées et examinées pour la recherche d'oeufs de schistosomes et de flagellés. Les prélèvements pour la goutte épaisse (GE) et le frottis mince (séché et fixé immédiatement au méthanol) ont été colorés au Giemsa à 3%. La biopsie cutanée exsanguine (BCE) a été pratiquée en tenant compte des recommandations de l'OMS.

Analyse des données.

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel Epi-info (2). Les tests statistiques utilisés étaient : le Chi2 pour la comparaison des prévalences, le test de probabilité exacte de Fisher pour la comparaison des proportions à effectifs réduits et le test de Kruskal Wallis pour les comparaisons de moyennes. L'OR a été calculé pour dégager le risque des parasitoses liées au statut de lèpre. Le risque de première espèce a été fixé à 5% pour tous nos tests statistiques.

RESULTATS

Caractéristiques de l'échantillon étudié.

L'échantillon étudié comportait 121 lépreux et 219 témoins dont la moyenne d'âge était de $37,05 \pm 15,59$ ans (âge minimum : 10 ans, âge maximum : 84 ans) avec un sex ratio de 1,65.

Dans le groupe des lépreux, 78,6 % étaient multibacillaires et 62% (121) étaient sous corticothérapie.

Tableau I - Répartition de la population étudiée selon l'atteinte par *Mycobacterium leprae* et le type de lèpre.

Type de patients	Effectifs	%
Lépreux paucibacillaires	38	11,2
Lépreux multibacillaires	83	24,4
Non lépreux	219	64,4
<i>Total</i>	<i>340</i>	<i>100</i>

Tableau II - Prévalence du portage parasitaire intestinal chez les lépreux et les non lépreux.

Parasites	Lèpre (n = 121)		Non Lèpre (n = 219)		p	OR
	Positif	%	Positif	%		
Protozoaires	74	61,1	60	27,4	0,001	4,17
<i>Entamoeba coli</i>	58	47,9	45	20,5	0,001	3,56
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	5	4,1	1	0,5	0,04	9,4
<i>Enteromonas hominis</i>	1	0,8	2	0,9	ns	-
<i>Giarda intestinalis</i>	3	2,5	1	0,5	ns	-
<i>Iodamoeba butschlii</i>	5	4,1	1	0,5	ns	-
<i>Trichomonas intestinalis</i>	12	9,9	11	5,0	ns	-
Helminthes	43	35,5	38	17,3	0,001	2,63
<i>Srongyloïdes stercoralis</i>	5	4,1	1	0,5	0,04	9,4
<i>Ankylostomia duodenale/Necator americanus</i>	14	11,6	7	2,7	0,002	3,96
<i>Ascaris lumbricoïdes</i>	13	10,7	16	7,3	ns	-
<i>Hymenoleptis nana</i>	6	5	4	1,8	ns	-
<i>Enterobius vermicularis</i>	0	0	2	0,9	ns	-
<i>Shistosoma mansoni</i>	8	6,6	4	1,8	0,04	3,81
<i>Taenia trichiura</i>	0	0	1	0,5	ns	-
<i>Taenia saginata</i>	1	0,8	2	0,9	ns	-
Levures	14	11,6	11	5,0	0,026	2,47

NS : non significatif

Fréquence totale des parasitoses;

Sur l'effectif total des patients (n : 340), nous avons enregistré 57,4 % d'échantillons de selles positifs à l'examen direct et 20,9 % avec la méthode de Kato. Six échantillons de selles présentaient des larves d'anguillule (1,8 %). Parmi les 146 échantillons de selles traités selon la technique de Henricksen Pöblenz, trois (2,1 %) présentaient des oocystes de *Cryptosporidium* et un (0,7 %), des oocystes d'*Isospora belli*.

Vingt-trois des 340 gouttes épaisses (GE) effectuées étaient positives soit 6,8 %. Seuls deux patients avaient des microfilaires d'*Onchocerca volvulus*. Les 340 culots urinaires examinés ont permis de déceler 7 % d'œufs de *Shistosoma haematobium* et 6,8 % de formes végétatives de *Trichomonas vaginalis*.

Fréquence des différents parasites selon l'état du malade (lépreux, non lépreux).

