Ascaris lumbricoides: analyse de son épidémiologie et de ses relations à d'autres infestations

Marilyn E. Scott

Institut de Parasitologie, Université McGill, Ste-Anne-de-Bellevue, Qué., Canada

Mots-clés

Ascaris lumbricoides · Epidémiologie, infestation · Rareté de l'eau · Transmission croisée · Immunologie · Infestations, concomitantes

Résumé

La présente analyse souligne les progrès effectués depuis 2004 dans la connaissance de l'épidémiologie de l'infestation par *Ascaris lumbricoides* et des interactions entre celle-ci et d'autres parasitoses concomitantes. Tandis que la rareté de l'eau augmente, les eaux usées non traitées sont de plus en plus utilisées afin d'irriguer les récoltes, ce qui accroît le risque de transmission. De nouvelles méthodes de détection et d'inactivation des œufs d'*Ascaris* dans l'eau, le sol et les aliments sont décrites. L'association entre la possession de porcs et l'infestation par *Ascaris* chez l'homme peut représenter une transmission croisée, car une hybridation entre les ascarides de l'homme et du porc survient plus fréquemment que l'on ne le pensait. Des analyses géospatiales ont prévu avec succès les taux d'infestation tant à un niveau régional (sur la base d'indices de végétation, de la température et de l'humidité) que dans des communautés (sur la base de facteurs sociaux et environnementaux). L'interprétation des réponses d'anticorps et de cytokines à *Ascaris* devient plus claire, tandis que des chercheurs reconnaissent le rôle du type d'antigène, de l'âge et des antécédents d'infestations par *Ascaris* et d'autres parasites. L'intérêt considérable suscité par les interactions entre *Ascaris* et d'autres infections (helminthes, paludisme, VIH, tuberculose) et l'allergie est montré. L'impact d'une infestation concomitante sur la conception des stratégies de contrôle est discuté, dont les bénéfices conférés par des polythérapies et les données indiquant que les nématodes intestinaux modifient l'efficacité des vaccinations infantiles. Enfin, des zones recommandées pour les futures recherches sont identifiées.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introduction

Au cours du siècle dernier, des progrès des connaissances sur la quasi-totalité des parasitoses ont contribué à réduire la prévalence de ces maladies dans de nombreuses populations. Il est cependant regrettable que ces infestations fassent encore partie de la vie quotidienne de la majorité des populations défavorisées vivant dans les régions tropicales et subtropicales. Au centre de la scène se trouvent les trois nématodes intestinaux fréquents présents dans les sols, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* et l'ankylostome, qui infectent un nombre estimé de respectivement 1,4, 1 et 1,2 milliard de personnes, représentant environ 25% de la population mondiale [1]. Les estimations de la charge pathologique résultante sont peut-être plus importantes que les nombres de sujets atteints, étant respectivement de 10,5, 6,4 et 22,1 millions d'années de vie ajustées en fonction du handicap [2].

La présente analyse est centrée sur *A. lumbricoides* (désigné ici par son nom générique d'*Ascaris*) et donne un aperçu des principaux développements des recherches depuis 2004. Elle démontre également la nécessité de considérer les parasitoses d'une façon beaucoup plus globale que celle traditionnellement adoptée, tant dans le contexte des recherches que dans celui de la pratique clinique, en soutenant qu'une personne peut être simultanément infectée par une population très diverse d'autres helminthes ainsi que par des protozoaires, bactéries et virus, et que ces agents pathogènes interagissent entre eux et avec leur hôte d'une façon affectant de façon capitale la conception des interventions de prévention et de contrôle.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel
0250–9644/08/0661–0007\$24.50/0

Accessible en ligne à:
www.karger.com/anf

Marilyn E. Scott
Institute of Parasitology
McGill University (Macdonald Campus), 2111 Lakeshore Road
Ste-Anne-de-Bellevue, Que. H9X 3V9 (Canada)
Tel. +1 514 398 7966, Fax +1 514 398 7857, E-Mail marilyn.scott@mcgill.ca

Cycle vital du parasite et épidémiologie

Cycle vital et pathologie

Ascaris est transmis par l'ingestion d'œufs [pour une analyse, voir 1, 3]. Ces œufs éclosent, les larves pénètrent à travers l'intestin et migrent par les vaisseaux portes jusqu'au foie et aux poumons où elles sont expulsées par la toux et dégluties, processus qui demande plusieurs semaines. Après leur retour dans l'intestin, les larves parviennent à maturité et deviennent des vers adultes mâles et femelles d'une longueur voisine de respectivement 20 et 30 cm.

La phase migratoire est responsable de réactions inflammatoires et d'hypersensibilité affectant le poumon, dont une pneumopathie et une éosinophilie pulmonaire. Les manifestations pathologiques induites par les vers adultes sont notamment une malabsorption, une occlusion intestinale et l'invasion du cholédoque ou de l'appendice, aboutissant à une pancréatite aiguë ou à une appendicite. *Ascaris* a été également associé à une altération des fonctions cognitives. Les premières données sont dans l'ensemble peu probantes [4], mais Ezeamana et coll. [5] ont observé que des enfants des Philippines (âgés de 7–18 ans) atteints d'une infestation d'intensité modérée à élevée par *Ascaris* présentaient de moins bonnes réponses à des tests cognitifs de mémoire que des enfants non infestés, après correction en fonction du statut nutritionnel, d'indicateurs socio-économiques et d'autres infestations par des helminthes.

La période allant de l'ingestion des œufs à leur détection dans les fèces est de 10 à 11 semaines et la durée de la vie des vers adultes et de un à deux ans. Au cours de cette période, les adultes s'accouplent et des œufs d'*Ascaris* sont émis dans les fèces. Les estimations de la fécondité varient considérablement en fonction des régions géographiques, allant de 10 à 220 œufs par ver femelle et gramme de fèces [6]. Les œufs d'*Ascaris* sont plus résistants à la dessiccation que ceux de l'ankylostome ou de *Trichuris*. Leur survie est allée jusqu'à 15 ans dans des conditions environnementales favorables [3]. Ils sont également très adhésifs [7] et se fixent facilement aux fruits, aux légumes, au sol et aux particules de poussière, aux jouets d'enfants, aux billets de banque, aux mouches et aux blattes [3, 8–10].

Facteurs de risque associés à une transmission

La transmission des œufs d'*Ascaris* est typiquement associée à une ingestion accidentelle de terre [11], mais une consommation délibérée de celle-ci ainsi que de légumes, feuilles et fruits contaminés est également importante. L'ingestion intentionnelle de terre («pica») est un facteur important de risque d'ascaridiose chez l'enfant [12] ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante dans certaines populations. Au Kenya occidental, 45,7% des femmes enceintes enquêtées étaient géophages, consommant en moyenne 45,4 g de terre/jour vers le milieu de leur grossesse et 25,5 g/jour à 6 mois post-partum [13]. À la suite d'un traitement par mébendazole à 28–32 semaines de grossesse, la prévalence d'*Ascaris* (% infectées) a été

significativement plus élevée chez les femmes géophages à 3 et 6 mois post-partum que chez celles ne consommant pas de terre [14], indiquant une réinfestation plus rapide chez celles qui en consommaient. Il est intéressant de noter que la prévalence a augmenté plus rapidement chez les femmes qui consommaient la terre de termitières typiquement trouvées aux environs du domicile comparativement à celles consommant d'autres terres meubles habituellement achetées et dont la contamination par des œufs d'*Ascaris* est donc moins probable [14]. L'ingestion de terre de termitière a été également décrite comme un facteur de risque d'ascaridiose chez des enfants de 7 à 9 ans en Afrique du Sud [12].

Des données de plusieurs études suggèrent que le risque de transmission par des aliments contaminés peut s'accroître alors que des pressions visant à minimiser l'utilisation d'engrais artificiels et à conserver l'eau favorisent indirectement la réutilisation d'eaux usées comme engrais organique et pour l'irrigation des récoltes en plein air et des serres [15]. Au Maroc, la prévalence d'*Ascaris* était significativement plus élevée chez les enfants vivant dans une zone périurbaine où les eaux usées urbaines étaient utilisées pour l'irrigation (13,3%) que chez des enfants dont les modalités de vie étaient similaires mais vivant dans une zone où l'irrigation était réalisée au moyen d'eau de puits (1,7%) [16]. Une enquête sur des légumes vendus sur des marchés urbains du Ghana a révélé des œufs d'*Ascaris* dans les échantillons pour 60% des laitues, 55% des choux et 65% des cébettes, ce qui correspond à des nombres d'œufs d'helminthes (dont *Ascaris*, *Trichuris*, ankylostome et *Schistosoma*) de respectivement 1,1, 0,4 et 2,7/g de poids frais [17]. De ce fait, le risque de transmission d'*Ascaris* à partir de sources alimentaires devrait augmenter dans les situations où l'eau est rare, et où l'utilisation d'eaux usées non traitées pour l'irrigation est considérée comme la seule alternative pour assurer la continuité de la production d'aliments [17], malgré des recommandations contraires.

L'ensemble des facteurs prédictifs environnementaux, sociaux et comportementaux d'une émission élevée d'œufs d'*Ascaris* n'est pas toujours cohérent en fonction des études, mais divers facteurs ont été souvent rapportés en fonction de la population considérée (enfants d'âge préscolaire ou scolaire, femmes migrantes, vendeurs de rue, communautés dans leur ensemble), notamment la surpopulation du domicile [18–20], le faible degré d'instruction des mères [18, 20–22], l'absence de sanitaires clos [20, 22], l'alimentation inadéquate en eau [18–20], la pauvreté [18, 20, 22–25], le mauvais état nutritionnel [24, 26, 27], l'utilisation de biosolides d'origine humaine à titre d'engrais et pour l'irrigation [16], la géophagie [12], le non lavage des mains avant les repas [25], l'élevage de porcs ou de bétail [20, 25, 28] et la consommation de porc cru et de plantes aquatiques sans cuisson [25].

À titre d'exemple, Traub et coll. [20] ont effectué une enquête auprès de foyers situés sur des plantations de thé en Inde et ont identifié six facteurs pronostiques significatifs de prévalence d'*Ascaris*: âge (enfants), surpopulation du domicile (plus

de 6 personnes), emploi (la prévalence a été plus élevée chez les travailleurs des plantations que chez le personnel d'encadrement), absence de sanitaires, possession de porc et faible degré d'éducation. Trois de ces facteurs (âge, surpopulation et possession de porc) ainsi qu'une origine Hindoue ont été également associés à une densité élevée d'*Ascaris*, mesurée par le nombre d'œufs par gramme de fèces (OPG). Cependant, le type d'emploi et l'absence de sanitaires ne sont pas entrés dans le modèle final de densité, probablement parce que ces facteurs étaient hautement corrélés respectivement à une surpopulation au domicile et à la possession de porc.

L'association à la possession de porc est intrigante, en raison de l'intérêt persistant pour le potentiel zoonotique de la transmission d'*Ascaris suum* du porc à l'homme. Les porcs peuvent agir comme des disséminateurs mécaniques d'œufs d'*Ascaris*, car les œufs d'*A. suum* non embryonnés traversant l'intestin du porc conservent leur infectiosité pour cet animal, qui est coprophage [29]. L'épidémiologie moléculaire indique qu'une infestation croisée est peu fréquente [30], mais des données en faveur d'une hybridation entre vers porcins et humains sympatriques [31] a été récemment décrite. Criscione et coll. [31] ont examiné 23 loci microsatellites de 129 *Ascaris* recueillis chez des porcs et des sujets en Chine et au Guatemala et chez des sujets au Népal. Leur analyse, qui reposait sur des méthodes bayésiennes de regroupement destinées à détecter les profils de colonisation des hôtes et à identifier des vers hybrides, a indiqué que 4% des vers provenant du Guatemala et 7% de ceux provenant de Chine étaient hybrides. Les auteurs ont considéré que ces résultats indiquaient qu'une transmission croisée entre le porc et l'homme pouvait survenir plus fréquemment que précédemment détectée [31].

Profil de l'âge

Le profil épidémiologique de l'infestation par *Ascaris* dans une communauté est bien documenté et est similaire entre toutes les régions où cette parasitose est endémique. Ce profil résulte en grande partie de l'ingestion continue d'œufs, aboutissant à la superposition de vers existants et nouvellement arrivants, et à une réinfestation rapide à la suite d'un traitement médicamenteux. De ce fait, dans les zones où *Ascaris* est endémique, l'infestation des sujets par ce ver est probablement présente pendant une grande partie de la vie.

Des infestations ont été décrites chez des enfants dès l'âge de 5 mois [32] et leurs prévalence et intensité augmentent rapidement avec l'âge. Chez des nourrissons vivant à Zanzibar, la prévalence d'*Ascaris* a augmenté d'environ 7% dès l'âge de 5 à 9 mois à environ 20% de 10–11 mois [32]. La prévalence et l'intensité atteignent typiquement leur maximum chez les enfants âgés de 6 à 10 ans [33].

La prévalence demeure habituellement élevée même dans la population adulte, mais l'intensité diminue typiquement dans cette dernière [33]. Ce fait a été interprété comme résultant d'une association entre une réduction des contacts avec les œufs du parasite et une résistance immunologique cumulée

aux nouvelles infestations [34]. Une troisième explication a été récemment proposée par Galvani [35], qui a suggéré que le lent développement d'une résistance avec l'âge pouvait résulter de la diversité antigénique des souches parasitaires circulantes. Il est intéressant de noter que des cas d'infestation élevée ont été également décrits chez des sujets âgés [36] et pourraient être plus fréquents que rapportés, car la plupart des enquêtes basées sur des communautés n'identifient pas les personnes âgées en tant que groupe d'âge distinct pour analyse des données. La population des sujets âgés s'accroît dans de nombreux pays où *Ascaris* est endémique, et la santé ainsi que l'immunocompétence déclinantes de ces personnes peuvent les exposer à un risque d'infestation élevée et de morbidité associée.

Profil spatial à grande échelle

Les études épidémiologiques menées par le passé se sont principalement centrées sur les profils de l'infestation en fonction de l'âge et, parfois, sur des modifications de l'infestation en fonction du temps, mais l'intérêt s'est plus récemment déplacé vers des profils géographiques de l'infestation, tant au niveau de petits villages qu'à celui d'un pays dans son ensemble. Ces recherches ont substantiellement bénéficié de méthodologies d'analyse de systèmes géographiques, des importantes bases de données spatiales aujourd'hui disponibles et de la facilité d'emploi des systèmes de géopositionnement portables [37, 38]. Les indices provenant de la végétation sont étroitement associés à des informations sur la température et la pluviométrie expliquant la présence de poches ou de régions entières d'un pays où la prévalence d'*Ascaris* peut être très élevée ou inhabituellement basse. Un indice normalisé de différence entre végétations reposant sur une imagerie par satellite à une résolution d'un kilomètre a été par exemple un facteur prédictif significatif d'infestation par *Ascaris* et d'intensité des réinfestations [12]. Brooker et coll. [39] ont démontré que la température de surface des terrains et la pluviométrie étaient des déterminants importants d'*Ascaris* en Ouganda. La prévalence a été plus élevée dans les régions où les températures maximales de surface des terrains étaient inférieures à environ 38°C et a été considérablement plus basse à des températures superficielles plus hautes. Au Sri Lanka, Gunawardena et coll. [40] ont observé que le nombre total de jours de pluie par mois (jours humides) donnait une meilleure corrélation à l'intensité des infestations par *Ascaris* et au taux de réinfestation par ce parasite que la pluviosité mensuelle totale ou la température moyenne mensuelle. La prévalence n'excède typiquement pas 10%, sauf si la pluviométrie annuelle est supérieure à 1 000–1 400 mm, en fonction des conditions de sol locales [39]. Il est intéressant de noter que, lors d'une étude des facteurs climatiques influençant la diversité des espèces des agents pathogènes pour l'homme, Guenier et coll. [41] ont observé que les écarts des températures mensuelles et l'étendue maximale des précipitations étaient de meilleurs facteurs prédictifs de différences latitudinales des assemblages des parasites helminthiques humains que les valeurs moyennes.

Il existe également des différences considérables de prévalence et de densité à des échelles spatiales beaucoup plus fines. Par exemple, la prévalence d'*Ascaris* est allée de 6,7 à 55% chez les enfants de 9 à 12 ans de 43 écoles de la zone forestière de Pernambuco, Brésil [42]. Au Cameroun, la valeur moyenne des OPG d'*Ascaris* chez les enfants âgés de 4 à 11 ans a été près de deux fois plus élevée dans un village que dans un autre distant de seulement 6 km, malgré une apparente similitude entre les deux localités [43]. A cette échelle spatiale, des facteurs environnementaux et liés au mode de vie jouent probablement un rôle plus important que la pluviométrie et la température [39]. Des chercheurs du Brésil ont par exemple mis au point un modèle géospatial utilisant des données sur l'éducation des mères, les revenus familiaux, la consommation d'eau filtrée et le nombre de personnes par pièce afin de décrire efficacement à une résolution de 30 m les régions à risque d'infestation par *Ascaris* chez les enfants âgés de 1 à 9 ans [18].

Agrégation au sein de communautés

En sus des profils typiques âge-prévalence et âge-densité, l'infestation par *Ascaris* est agrégée au sein de la population, de telle sorte que la majorité des vers est présente dans une petite partie de la population hôte [33]. Cette agrégation paraît résulter d'une hétérogénéité entre hôtes concernant divers facteurs influençant les taux d'exposition aux œufs dans l'environnement ainsi que l'implantation et la survie des parasites.

Un grand nombre des facteurs de risque de transmission, d'implantation et de survie d'*Ascaris* sont communs dans les familles ou les foyers, et il n'est donc pas surprenant qu'*Ascaris* soit également agrégé au niveau du foyer. Des regroupements par foyer ont respectivement représenté 21 et 39% de la variance d'infestations sévères (définies comme >10 000 OPG) dans des régions urbaines et rurales de la municipalité d'Americainhas, Brésil [44]. En Ouganda du sud-ouest, 51% de la variance totale dans le 90^{ème} percentile des OPG ont été expliqués par le foyer lors d'une enquête à l'échelon d'une communauté [45], et, en Chine, le foyer a représenté 31,7% du risque d'infestation par *Ascaris* [46].

Des efforts se poursuivent afin de déterminer le rôle de facteurs génétiques dans la sensibilité à l'infestation par *Ascaris*, particulièrement à la suite d'une étude menée au Népal ayant indiqué que 30–50% de la variabilité de la charge parasitaire en *Ascaris* pouvaient être imputés l'héritage génétique [47]. Des examens de suivi du génome dans la même population ont révélé que des gènes situés sur les chromosomes 1 et 13 étaient significativement liés aux OPG d'*Ascaris* [48], et qu'au moins un pouvait intervenir dans l'activation des lymphocytes B. Ces analyses ont également détecté une héritabilité significative des cytokines IL-4, IL-5, IL-10 et IFN- γ et des rapports IL-4/IFN- γ et IL-10/IFN- γ , indicateurs de processus régulateurs T [49]. Ellis et coll. [46] n'ont cependant pas détecté une composante génétique significative du risque d'infestation par *Ascaris* lors de leurs études de l'agrégation familiale d'infestations par helminthes en Chine, bien que l'utilisation de données sur

la prévalence (et non sur la densité) puisse être une explication. Des différences génétiques concernant le gène STAT6, qui intervient dans la voie de signalisation immunitaire Th2, ont été également liées à l'intensité de l'infestation par *Ascaris* [50].

L'agrégation a d'importantes conséquences, car les quelques sujets intensément infestés souffriront plus probablement des conséquences cliniques de l'infestation. Bien que la production d'œufs par ver femelle diminue tandis que la charge parasitaire augmente [6], ce processus dépendant de la densité n'est pas suffisant pour réduire l'émission nette d'œufs par des sujets sévèrement infestés au-dessous de celle provenant de sujets légèrement infestés, et, en raison de la dispersion agrégée d'*Ascaris*, les quelques sujets sévèrement infestés jouent un rôle clé dans la contamination de l'environnement par les œufs. De hauts degrés d'agrégation devraient également accroître la stabilité de l'association hôte-parasite, rendant la population parasitaire plus résistante à des forces externes telles qu'un contrôle médicamenteux, avec la conséquence prévisible d'une éradication plus difficile d'infestations hautement agrégées [51].

Enfin, un grand nombre des facteurs exposant un sujet à un risque d'infestation sévère ne se modifie pas au cours de l'ensemble de la vie et, en conséquence, certains individus sont prédisposés à une infestation sévère [52]. De ce fait, au niveau d'une communauté, ces sujets émettant une quantité élevée d'œufs avant un traitement médicamenteux réacquièrent rapidement de grands nombres de parasites à la suite du traitement, tandis que ceux dont les OPG sont bas ne réacquièrent probablement uniquement que quelques parasites.