La recherche des coccidies digestives a été effectuée chez 120 lépreux et 26 non lépreux présentant des selles liquides. Parmi 120 lépreux, trois avaient des oocystes de *Cryptosporidium* sp (n = 120) et un seul, des oocystes d'*Isospora* (n = 120). Aucun cas n'a été observé chez les non lépreux.

Nous avons observé 4,9 % (n = 121) de GE positive à *Plasmodium falciparum* chez les lépreux contre 7,8 %

Tableau III - Prévalence des protozoaires et des helminthes intestinaux selon le type de lèpre.

Type de lèpre	Protozoaires		Helminthes	
	Positif	Négatif	Positif	Négatif
Lépreux paucibacillaire	22	16	9	29
Lépreux multibacillaire	51	32	33	50
p	0,71		0,12	

(n=219) chez les non lépreux (NS). Deux cas de microfilaires (*Onchocerca volvulus*) ont été décelés chez des lépreux.

Relation entre la corticothérapie et les infections parasitaires.

Nous avons identifié 1 cas de cryptosporidose chez les lépreux sous corticothérapie (n=75) et 2 cas chez les lépreux sans corticothérapie (n=46). L'unique cas d'*Isospora* a été identifié chez un lépreux sous corticothérapie.

Nous avons observé 9,3 % (n=75) de GE positive chez les lépreux soumis à une corticothérapie contre 6,5% (n=46) en l'absence de corticothérapie (p : NS). De même, les prévalences de *S. haematobium* et de *Trichomonas vaginalis* ne différaient pas significativement chez les lépreux avec ou sans corticothérapie. Les 2 cas de microfilaires ont été détectés chez les lépreux sous corticothérapie.

Tableau IV - Fréquence des parasites intestinaux chez les lépreux traités ou non avec les corticoïdes.

Parasites	Corticothérapie		Tests statistiques
	avec (n=75)	sans (n=46)	
Protozoaires	56	18	p<0,001; OR = 4,58
<i>Entamoeba coli</i>	33	30	p=0,023
<i>Entamoeba histolytica</i>	4	1	NS
<i>Enteromonas hominis</i>	1	0	NS
<i>Giarda intestinalis</i>	2	1	NS
<i>Iodamoeba butschlii</i>	4	1	NS
<i>Trichomonas intestinalis</i>	11	1	NS
Helminthes	26	17	NS
<i>Srongyloïdes stercoralis</i>	5	0	NS
Ankylostome	7	7	NS
<i>A. lumbricoïdes</i>	9	4	NS
<i>H. nana</i>	1	5	p=0,029 (Fisher)
<i>Shistosoma mansoni</i>	6	2	NS
<i>Taenia saginata</i>	1	0	NS
Levures	11	3	NS

NS : non significatif

DISCUSSION

L'utilisation de la polychimiothérapie antilépreuse n'est pas toujours sans conséquence chez le lépreux. En effet la perturbation immunologique induite par l'infection lépreuse et l'immunosuppression provoquée par la corticothérapie pourraient accroître la susceptibilité des patients lépreux aux infections parasitaires. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons évalué les fréquences des différentes parasitoses entre lépreux et non lépreux par une étude cas-témoin. Nous avons ensuite comparé la prévalence des parasitoses entre les lépreux sous et sans corticothérapie. L'Institut Marchoux était le lieu indiqué pour cette étude car c'est une référence sous-régionale dans le dépistage et la prise en charge de la lèpre. A cet effet, il dispose d'un laboratoire permettant d'effectuer les différentes analyses relatives à la lèpre et les différents examens parasitologiques.

Nous avons inclus dans notre étude 121 lépreux et 219 non lépreux pendant 12 mois d'enquête prospective selon les critères d'inclusion appropriés. Nous avons évalué la puissance des résultats obtenus sur la base des échantillons effectivement inclus (nombre de cas de lèpre $n = 121$, ratio témoin/cas = 2) et de la proportion d'exposition des témoins (43,3%) pour un intervalle de confiance de 95%. La puissance calculée est de 86,8%, ce qui témoigne la validité des résultats obtenus. La majorité des lépreux étaient sous corticothérapie: 62% ($n=121$). Parmi les protozoaires, nous avons majoritairement observé *Entamoeba coli*, ceci est conforme à nos résultats antérieurs (3). *Ascaris lumbricoides* et les ankylostomes étaient les helminthes les plus fréquemment rencontrés dans notre étude.