Immunologie

Réponses immunitaires à Ascaris

Ascaris induit une puissante réponse humorale caractérisée par une élévation d'IL-4 et d'IL-5, une éosinophilie et des IgE spécifiques d'*Ascaris*, signe caractéristique d'une réponse immunitaire Th2 [53; pour une analyse, voir 54]. Une corrélation entre les titres d'anticorps et la production d'œufs n'est pas toujours détectée [55], mais des données indiquent que des sujets présentant des taux élevés d'anticorps spécifiques anti-*Ascaris* et de cytokines Th2 ont des OPG plus bas, ce qui suggère qu'une exposition continue aux œufs d'*Ascaris* à partir de l'environnement agit comme un stimulus permanent maintenant des réponses immunitaires protectrices élevées, et que les sujets dont la réponse est réduite tendent à émettre une quantité plus importante d'œufs, ce qui indique une faiblesse de leur aptitude à contrôler l'infestation [56–58].

Au moins trois facteurs paraissent expliquer les différences entre les résultats des études: type d'antigène, isotype de la réponse anticorps et âge [34, 59]. Il semble n'exister aucune association entre l'intensité de l'infestation et les réponses IgE ou IgG4 à des antigènes bruts [34]. Cependant, la réponse IgE spécifique à une forme recombinante d'allergène d'*Ascaris* (rABA-1A) a été associée à une résistance à ce parasite. Les titres d'IgE

Fig. 1. Relation entre les réponses anti-corps à un allergène recombinant d'*Ascaris* (rABA-1A) et le nombre d'œufs d'*Ascaris* par gramme (OPG) de selles corrigé en fonction de l'âge chez des sujets âgés de 4–11 ans (**a, b**) et de 12–36 ans (**c, d**) résidant au Cameroun. Les données présentées concernent les réponses IgG4 (**a, c**) et IgE (**b, d**). Les titres d'IgG4 s'accroissent avec l'intensité de l'infestation chez les sujets âgés de 4 à 11 ans, mais les titres d'IgE diminuent avec l'accroissement de l'intensité chez les sujets de 12–36 ans. Les valeurs mentionnées sont celles du rho (r) de Spearman et de p . * $p < 0,05$. Reproduit avec l'autorisation de Turner et coll. [34].

anti-rABA-1A ont diminué avec l'accroissement de l'intensité de l'infestation par *Ascaris* chez des participants âgés de 12 à 36 ans au Cameroun [34], comme l'indique la figure 1, et des réponses IgE élevées à des glycolipides d'*Ascaris* ont été également détectées chez des enfants légèrement infestés du Cameroun, par rapport à des enfants fortement infestés et des témoins européens non infestés [59]. En revanche, les titres d'IgG4 anti-rABA-1A ont augmenté avec l'intensité de l'infestation par *Ascaris* chez des enfants âgés de 4 à 11 ans (fig. 1) [34], et il en a été de même de la réponse IgG4 à des protéines chez des enfants indonésiens [59]. L'observation la plus intéressante est peut-être celle montrant que le rapport IgG4/IgE en réponse au rABA-1A a augmenté avec la valeur des OPG pour *Ascaris* [34], indiquant que l'IgG4 pouvait bloquer la réponse IgE nécessaire à une résistance à *Ascaris* ou interférer avec le passage d'IgG4 à IgE de la production de classes d'Ig. Turner et coll. [34] ont suggéré que ces réponses pouvaient être modulées par des processus régulateurs impliquant l'IL-10.

Dans la même population, Jackson et coll. [57, 58] ont examiné les réponses aux cytokines avant et 8–9 mois après un traitement destiné à éliminer les parasites. Utilisant une analyse en composantes principales qui leur a permis de condenser d'importantes quantités de données en quelques variables principales, ils ont également pu démontrer qu'une sensibilité générale à *Ascaris* ou *Trichuris* était négativement associée aux réponses à dominante Th2 (régies par l'IL-13) chez des enfants

âgés de 4 à 13 ans, comme le montre la figure 2, mais non chez des sujets âgés de 14 à 57 ans [57]. Ils ont également montré qu'une résistance à une réinfestation était positivement associée à une réponse à dominante Th2, principalement régie par IL-5 [57]. Une analyse séparée des données sur les deux parasites [58] a démontré que les profils d'expression des cytokines étaient spécifiques d'espèce. Pour *Ascaris*, une association négative a été détectée entre les réponses à dominante Th2 (régies par l'IL-13) et les OPG avant traitement, mais non après traitement. En revanche, les OPG de *Trichuris* n'ont été négativement associés aux réponses à dominante Th2 qu'après traitement, et ont impliqué à la fois l'IL-13 et l'IL-5, comme l'indique la figure 3. Les études de Williams-Blangero et coll. [47–49] ont nettement démontré qu'au moins une certaine variabilité de la capacité des réponses immunitaires avait une composante génétique (voir Agrégation au sein de communautés, page 10).

Il est important de noter que les nématodes exercent également un effet inhibiteur sur les réponses immunitaires de l'hôte. *A. suum* libère de puissantes molécules immunosuppressives qui interviennent avec la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques [60]. Les protéines purifiées conservent leur aptitude à inhiber la production d'anticorps dépendante des lymphocytes T et à bloquer à la fois les réponses Th1 que Th2 par modulation de l'IL-4 et de l'IL-10 [61]. La présence de processus similaires est également probable dans l'infestation humaine par *Ascaris*. De ce fait, la variabi-

Fig. 2. Relation entre la réponse d'une cytokine et la sensibilité à l'infestation par *Ascaris* et *Trichuris* chez des enfants âgés de 4 à 13 ans résidant au Cameroun, calcul basé sur une analyse en composantes principales. L'axe des x représente un ensemble de données traduisant la sensibilité générale à l'un ou l'autre des nématodes, sur la base de l'émission fécale d'œufs. L'axe des y indique les données moyennes normalisées pour l'IL-13 (a) et l'IL-5 (b), sur la base de la réponse ex vivo à 3 antigènes d'origine parasitaire (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris muris* et antigène sécrétoire-excrétoire de *T. muris*). L'IL-13 diminue avec l'accroissement du score général de sensibilité ($F_{1,60} = 5,80$; $p = 0,019$) et la réponse IL-5 présente une tendance similaire mais non significative ($F_{1,58} = 3,70$; $p = 0,059$). Reproduit avec l'autorisation de Jackson et coll. [57].

lité du titre des anticorps et des taux de cytokines pourrait être partiellement liée à la capacité de réponse de l'hôte à des molécules immunosuppressives de ce type.

Ascaris et Allergie

De très nombreuses données récentes démontrent que l'environnement Th2 induit par une infestation par *Ascaris* est bénéfique en prévenant et/ou contrôlant diverses affections

Fig. 3. Relation entre les réponses de cytokines à dominante Th2 chez des enfants âgés de 4 à 13 ans résidant au Cameroun et le logarithme des OPG d'*Ascaris lumbricoides* avant traitement ou des OPG de *Trichuris trichiura* 8-9 mois après traitement, sur la base d'une analyse en composantes principales. L'axe des y indique un ensemble de données traduisant principalement des cytokines Th2. Les OPG pour *Ascaris* ont été négativement corrélés à la réponse à dominante Th2 avant le traitement médicamenteux ($F_{1,59} = 5,95$; $p = 0,0018$) mais non après une réinfestation. En revanche, les OPG pour *Trichuris* n'ont pas été associés à la réponse à dominante Th2 avant le traitement, mais lui ont été négativement corrélés après celui-ci ($F_{1,45} = 6,38$; $p = 0,015$). Reproduit avec l'autorisation de Jackson et coll. [58].

atopiques et auto-immunes, où une réponse agressive Th1 est pathogène [50]. Ce phénomène paraît résulter d'une régulation croisée entre les phénotypes de réponse Th1 et Th2 ou de l'influence de cytokines régulatrices T [62], et pourrait dépendre de l'haplotype spécifique STAT6 intervenant dans les signaux immunitaires Th2 [50]. L'atopie se compose de manifestations cliniques d'hypersensibilité médiées par IgE, en particulier la rhinite allergique (rhume des foins), l'eczéma, l'asthme et diverses allergies alimentaires, et est définie au plan opérationnel comme la positivité d'un test cutané à des extraits de pneumallergènes ou par la présence dans le sérum d'une IgE spécifique de l'allergène.

L'interaction entre *Ascaris* et les maladies atopiques diffère en fonction des infestations prises en compte, qu'elles soient présentes ou passées [63]. Des données montrent également que la présence d'autres infections, par exemple une tuberculose active, modifie cette interaction [64]. Une récente étude menée en Afrique du Sud, où la prévalence d'*Ascaris* chez les enfants âgés de 6 à 14 ans n'était que de 14,8%, a montré qu'un taux élevé d'IgE spécifique anti-*Ascaris* (mais non la présence

d'œufs d'*Ascaris* dans les selles) augmentait le risque de positivité de tests cutanés à des pneumallergènes très divers ainsi que de rhinite atopique et d'asthme, mais que cet effet n'était pas détectable chez des enfants atteints de tuberculose active [64]. En Equateur, des chercheurs ont montré une étroite corrélation négative entre une réactivité à des tests cutanés à des allergènes et une infestation par *Ascaris* [65]. Chez la souris, une infestation aiguë par *A. suum* a exacerbé des manifestations allergiques, tandis qu'une infestation chronique a exercé un effet protecteur [66]. Une distinction similaire a été observée lors d'études menées chez l'homme. Une méta-analyse de données relatives à la présence d'œufs dans les selles [67] a révélé qu'une infestation actuelle était associée à un accroissement du risque d'asthme, tandis qu'une étude rétrospective de cohortes en Allemagne de l'est a démontré que des enfants ayant des antécédents d'infestation par vers intestinaux (*Ascaris* et/ou oxyures) présentaient une réduction des eczémas atopiques et non atopiques et étaient moins exposés à un risque de sensibilisation allergique à des pneumallergènes communs [62].

Une autre observation récente et intrigante [68] pourrait apporter une autre explication de l'association entre *Ascaris* et de nombreuses réponses allergiques, car ce ver partage un antigène commun avec plusieurs allergènes environnementaux. Arruda et Santos [68] ont observé que la tropomyosine était présente chez des invertébrés très divers, dont *Ascaris*, et qu'une IgE dirigée contre cette molécule pouvait être décelée chez plus de 50% de sujets vivant dans des régions où *Ascaris* est endémique.

***Ascaris*, croissance et malnutrition**

La malnutrition altère les réponses immunitaires, ce qui peut se traduire par un accroissement de la sensibilité aux infections [pour une analyse, voir 69, 70]. Les effets négatifs d'*Ascaris* sur l'absorption de la vitamine A et des lipides, des protéines et de certains glucides, associés à l'anorexie induite par l'infestation, expliquent la croissance médiocre des enfants infestés par *Ascaris* et l'amélioration de la croissance évidente à la suite d'un traitement antiparasitaire [70, 71]. De fait, des parents ont indiqué que ce traitement avait accru l'activité et l'appétit de leurs enfants [72]. Une récente étude menée au Panama a indiqué que les taux de réinfestation par *Ascaris* étaient réduits à la suite de l'administration de supplément en vitamine A chez des enfants d'âge préscolaire [27]. Cette conclusion est en accord avec des observations effectuées au Mexique, montrant que des enfants âgés de moins de 2 ans, infestés par *Ascaris* et ayant reçu une supplémentation en vitamine A, présentaient une concentration fécale d'IL-4 plus élevée que des enfants infestés ayant reçu un placebo [73]. Ces études sont encourageantes car elles démontrent l'étendue des bénéfices d'interventions nutritionnelles pour la santé.

L'infestation par *Ascaris* est insuffisamment étudiée chez le nourrisson. Des données émergentes suggèrent cependant que

des nourrissons sont infestés dès l'âge de 5 mois [32], et que l'infestation est importante chez ces enfants. Stoltzfus et coll. [74] ont récemment démontré qu'une réduction de la prévalence et de l'intensité des infestations à *Ascaris* sous l'effet d'un traitement par mébendazole entraînait une amélioration beaucoup plus importante de la croissance d'enfants âgés de 6 à 30 mois que celle d'enfants âgés de 30 à 71 mois, malgré la moindre intensité initiale de l'infestation des enfants les plus jeunes. Dans des régions où l'infestation est très fréquente, les enfants sont probablement infestés avant que leur propre système immunitaire ne soit totalement fonctionnel. La présence de quelques parasites chez un nourrisson peut également être cliniquement plus significative que celle du même nombre de vers chez un enfant plus âgé.

Une nouvelle forme de malnutrition est émergente dans de nombreux pays en développement: l'obésité. Parmi les enfants d'âge scolaire vivant dans des îles du Pacifique où *Ascaris*, *Trichuris* et l'ankylostome sont endémiques, ceux infectés par des helminthes ont été exposés à un risque significativement plus faible d'élévation de l'indice de masse corporelle, un indicateur de surpoids [19]. Cette enquête menée auprès de 27 écoles a révélé que plus de 10% des enfants étaient en surpoids dans 6 d'entre elles, et que 10% étaient en retard de croissance staturo-pondérale dans 5 autres. Des initiatives de santé publique doivent désormais lutter à la fois contre la sous-nutrition et la surnutrition. Il est indispensable de mieux connaître les interactions entre surnutrition et parasitose, et de déterminer l'ensemble le plus adéquat d'interventions dans les populations où sous-nutrition et surnutrition coexistent.

Diagnostic

Présence d'œufs dans les selles

L'observation d'œufs dans des échantillons de selles est la plus fréquemment utilisée des diverses techniques de détection de l'infestation par *Ascaris*. Des études nécessitant une estimation de la densité utilisent typiquement la technique de Kato Katz. Il est important de noter que cette technique ne détecte fréquemment pas les œufs non fécondés [32], et qu'une technique de concentration peut donc être plus adéquate chez les nourrissons pouvant être infectés par un parasite d'un seul sexe ou pour le suivi d'une réinfestation peu après un traitement antiparasitaire. Dans les zones où des ankylostomes sont présents, il est également indispensable d'examiner les échantillons dans les quelques heures suivant leur préparation afin que les résultats concernant ce parasite puissent être considérés comme fiables. D'autre part, le remplacement du vert de malachite par une solution nigrosine/éosine a été recommandé, car permettant la visualisation des œufs d'ankylostomes sur les plaques de Kato Katz [75].

Les études épidémiologiques menées par le passé n'ont souvent apporté des données que sur la prévalence des infestations, mais l'importance de données sur l'intensité de celles-ci est de

plus en plus reconnue. Des chercheurs ont répondu en fournissant plus constamment ces informations. De nombreux auteurs ont cependant décrit la densité selon les catégories de l'OMS, légère (<5 000 OPG), modérée (5 000–50 000 OPG) ou élevée (>50 000 OPG) [6]. Sur la base de l'analyse de Hall et Holland [6] ayant démontré une variabilité géographique considérable de la production d'œufs par les *Ascaris* femelles, il est difficile de savoir si ces catégories de l'OMS sont appropriées dans toutes les régions, car des charges parasitaires élevées pourraient être considérées à tort comme modérées ou même légères.

Diagnostic immunitaire

Si les informations sur les antécédents d'exposition à *Ascaris* sont plus pertinentes que la présence d'une infestation par ce parasite [63], les IgE spécifiques anti-*Ascaris* peuvent être un marqueur utile d'exposition antérieure, et plus adéquates que la recherche d'œufs dans des échantillons de selles lors d'études de l'effet d'*Ascaris* sur l'immunocompétence [76] (voir *Ascaris* et VIH, page 16).

Œufs dans les eaux usées

Le développement de nouvelles approches diagnostiques a été centré sur des méthodes de PCR en temps réel permettant la détection d'œufs dans l'environnement. Pecson et coll. [77] ont utilisé, avec un succès satisfaisant, une PCR quantitative d'une région d'espacement transcrite de façon interne d'un ADN ribosomal, qui a donné des résultats similaires à ceux de la microscopie traditionnelle pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement par la chaleur, les ultraviolets et l'ammoniaque dans l'élimination des œufs d'*Ascaris* des boues d'épuration.

Stratégies de contrôle

L'objectif de la plupart des programmes de contrôle [pour une analyse, voir 78] est de réduire l'intensité des infestations, car il semble que les quelques enfants hautement infestés sont non seulement exposés à un risque plus élevé de morbidité induite par l'infestation, mais contribuent également de façon majeure à la transmission car émettant un très grand nombre d'œufs dans leurs selles. Fait intéressant, une récente étude théorique, qui a décrit de façon plus explicite la répartition des vers entre des sujets, suggère qu'une réduction de l'intensité pourrait ne pas exercer un effet aussi important que l'on ne le pensait généralement sur la réduction de la transmission [51], en raison de mécanismes dépendant de la densité au sein de la population des parasites, rendant la relation entre charge parasitaire et production d'œufs hautement non linéaire.

Anthelminthiques

La méthode de loin la plus fréquente de contrôle d'*Ascaris* est un traitement anthelminthique. Une dose orale unique d'albendazole réduit de plus de 95% les OPG d'*Ascaris* et est

d'utilisation sûre dans le cadre de campagnes de traitement de masse [79]. De plus, elle réduit également les OPG de *Trichuris* et d'ankylostome, bien que moins efficacement que dans le cas d'*Ascaris* [80, 81]. Le principal désavantage du traitement médicamenteux est une réinfestation rapide, qui nécessite des administrations réitérées du produit afin d'obtenir des bénéfices durables.

Les programmes de contrôle à l'échelon d'une communauté sont le plus souvent centrés sur une administration par l'intermédiaire du système scolaire, car l'intensité de l'infestation tend à être la plus élevée chez les enfants d'âge scolaire. L'administration par l'intermédiaire des écoles est donc plus efficace qu'une distribution communautaire ou à domicile. En République de Corée [82], un dépistage au plan national mené chez tous les enfants d'âge scolaire suivi d'un traitement anthelminthique deux fois par an de tous ceux infestés de 1969 à 1995 a réduit de 55,4 à 0,02% la prévalence nationale d'*Ascaris*. Cette réduction remarquable a coïncidé avec des investissements dans des infrastructures et une très forte augmentation du produit national brut annuel par habitant, de 210 dollars américains en 1969 à 10 315 en 1997, deux facteurs ayant également pu contribuer à la réduction de la transmission d'*Ascaris*.

Les descriptions de résistances à des anthelminthiques utilisés en cliniques sont rares, mais des données indiquent l'émergence de résistances. A Madagascar, un traitement par le lévamisole tous les 2 mois pendant 16 mois a réduit avec succès la prévalence d'*Ascaris* et l'intensité des infestations par ce parasite au cours des 8 premiers mois [83], mais la prévalence et l'émission d'œufs ont augmenté par la suite, malgré la poursuite du traitement tous les 2 mois.

Le coût des programmes de traitement de masse peut être réduit par l'utilisation de médicaments génériques localement produits, mais un contrôle de qualité est nécessaire. Une comparaison entre l'albendazole de GlaxoSmithKline et deux génériques produits au Népal a montré que les trois produits avaient une efficacité identique pour la réduction des OPG d'*Ascaris*, mais que les taux de guérison étaient plus bas avec l'un des génériques [84]. Une efficacité réduite nuira non seulement à l'efficacité du programme, mais pourra également favoriser l'émergence de résistances au produit.

D'autres mesures de réduction des coûts ont été explorées. Au Vietnam, le coût par enfant d'un traitement administré à l'école a diminué de 0,77 à 0,03 dollars américains à la suite de l'amélioration de l'efficacité de la distribution et de la formation des enseignants, et également de la suppression de l'enquête initiale et des activités de suivi [71]. Il est compréhensible que certains pays souhaitent réduire le coût de ces programmes, mais le suivi et l'évaluation sont essentiels pour l'introduction en temps utile de modifications de la fréquence du traitement médicamenteux ou du médicament préférentiel ou d'interventions alternatives ou additionnelles nécessaires. Sans un programme de suivi, l'efficacité insuffisante d'un générique et l'émergence de résistances pourraient ne pas être décelées en temps opportun.

Sanitaires, hygiène et éducation pour la santé

Il faut noter que l'utilisation de latrines ne réduit pas toujours la prévalence ou l'intensité des infestations par *Ascaris*. Dans des plantations de thé du Sri Lanka, la contamination fécale élevée de l'environnement due à une défécation indisciplinée a pu abolir tout bénéfice de l'utilisation de latrines [85]. De plus, les latrines Ecosan conçues pour l'obtention de biosolides sûrs pour application en agriculture peuvent être également une source de contamination. Au Salvador, les foyers qui enterraient des biosolides provenant de latrines Ecosan ont été 8,3 fois plus exposés à une infestation par *Ascaris* que ceux utilisant des fosses où les biosolides demeuraient [28].