Les prévalences des protozoaires et des helminthes étaient globalement plus élevées chez les lépreux que chez les non lépreux ($p < 0,001$). Dans le cas des protozoaires, cette différence significative est imputable aux kystes d'*Entamoeba coli* ($p < 0,001$) et d'*Entamoeba histolytica/dispar* ($p = 0,02$) qui ont une faible implication pathogénique. Parmi les helminthes, une différence significative a été obtenue avec les ankylostomes. Il a été observé 3 cas de *Cryptosporidium* sp et un cas d'*Isospora belli* chez les lépreux. Cependant, nous n'avons pas trouvé de différence selon le type de lèpre (lèpre paucibacillaire et multibacillaire). La prévalence de *Plasmodium falciparum* et celle des microfilaires étaient peu différentes entre lépreux sous polychimiothérapie et non lépreux. Pour les parasites urinaires (*Schistosoma haematobium*, *Trichomonas vaginalis*) et les parasites cutanés (*Onchocerca volvulus*), nous n'avons pas trouvé de différence significative entre lépreux et non lépreux. Nos résultats méritent d'être confirmés par d'autres travaux sur une cohorte plus importante de lépreux et de non lépreux.

Nos observations ne nous permettaient pas d'établir une relation entre la corticothérapie et la fréquence des para-

sitoses. Nous avons seulement observé une différence de portage d'*Entamoeba coli* plus élevée chez les sujets lépreux sous corticothérapie.

La prévalence de *Plasmodium falciparum* était de 4,9% (6/121) chez les lépreux et de 7,8% (17/219) chez les non lépreux. La différence n'est pas significative, mais les porteurs de parasites semblaient plus fréquents chez les non lépreux que chez les lépreux qui suivaient tous une polychimiothérapie. Il serait intéressant aussi d'effectuer ce volet de l'étude sur un échantillon plus important pour obtenir des résultats interprétables.

Au terme de cette étude, nous avons noté que malgré l'immunosuppression due à la lèpre ou à la corticothérapie, il n'y a pas réellement de risque de parasitoses importantes chez les lépreux; par conséquent, selon nos résultats, il n'est pas justifié de déparasiter systématiquement ou de proposer une chimioprophylaxie antiparasitaire aux malades de la lèpre. Cette étude doit se poursuivre avec un échantillon beaucoup plus grand ■

Remerciements • Nous remercions tous les techniciens du laboratoire de Biologie de l'Institut Marchoux pour leur collaboration dans le cadre de ce travail. Nos sincères remerciements s'adressent aux patients enquêtés lépreux ou non lépreux qui ont fait preuve de compréhension. Les études du DEAP sont supportées par des fonds de TDR/OMS.

REFERENCES

- 1 - BARRY RB., PADMINI S, JACINTO C *et Coll* - Still learning from leprosy. Proceedings of the 8th International Congress of Immunology Budapest, in «GERGELY J - Progress in Immunology» Springer & Hungarica ed, New York, 1992.
- 2 - DEAN AD, DEAN JA, BURTON AH, DICKER RC - Epi Info, Version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on micro-computers. USD Inc ed, Stone Mountain, Georgia, USA, 1999.
- 3 - DOLO A, CANCRINI G, TRAORE F *et Coll* - Protozooses et helminthoses intestinales dans une population d'un village de savane nord soudanienne du Mali (Afrique de l'Ouest). *Parasitologia* 1996; **38** : 585-589.
- 4 - GROSSETETE G, SONNECK JM, KEITA S *et Coll* - Lèpre : modalités évolutives. *Rev Prat* 1992; **42** : 606-612.
- 5 - OMS - Guide de l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique. WHO/LEP/95.1, 1996.
- 6 - OMS - Guide de la lutte anti-lépreuse 2^e édition. OMS ed, Genève, 1989, 131 p.
- 7 - OMS - La PCT : questions et réponses. WHO/LEP/97.8, Genève, 1997, 40 p.
- 8 - OMS 1997, 1998, 1999 - Résumé des données épidémiologiques du Mali. OMS-Oncho EPICARL 26-02-99.
- 9 - OMS - La situation de la lèpre dans le monde. *REH* 1998; **73** : 153-160.