En Ouzbékistan, la promotion de comportements hygiéniques (lavage des mains, élimination sûre des fèces et ébullition de l'eau de boisson) par des méthodologies participatives a réduit avec succès de 30% au bout d'un an le taux de réinfestation par parasites intestinaux (dont *Ascaris*), comparativement à des enfants traités ne bénéficiant pas de l'intervention éducative [86]. Le risque d'infestation par *Ascaris*, *Trichuris* et/ou ankylostome a augmenté de 4,1 fois chez des écoliers d'Îles du Pacifique qui ne disposaient pas d'alimentation en eau, quelle qu'ait été la qualité de l'eau qui leur était accessible [19], soulignant l'importance de l'accès à l'eau dans les écoles. Il est toutefois intéressant de noter que, bien qu'un lavage régulier des mains avant les repas ait réduit la prévalence d'*Ascaris* chez 176 sujets âgés de 2–50 ans vivant dans des plantations de thé du Sri Lanka, l'intensité des infestations par *Ascaris* n'a pas été influencée par la source d'eau utilisée pour les boissons ou l'hygiène, ni par l'ébullition de l'eau de boisson ou par le lavage des mains avant les repas et après chaque défécation [85].

Vaccins

Il n'existe aucun vaccin anti-*Ascaris*, et il est probable qu'aucun ne sera développé avant de nombreuses années. Les chercheurs demeurent cependant confiants, en raison de données montrant que des réponses anticorps à une forme recombinante d'allergène d'*Ascaris* humain (rABA-1A) sont associées à une réduction des OPG de ce parasite (fig. 2, 3) [34] et en raison de résultats prometteurs observés à la suite d'une vaccination transmuqueuse expérimentale de porcs contre *A. suum* [87].

Élimination des œufs d'*Ascaris* de l'eau, du sol et des aliments

Une récente enquête menée auprès de centres de traitement de l'eau en Iran a révélé que le traitement des eaux usées avait réduit le nombre d'œufs d'helminthes à moins d'un par litre [88], taux considéré comme acceptable par l'OMS à des fins d'irrigation. Une étude a montré qu'une digestion anaérobie dans des conditions thermophiles pendant 30 minutes à 53–55°C avait réduit de trois fois le nombre d'œufs d'*A. suum* [89], mais un autre travail a indiqué qu'une irradiation par ultraviolets avait peu d'effet [90]. La chaux est fréquemment utilisée, et plusieurs études ont évalué les conditions nécessaires à un

contrôle efficace. Capizzi-Banas et coll. [91] ont pu inactiver des œufs d'*Ascaris* par exposition à la chaux pendant 75 minutes à 55°C ou 8 minutes à 60°C. Plus récemment, Bean et coll. [92] ont montré que le processus consistant à exposer des œufs d'*Ascaris* à la chaux à pH élevé (12 puis 11,5) pendant une durée allant jusqu'à 72 heures à température ambiante n'avait aucun effet sur la viabilité (ces auteurs ont incidemment observé que cette méthode d'exposition à la chaux réduisait l'infectiosité de bactéries, de virus et de *Giardia*, mais accroissait celle des oocystes de *Cryptosporidium*!). Un facteur souvent non pris en compte dans l'évaluation des conditions d'inactivation est la concentration en ammoniacale, car ce dernier peut réduire à la fois le pH et la température nécessaires à l'inactivation d'œufs d'*Ascaris* dans des échantillons de boues d'épuration [93]. Un traitement par température élevée peut également permettre l'obtention de purin sûr pour utilisation à titre d'engrais. L'utilisation d'un système de compost desséché de façon biologique avec aération forcée et température dépassant 55°C pendant 4 jours a empêché la formation d'embryons dans des œufs d'*Ascaris* [94].

L'élimination des œufs d'*Ascaris* présents sur les aliments est particulièrement difficile, mais une récente étude a montré que l'application d'une pression hydrostatique élevée (<241 MPa pendant 60 secondes) s'opposait à la formation d'embryons dans des œufs d'*A. suum* [95]. Cette observation ouvre une nouvelle possibilité pour la destruction d'œufs qui ont déjà contaminé des denrées alimentaires.

Infestations et infections concomitantes

Ascaris et autres helminthes

Ascaris est rarement le seul parasite présent dans une population. Parmi des femmes enceintes incluses dans une étude menée en Ouganda, 15% étaient séropositives pour le VIH, 15% atteintes de paludisme, 38% porteuses d'ankylostomes, 13% de *Trichuris*, 6% d'*Ascaris*, 15% de *Strongyloides* et 22% de *Mansonella perstans* [96]. De plus, *Ascaris* est rarement le seul parasite présent chez un sujet donné. À titre de seul exemple, l'examen de selles lors d'une enquête menée auprès de 1 240 personnes à l'échelon d'une communauté à Americaninhas, Brésil, a révélé que plusieurs espèces d'helminthes intestinales étaient simultanément présentes chez plus de 50% de la population [44].

Des infestations concomitantes chez un même hôte peuvent survenir de façon fortuite. Une enquête réalisée auprès de 1 370 enfants (âgés de 6 à 11 ans) en Palestine [97] a révélé que les deux parasites intestinaux les plus fréquents, *Ascaris* (prévalence: 12,8%) et *Giardia* (prévalence: 8,0%) étaient simultanément présents chez 1,02% des enfants, soit exactement le pourcentage fortuit attendu ($0,128 \times 0,08 = 0,0102$). Dans de nombreux cas cependant, une infestation conjointe ne peut s'expliquer par des événements aléatoires. Sur la base d'un ensemble complet de données obtenues auprès de 335 foyers au

Tableau 1. Comparaison entre les fréquences observée et prévue d'infestations uniques ou multiples par helminthes chez 1 332 sujets résidant à Americaninhas, Minas Gerais, Brésil, en 2004 et odds ratio (correction en fonction de la tranche d'âge, du sexe, de la présence d'autres infestations et du regroupement par foyer) concernant l'association du premier parasite mentionné au second

Espèce présente	Pourcentage de la population		χ^2	Prob > p	Odds ratio corrigé (IC 95%)	Prob > p
	observé	attendu				
<i>Ascaris</i> uniquement	6,1	7,8	3,1	0,080		
Ankylostome uniquement	11,4	20,6	41,6	<0,0001		
<i>Schistosoma mansoni</i> uniquement	4,6	8,0	13,4	<0,0001		
<i>Ascaris</i> avec ankylostome	19,9	16,7	4,6	0,03	3,65 (2,71–4,91)	<0,001
<i>Ascaris</i> avec <i>S. mansoni</i>	3,8	6,5	9,9	0,001	0,99 (0,75–1,29)	0,917
Ankylostome avec <i>S. mansoni</i>	17,9	17,1	0,3	0,610	2,95 (2,19–3,98)	<0,001
<i>Ascaris</i> , ankylostome et <i>S. mansoni</i>	19,0	13,8	13,0	0,0003		

Adapté de Fleming et coll. [98] avec autorisation.

Brésil [98], une triple infestation par *Ascaris*, *Schistosoma mansoni* et ankylostome a été significativement plus fréquente que prévu, et il en a été de même d'une double infestation par *Ascaris* et ankylostome et par *Ascaris* et *S. mansoni*. Ces associations de deux parasites sont demeurées plus fréquentes que prévues, même après correction en fonction de l'âge, du sexe, du regroupement des foyers et de la présence d'autres infestations (tableau 1). Bien que la présence conjointe d'*Ascaris* et *S. mansoni* ait été décelée plus souvent que prévu, le nombre d'œufs dans les selles a été plus bas pour les deux espèces que dans les cas où chacune d'entre elles était présente isolément, suggérant une association antagoniste [98], comme cela a été également décrit chez des porcs simultanément infestés par *A. suum* et *Trichinella spiralis* [99].

Des infestations conjointes peuvent provenir d'un mode commun de transmission ou de facteurs domestiques ou génétiques communs. L'association positive entre *Ascaris* et *Trichuris* observée par Ellis et coll. [46] en Chine s'est expliquée par des facteurs domestiques, qui ont représenté 32,7% du risque d'infestation conjointe, et par une constitution génétique, qui a expliqué 16,3% du risque d'infestation par plusieurs helminthes (*Ascaris* et/ou *Trichuris* et/ou *Schistosoma japonicum*). Des corrélations positives entre les nombres d'œufs pour toutes les combinaisons appariées de nématodes à transmission par le sol, *Ascaris*, *Trichuris* et ankylostome, ont été décrites dans un village de pêcheurs indiens [21], ainsi que pour *Ascaris* et *Trichuris* au Cameroun [43]. L'association positive entre *Ascaris* et *Onchocerca* dans un village où *Ascaris* était hautement endémique [43] ne peut cependant pas s'expliquer par une voie commune de transmission, car les *Onchocerca* sont transmis par la piqure d'une mouche noire.

Ascaris et paludisme

La relation entre l'infestation par *Ascaris* et le paludisme clinique fait l'objet de débats depuis les années 1970. Plusieurs études récentes, mais pas toutes [45, 100], ont apporté des don-

nées montrant qu'*Ascaris* accroissait le risque de paludisme clinique [100–103]. La prévalence d'*Ascaris* a été significativement plus élevée chez des enfants hospitalisés au Sénégal pour un paludisme clinique sévère que chez des témoins d'âge correspondant provenant de l'ensemble de la communauté [102]. Toutefois, en Ouganda du sud-ouest, où le paludisme est peu fréquent et où la prévalence et l'intensité d'*Ascaris* sont également relativement basses, une enquête à l'échelon de la communauté n'a révélé aucune donnée indiquant qu'une infestation par *Ascaris* (ou par un autre nématode intestinal) pouvait influencer la survenue d'un paludisme clinique [45]. Plus récemment, un essai randomisé mené à Madagascar a étudié l'effet de l'administration réitérée de lévamisole sur la densité de *Plasmodium falciparum* [83]. Un traitement par le lévamisole tous les 2 mois a significativement réduit les infestations par *Ascaris* mais a accru la densité de *P. falciparum* dans les frottis sanguins chez les sujets âgés de 5 ans et plus. Les auteurs ont suggéré que la présence d'*Ascaris* avait été bénéfique en maintenant une parasitémie palustre faible. De très nombreux facteurs ont différé entre ces études, mais les données suggèrent néanmoins que de nouvelles recherches sont nécessaires sur l'interaction entre *Ascaris* et paludisme, particulièrement parce que des campagnes de traitement antihelminthique à grande échelle sont en cours dans de nombreuses régions du monde.

Ascaris et VIH

Des infestations par *Ascaris* et d'autres helminthes sont souvent présentes chez les sujets séropositifs pour le VIH. Au Honduras, par exemple, chez 133 adultes séropositifs pour le VIH, 24% étaient infestés par *Ascaris* [104]. En Zambie, sur 297 adultes asymptomatiques séropositifs, 13,1% étaient infestés par *Ascaris* et 24,9% l'étaient par au moins un helminthe [105]. Des données de plus en plus nombreuses indiquent que l'environnement Th2 induit par *Ascaris* est favorable à l'établissement et la prolifération d'autres agents infectieux, dont le VIH.

Tableau 2. Impact du type de latrines sur la prévalence des infestations parasitaires dans 107 foyers au Salvador

Type de latrines (nombre de foyers)	n	<i>Ascaris lumbricoides</i> ¹	<i>Trichuris trichiura</i> ²	Ankylostome ²	<i>Giardia lamblia</i> ³	<i>Entamoeba histolytica</i> ⁴
Dessèchement par double fosse (31)	127	15,5 (3,3–74,8)	7,1 (3,0–17,1)	0,5 (0,2–1,3)	0,4 (0,2–1,1)	0,5 (0,2–1,4)
Dessèchement par le soleil (20)	79	0,7 (0,1–8,2)	0,7 (0,2–1,9)	0,4 (0,1–1,3)	0,3 (0,1–1,1)	1,4 (0,5–4,2)
Fosse standard (31)	141	0,9 (0,1–6,0)	0,6 (0,1–1,5)	1,4 (0,5–3,5)	0,5 (0,2–1,3)	0,8 (0,4–1,8)

Odds ratio corrigé (IC 95%) indiquant le risque d'infestation comparativement aux foyers (n = 25) n'utilisant pas de latrines. Les odds ratios significatifs sont présentés en caractères gras. Adapté de Corrales et coll. [28] avec autorisation.

¹ Corrigé en fonction de l'âge, de l'administration d'un antihelminthique au cours des 3 mois précédents, de la présence d'un sol souillé et de la possession de porcs.

² Corrigé en fonction de l'âge, de l'administration d'un antihelminthique au cours des 3 mois précédents, de la présence d'un sol souillé et du type de source d'eau.

³ Corrigé en fonction de la présence d'un sol souillé, du statut socio-économique et du type de source d'eau.

⁴ Corrigé en fonction de signes manifestes de malnutrition et du type de source d'eau.

Par exemple, des sujets séropositifs pour le VIH résidant en Afrique du Sud se sont plus souvent souvenus d'avoir été atteints d'une infestation par *Ascaris* quand ils étaient enfants ou d'avoir reçu un traitement antiparasitaire par le passé que les sujets appartenant à un groupe séronégatif de comparaison [76]. Aucune association détectable entre la présence d'œufs d'*Ascaris* dans les selles et la séropositivité pour le VIH n'a été cependant observée chez 907 adultes résidant dans des villages en Tanzanie [106]. Ces études indiquent que l'interaction entre *Ascaris* et VIH pourrait être davantage liée à des antécédents d'infestation par ce ver qu'à une infestation actuelle. Adams et coll. [76] ont souligné qu'il était important de ne pas se fier uniquement à la présence d'œufs d'*Ascaris* dans les selles (infestation actuelle) lors des tentatives d'élucidation des dynamiques de la co-infection. Cette perspective a été également celle de Schäfer et coll. [62] et Fincham et coll. [63] concernant *Ascaris*, les co-infections et l'allergie. Ces auteurs ont suggéré que des anticorps circulants ou d'autres situations immunologiques indiquant des antécédents d'exposition à *Ascaris* pouvaient être plus pertinents qu'une infestation actuelle pour expliquer la survenue (ou l'absence) d'autres infestations ou infections.

Les helminthes affectent la réponse immunitaire au VIH [107]. Un fait particulièrement intéressant a été l'amélioration de la fonction immunitaire observée à la suite d'un traitement antihelminthique chez des Ethiopiens infectés par le VIH ayant émigré en Israël [108]. Malgré de très importants progrès des connaissances sur les réponses immunitaires à des agents pathogènes, il est clair que des recherches beaucoup plus importantes sont nécessaires concernant les modalités de la réponse d'agents pathogènes aux diverses situations immunodominantes générées par la présence d'autres pathogènes.

Impact des infestations concomitantes sur les approches de contrôle

Types recommandés de latrines

De nouveaux types de latrines sont désormais disponibles, et une récente enquête menée au Salvador a comparé les taux d'infestation entre des foyers dépourvus de latrines et d'autres utilisant des fosses standards ou des latrines avec dessèchement par le soleil ou par double fosse [28]. L'observation la plus frappante réalisée lors de cette recherche est qu'aucun type de latrines n'a été bénéfique à la fois contre les nématodes et les protozoaires (tableau 2) et que, de plus, la prévalence d'*Ascaris* et de *Trichuris* a été significativement plus élevée dans les foyers utilisant des latrines avec dessiccation par double fosse que chez ceux n'en utilisant aucune. De plus, les foyers ayant utilisé des biosolides provenant de l'un ou l'autre type de latrines avec dessiccation ont été exposés à un risque plus élevé d'infestation par *Trichuris*, *Giardia* et *Entamoeba histolytica* que ceux qui avaient enterré les biosolides. Malgré les données présentées plus haut montrant que l'amélioration des conditions sanitaires et de l'hygiène pouvait ne pas toujours entraîner une réduction détectable de l'infestation par *Ascaris* au court terme [28, 85], ces améliorations associées à une éducation pour la santé sont considérées comme essentielles pour le contrôle à long terme, et il est important que la conception des latrines soit optimisée afin de réduire la transmission de tous les agents pathogènes transmis par voie fécale.

Interventions médicamenteuses

La survenue très répandue d'infestations conjointes a amené les concepteurs de politiques à recommander des interventions pharmacologiques ciblant simultanément plusieurs parasitoses. Reconnaisant qu'une infestation par helminthe à transmission par le sol est fréquemment associée à une filariose et/ou une schistosomiase chez un même sujet, le Pro-

gramme global d'élimination de la filariose lymphatique associe l'albendazole à l'ivermectine ou à la diéthylcarbamazine (DEC) si des nématodes intestinaux sont présents, et les Programmes de contrôle des schistosomias et des helminthiases à transmission par le sol utilisent le praziquantel en association à l'albendazole ou au mébendazole [79]. De façon surprenante, seules quelques études ont examiné les paramètres pharmacocinétiques et les effets indésirables de ces médicaments administrés ensemble, mais un examen des études disponibles à ce jour n'a indiqué aucun motif de préoccupation pour l'utilisation de plusieurs des associations de deux médicaments [79].

Ces traitements par association confèrent de nombreux bénéfices, tant en traitant plusieurs infestations qu'en réduisant les coûts d'administration de médicaments. Les associations médicamenteuses efficaces sur *Ascaris* peuvent améliorer l'observance du traitement d'autres infestations telles la filariose [109], en raison de l'expulsion immédiate des *Ascaris* dans les selles. Les sujets traités voient les *Ascaris* expulsés, perçoivent l'élimination des vers intestinaux comme un bénéfice et sont donc plus enclins à observer d'autres traitements dont les bénéfices immédiats ne sont pas manifestes. L'expulsion d'*Ascaris* peut également avoir un bénéfice plus direct pour le contrôle d'une filariose. Sahoo et coll. [110] ont suggéré que la présence de vers intestinaux agissait comme un régulateur de la filariose. Ces auteurs ont observé qu'un traitement par albendazole de sujets infestés à la fois par des vers intestinaux et des filaires réduisait significativement le taux d'antigènes anti-filaires circulants, mais que cet effet n'était pas observé chez des sujets non porteurs de vers intestinaux au moment du traitement.

Oukea et coll. [111] ont suivi le profil du statut des infestations à *Ascaris* sur 2 ans de traitement annuel par albendazole et DEC. Comme prévu, la prévalence d'*Ascaris* a diminué de 43,8 à 26,5% de 2002 à 2004, démontrant que, entre les traitements, l'infestation n'était pas revenue au degré précédant l'intervention. En raison de la tendance bien décrite à une prédisposition, la plupart des sujets infestés par *Ascaris* en 2004 auraient dû l'être également en 2002. Pourtant, l'examen des données individuelles a montré que plus de 50% des sujets infestés en 2004 ne l'avaient pas été en 2002. Les auteurs n'ont pas communiqué de données sur l'intensité, mais il serait intéressant de déterminer si, comparativement à l'administration de l'albendazole seul, l'association de ce produit à la DEC avait réduit la tendance des sujets hautement infestés à devenir hautement réinfestés.

Comme avec toute intervention, des conséquences inattendues doivent être prises en compte. En Chine, malgré la diminution de la prévalence d'*Ascaris*, de *Trichuris* et de l'ankylostome à la suite d'une décennie de contrôle, une très forte augmentation de la prévalence de *Clonorchis* et de *Taenia* est survenue dans certaines régions [112]. La diminution de la prévalence et de la densité d'*Ascaris* en République de Corée [82] a été associée à un accroissement du nombre de personnes infectées par *Clonorchis sinensis* de 1997 à 2004, et la réemer-

gence de *Plasmodium vivax* ces 15 dernières années est également préoccupante [82]. Il est cependant difficile de savoir si l'émergence de ces infestations a été due d'une certaine façon à la réduction des parasitoses à nématode, mais ces observations soulignent la nécessité d'une prise en charge adaptée des programmes de ce type.

Vaccination

En raison de la nature endémique et chronique des infestations à *Ascaris*, qui apparaissent à un très jeune âge, de nombreuses personnes résidant dans des zones où ce parasite est endémique seront probablement infectées pendant la plus grande partie de leur vie. Des données de plus en plus nombreuses montrent que l'environnement immunitaire orienté vers Th2 induit par *Ascaris* (et d'autres parasitoses par helminthes) peut influencer l'aptitude de ces sujets à répondre de façon adéquate à des vaccinations. Par exemple, un traitement par l'albendazole en Ouganda dans un groupe de femmes enceintes infestées par des ankylostomes et d'autres helminthes a significativement réduit la réponse IFN- γ à la suite d'une vaccination de leurs nourrissons par le BCG [95], indiquant que l'infestation des mères par l'ankylostome pouvait inhiber les réponses immunitaires aux vaccins administrés à leurs nourrissons. La prévalence des infestations par *Ascaris* a été très basse dans cette population (de seulement 6%), et, de ce fait, l'étude n'a pu déterminer si *Ascaris* exerçait des effets similaires à ceux de l'ankylostome. Une récente étude de vaccination chez des porcs a cependant démontré que la présence d'*A. suum* réduisait l'efficacité de la vaccination contre *Mycoplasma hyopneumoniae* [113]. En raison des importantes implications pour le succès des programmes de vaccination, il est remarquable que des recherches plus importantes n'aient pas été menées sur le rôle potentiellement critique des infestations par *Ascaris* et d'autres helminthes sur le développement des réponses immunitaires à la suite d'une vaccination.

Ensembles plus complets d'interventions

Des interventions ciblant simultanément les infections bactériennes et les helminthiases ont récemment retenu l'attention grâce aux efforts de Hotez et coll. [2], auteurs soutenant qu'il existe un ensemble complexe de «maladies tropicales négligées» pouvant être efficacement contrôlées en groupe par l'administration conjointe d'antihelminthiques (albendazole, praziquantel et ivermectine) et d'un antibiotique (azithromycine). Selon leur concept, le contrôle de ces infections et infestations négligées (parmi lesquelles ils incluent *Ascaris*) serait bénéfique dans les efforts de prise en charge du paludisme, de la tuberculose et du VIH/sida, particulièrement en raison des données montrant qu'une atteinte conjointe par une ou plusieurs maladies «négligées» modifiait l'évolution de ces trois affections majeures.

Une supplémentation en micronutriments est une autre intervention fréquemment associée au traitement antiparasitaire. Cette association attaque le cycle infestation/malnutri-

tion sous deux angles, dans l'intention d'éliminer les parasites existants tout en améliorant l'aptitude de l'enfant à résister à des infestations et infections futures grâce au renforcement de ses réponses immunitaires [27, 73–74]. D'autres formes d'interventions complètes incluent des programmes conditionnels de transfert par lesquels des familles défavorisées reçoivent des allocations financières ou des bons d'alimentation si elles démontrent que leurs enfants reçoivent régulièrement un traitement antiparasitaire, qu'ils sont vaccinés et qu'ils fréquentent l'école [114; une analyse détaillée des interactions entre des carences nutritionnelles multiples et des infestations ou infections excède le champ du présent article, mais voir 69, 70].

Avec les progrès des connaissances sur la grande diversité des interactions entre des agents pathogènes, sur le statut nutritionnel et immunologique, et sur des déterminants environnementaux et sociaux plus globaux de la santé, il devient de plus en plus manifeste que des programmes intégrés de promotion de la santé sont nécessaires d'urgence.

Recherches prioritaires et conclusion

Sur la base de la présente analyse de la littérature récente, de nouvelles recherches sont urgentes dans les domaines suivants.

Gestion des ressources hydriques et latrines

La fourniture d'eau potable saine à des communautés défavorisées devient plus difficile tandis que l'eau se raréfie. Des méthodes simples et économiques de traitement des eaux usées sont nécessaires d'urgence afin d'éviter la transmission d'*Ascaris* et d'autres agents pathogènes d'origine fécale pouvant être transférés sur les récoltes. Dans le cas contraire, ces taux augmenteront. Des améliorations de la conception des latrines évitant une transmission des divers agents pathogènes d'origine fécale sont encore nécessaires, car certaines des latrines actuellement testées peuvent accroître le risque de transmission de certaines infestations [28, 85].

Rôle des porcs

En raison de publications récentes montrant qu'une transmission croisée d'*Ascaris* du porc à l'homme survenait plus fréquemment que précédemment estimée [31], de nouvelles études moléculaires sur des échantillons plus importants des populations sympatriques d'ascarides du porc et de l'homme sont nécessaires afin de confirmer la suspicion d'un taux élevé d'hybridation. Une vigilance beaucoup plus élevée est nécessaire afin d'éviter des contaminations humaines à partir de déjections porcines.

Profils géospatiaux et dynamiques du modelage spatial

Les récents progrès des systèmes d'informations géographiques et de la détection à distance sont une opportunité co-

lossale pour la réalisation de suivis et de prévisions tant régionales qu'à grande échelle. Ces méthodes permettront une association d'analyses temporelles et spatiales qui pourront apporter d'importants aperçus sur le profil changeant d'infestations et d'infections conjointes, ce qui aurait été relativement infaisable voici à peine une décennie.

Interaction entre les réponses immunitaires et la génétique moléculaire de l'hôte

La cascade des marqueurs immunologiques et inflammatoires induite en réponse à une infestation par *Ascaris* chez l'homme demeure mal élucidée. Nous commençons à peine à comprendre le rôle que des facteurs génétiques de l'hôte pourraient jouer en expliquant pourquoi certains sujets sont plus sensibles aux infestations que d'autres. Nous ne disposons que de très peu d'informations sur les modalités de la réponse d'un nourrisson à la première infestation par *Ascaris* et sur la variation de cette réponse sur les cycles continus de réinfestations réitérées tout au long de l'enfance. Nous ne savons quasiment rien sur la réponse des sujets âgés à *Ascaris*. Sans connaissance du lien entre l'intensité d'une infestation actuelle, les antécédents infectieux et la réponse immunitaire, il sera difficile de distinguer l'effet d'*Ascaris* (ou de la suppression de celui-ci) sur la sensibilité à d'autres infestations ou infections ou sur l'efficacité de vaccins.

Infestations et infections concomitantes et leurs interactions – un nouveau programme de recherche

Il devient manifeste qu'une interaction dynamique complexe a lieu entre les divers agents pathogènes infectant un sujet et la réponse de celui-ci à ces agents, et il pourrait être insuffisant de se centrer spécifiquement sur un seul agent pathogène. L'extension à une prise en compte plus globale de l'ensemble des agents pathogènes présents chez un même sujet exposera cependant la communauté des chercheurs à des contraintes considérables. Elle nécessitera d'importantes équipes interdisciplinaires expérimentées dans de nombreux domaines, par exemple VIH, paludisme, tuberculose, nématodes intestinaux, affections diarrhéiques, filariose, schistosomias, parasites digénétiques d'origine alimentaire, maladies cutanées, infestations respiratoires et allergie, pour n'en nommer que quelques-uns. L'équipe de recherche devra également inclure des épidémiologistes, des immunologistes, des nutritionnistes, des statisticiens et des concepteurs de modèles afin de donner du sens aux données. Ces recherches nécessiteront également un régime de financement différent de celui habituellement disponible, en raison de la grande diversité des méthodes de mesure et expertises nécessaires.

Une approche par niveaux de systèmes pour la conception de stratégies intégrées de contrôle

Connaissant la communauté des parasites interagissant chez un même sujet, il devient évident que les programmes destinés à contrôler une seule infestation à la fois devraient être

déconseillés. Au contraire, une attention d'ensemble aux infestations multiples et aux facteurs environnementaux, biophysiques et sociaux exposant des sujets à un risque d'infestation devrait être la norme. La conception de ces programmes nécessite des recherches à même de déterminer non seulement le large spectre des bénéfices potentiels pour la santé et le bien-être de la communauté, mais également les conséquences négatives potentielles pouvant émerger lors de la tentative de résolution d'un ensemble de problèmes. Elle nécessite également l'intégration de l'expertise de biologistes en environnement et de spécialistes en sciences sociales et cognitives à même de travailler avec les communautés et les chercheurs biomédicaux afin d'assurer l'optimisation de la planification, du suivi et de la gestion adaptée des interventions.

Pour conclure

Les infestations par *Ascaris* demeurent les parasitoses les plus fréquentes au plan mondial. Il ne s'agit pas d'une cause majeure de mortalité, comparativement à d'autres infestations ou infections, mais leur impact sur la santé des enfants est bien connu depuis des décennies. Des données indiquent cependant désormais qu'une infestation par *Ascaris* modifie l'environnement immunologique de l'hôte et le protège contre certaines affections, mais en favorise d'autres, avec des implications non seulement pour la santé des enfants mais également pour celle des adultes. De plus, la présence d'*Ascaris* peut réduire l'efficacité de vaccins. De ce fait, la présente analyse souligne que le contrôle d'*Ascaris* peut être plus important pour la santé publique qu'on ne le pensait précédemment.

Références

- 1 Crompton DWT: *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol* 2001;48:285–375.
- 2 Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, et al: Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS Medicine* 2006;3:e102.
- 3 O'Lorcain P, Holland CV: The public health importance of *Ascaris lumbricoides*. *Parasitology* 2000;121:S51–S71.
- 4 Dickson R, Awasthi S, Williamson P, et al: Effects of treatment for intestinal helminth infection on growth and cognitive performance in children: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2000;320:1697–1701.
- 5 Ezeamama AE, Freidman JF, Acosta LP, et al: Helminth infection and cognitive impairment among Filipino children. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:540–548.
- 6 Hall A, Holland C: Geographical variation in *Ascaris lumbricoides* fecundity and its implications for helminth control. *Parasitol Today* 2000;16:540–544.
- 7 Quilès F, Balandier J-Y, Capizzi-Banas S: In situ characterisation of a microorganism surface by Raman microspectroscopy: the shell of *Ascaris* eggs. *Anal Bioanal Chem* 2006;386:249–255.
- 8 Getachew S, Gebre-Michael T, Erko B, et al: Non-biting cyclorrhaphan flies (Diptera) as carriers of intestinal human parasites in slum areas of Addis Ababa, Ethiopia. *Acta Trop* 2007;103:186–194.
- 9 Tatfeng YM, Usuanlele MU, Orukpe A, et al: Mechanical transmission of pathogenic organisms: the role of cockroaches. *J Vect Borne Dis* 2005;42:129–134.
- 10 Uneke CJ, Ogbu O: Potential for parasite and bacteria transmission by paper currency in Nigeria. *J Environ Health* 2007;69:54–60.
- 11 Wong MS, Bundy DAP, Golden MHN: The rate of ingestion of *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* eggs in soil and its relationship to infection in two children's homes in Jamaica. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:89–91.
- 12 Saathoff E, Olsen A, Kvalsvig JD, et al: Ecological covariates of *Ascaris lumbricoides* infection in schoolchildren from rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health* 2005;10:412–422.
- 13 Luoba AI, Geissler PW, Estambale B, et al: Geophagy among pregnant and lactating women in Bondo District, western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:734–741.
- 14 Luoba AI, Geissler PW, Estambale B, et al: Earth-eating and reinfection with intestinal helminths among pregnant and lactating women in western Kenya. *Trop Med Int Health* 2005;10:220–227.
- 15 Adams VJ, Markus MB, Adams JFA, et al: Paradoxical helminthiasis and giardiasis in Cape Town, South Africa: epidemiology and control. *Afr Health Sci* 2005;5:276–280.
- 16 Omahmid O, Bouboum K: Assessment of the health hazards associated with wastewater reuse: transmission of geohelminthic infections (Marrakech, Morocco). *Int J Environ Health Res* 2005;15:127–133.
- 17 Amoah P, Drechsel P, Abaidoo RC, Ntow WJ: Pesticide and pathogen contamination of vegetables in Ghana's urban markets. *Arch Environ Contam Toxicol* 2006;50:1–6.
- 18 Fortes B de PMD, Ortiz Valencia LI, Ribeiro S do V, Medronho R de A: Modelagem geoestatística da infecção por *Ascaris lumbricoides*. *Cad Saúde Pública* 2004;20:727–734.
- 19 Hughes RG, Sharp DS, Hughes MC, et al: Environmental influences on helminthiasis and nutritional status among Pacific schoolchildren. *Int J Environ Health Res* 2004;14:163–177.
- 20 Traub RJ, Robertson ID, Irwin P, et al: The prevalence, intensities and risk factors associated with geohelminth infection in tea-growing communities of Assam, India. *Trop Med Int Health* 2004;9:688–701.
- 21 Naish S, McCarthy J, Williams GM: Prevalence, intensity and risk factors for soil-transmitted helminth infection in a south Indian fishing village. *Acta Trop* 2004;91:177–187.
- 22 Quihui L, Valencia ME, Crompton DWT, et al: Role of the employment status and education of mothers in the prevalence of intestinal parasitic infections in Mexican rural schoolchildren. *BMC Public Health* 2006;6:225.
- 23 Rinne S, Rodas EJ, Galer-Unti R, et al: Prevalence and risk factors for protozoan and nematode infections among children in an Ecuadorian highland community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:585–592.
- 24 Carvalho-Costa FA, Gonçalves AQ, Lassanci SL, et al: *Giardia lamblia* and other intestinal parasitic infections and their relationships with nutritional status in children in Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007;49:147–153.
- 25 Steinmann P, Zhou X-N, Li Y-L, et al: Helminth infections and risk factor analysis among residents in Eryuan county, Yunnan province, China. *Acta Trop* 2007;104:38–51.
- 26 Quihui-Cota L, Valencia ME, Crompton DW, et al: Prevalence and intensity of intestinal parasitic infections in relation to nutritional status in Mexican schoolchildren. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:653–659.
- 27 Payne LG, Koski KG, Ortega-Barria E, Scott ME: Benefit of vitamin A supplementation on *Ascaris* reinfection is less evident in stunted children. *J Nutr* 2007;137:1455–1459.
- 28 Corrales LF, Izurieta R, Moe CL: Association between intestinal parasitic infections and type of sanitation system in rural El Salvador. *Trop Med Int Health* 2006;11:1821–1831.
- 29 Olsen A, Permin A, Roepstorff A: Chicken and pigs as transport hosts for *Ascaris*, *Trichuris* and *Oesophagostomum* eggs. *Parasitology* 2001;123:325–330.

- 30 Peng W, Yuan K, Hu M, Gasser RB: Recent insights into the epidemiology and genetics of *Ascaris* in China using molecular tools. *Parasitology* 2007;134:325–330.
- 31 Criscione CD, Anderson JD, Sudimack D, et al: Disentangling hybridization and host colonization in parasitic roundworms of humans and pigs. *Proc Biol Sci* 2007;274:2669–2677.
- 32 Goodman D, Haji HJ, Bickle QD, et al: A comparison of methods for detecting the eggs of *Ascaris*, *Trichuris*, and hookworm in infant stool, and the epidemiology of infection in Zanzibari infants. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:725–731.
- 33 Anderson RM, May RM: *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford, Oxford University Press, 1991.
- 34 Turner JD, Faulkner H, Kamgno J, et al: Allergen-specific IgE and IgG4 are markers of resistance and susceptibility in a human intestinal nematode infection. *Microbes Infect* 2005;7:990–996.
- 35 Galvani AP: Age-dependent epidemiological patterns and strain diversity in helminth parasites. *J Parasitol* 2005;91:24–30.
- 36 El Kettani S, Azzouzi EM: Prévalence des helminthes au sein d'une population rurale utilisant les eaux usées à des fins agricoles à Settat (Maroc). *Cahiers Santé* 2006;16:245–251.
- 37 Brooker S, Michael E: The potential of geographical information systems and remote sensing in the epidemiology and control of human helminth infections. *Adv Parasitol* 2000;47:245–288.
- 38 Brooker S, Clements ACA, Bundy DAP: Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol* 2006;62:221–261.
- 39 Brooker S, Kabatereine NB, Tukahebwa EM, Kazibwe F: Spatial analysis of the distribution of intestinal nematode infections in Uganda. *Epidemiol Infect* 2004;132:1065–1071.
- 40 Gunawardena GSA, Karunaweera ND, Ismail MM: Wet-days: are they better indicators of *Ascaris* infection levels? *J Helminthol* 2004;78:305–310.
- 41 Guernier V, Hochberg ME, Guégan J-F: Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. *PLoS Biol* 2004;2:e141.
- 42 Barbosa CS, Favre TC, Wanderley TN, et al: Assessment of schistosomiasis, through school surveys, in the Forest Zone of Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(suppl 1):55–62.
- 43 Faulkner H, Turner J, Behnke J, et al: Associations between filarial and gastrointestinal nematodes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:301–312.
- 44 Brooker S, Alexander N, Geiger S, et al: Contrasting patterns in the small-scale heterogeneity of human helminth infections in urban and rural environments in Brazil. *Int J Parasitol* 2006;36:1143–1151.
- 45 Shapiro AE, Tukahebwa EM, Kasten J, et al: Epidemiology of helminth infections and their relationship with clinical malaria in southwest Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:18–24.
- 46 Ellis MK, Raso G, Li Y-S, et al: Familial aggregation of human susceptibility to co- and multiple helminth infections in a population from the Poyang Lake region, China. *Int J Parasitol* 2007;37:1153–1161.
- 47 Williams-Blangero S, Subedi J, Upadhayay RP, et al: Genetic analysis of susceptibility to infection with *Ascaris lumbricoides*. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:921–926.
- 48 Williams-Blangero S, VandeBerg JL, Subedi J, et al: Genes on chromosomes 1 and 13 have significant effects on *Ascaris* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5533–5538.
- 49 Williams-Blangero S, Corrêa-Oliveira R, Vandeberg JL, et al: Genetic influences on plasma cytokine variation in a parasitized population. *Hum Biol* 2004;76:515–525.
- 50 Moller M, Gravenor MB, Roberts SE, et al: Genetic haplotypes of Th-2 immune signalling link allergy to enhanced protection to parasitic worms. *Hum Mol Gen* 2007;16:1828–1836.
- 51 Churcher TS, Ferguson NM, Basáñez MG: Density dependence and overdispersion in the transmission of helminth parasites. *Parasitology* 2005;131:121–132.
- 52 Chan L, Bundy DAP, Kan SP: Aggregation and predisposition to *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* at the familial level. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:46–48.
- 53 Malla N, Fomda BA, Thokar MA: Serum cytokine levels in human ascariasis and toxocariasis. *Parasitol Res* 2006;98:345–348.
- 54 Bradley JE, Jackson JA: Immunity, immunoregulation and the ecology of trichuriasis and ascariasis. *Parasite Immunol* 2004;26:429–441.
- 55 King E-M, Kim HT, Dang NT, et al: Immuno-epidemiology of *Ascaris lumbricoides* infection in a high transmission community: antibody responses and their impact on current and future infection intensity. *Parasite Immunol* 2005;27:89–96.
- 56 Turner JD, Faulkner H, Kamgno J, et al: Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection. *J Infect Dis* 2003;188:1768–1775.
- 57 Jackson JA, Turner JD, Rentoul L, et al: T helper cell type 2 responsiveness predicts future susceptibility to gastrointestinal nematodes in humans. *J Infect Dis* 2004;190:1804–1811.
- 58 Jackson JA, Turner JD, Rentoul L, et al: Cytokine response profiles predict species-specific infection patterns in human GI nematodes. *Int J Parasitol* 2004;34:1237–1244.
- 59 van Riet E, Wuhrer M, Wahyuni S, et al: Antibody responses to *Ascaris*-derived proteins and glycolipids: the role of phosphorylcholine. *Parasite Immunol* 2006;28:363–371.
- 60 Silva SR, Jacysyn JF, Macedo MS, Faquim-Mauro EL: Immunosuppressive components of *Ascaris suum* down-regulate expression of costimulatory molecules and function of antigen-presenting cells via an IL-10-mediated mechanism. *Eur J Immunol* 2006;36:3227–3237.
- 61 Oshiro TM, Enobe CS, Araújo CA, et al: PAS-1, a protein affinity purified from *Ascaris suum* worms maintains the ability to modulate the immune response to a bystander antigen. *Immunol Cell Biol* 2006;84:138–144.
- 62 Schäfer T, Meyer T, Ring J, et al: Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy* 2005;60:1014–1020.
- 63 Fincham JE, Markus MB, van der Merwe L, et al: *Ascaris*, co-infection and allergy: the importance of analysis based on immunological variables rather than egg excretion. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:680–682.
- 64 Obihara CC, Beyers N, Gie RP, et al: Respiratory atopic disease, *Ascaris*-immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children. *Clin Exp Allergy* 2006;36:640–648.
- 65 Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, et al: Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:995–1000.
- 66 Schopf L, Luccioli S, Bundoc V, et al: Differential modulation of allergic eye disease by chronic and acute *Ascaris* infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2772–2780.
- 67 Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J: Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514–523.
- 68 Arruda LK, Santos ABR: Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:399–402.
- 69 Koski KG, Scott ME: Gastrointestinal nematodes, nutrition and immunity: breaking the negative spiral. *Annu Rev Nutr* 2001;21:297–321.
- 70 Crompton DWT, Nesheim MC: Nutritional impact of intestinal helminthiasis during the human life cycle. *Annu Rev Nutr* 2002;22:35–59.
- 71 Cleary JD, Graham D, Lushbaugh WB, et al: Single low-dose mebendazole administered quarterly for *Ascaris* treatment. *Am J Med Sci* 2007;333:340–345.
- 72 Montresor A, Cong DT, Anh TL, et al: Cost containment in a school deworming programme targeting over 2.7 million children in Vietnam. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:461–464.
- 73 Long KZ, Estrada-Garcia T, Rosado JL, et al: The effect of vitamin A supplementation on the intestinal immune response in Mexican children is modified by pathogen infections and diarrhea. *J Nutr* 2006;136:1365–1370.
- 74 Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A, et al: Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treat-

- ment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *J Nutr* 2004; 134:348–356.
- 75 Odongo-Aginya EI, Kabatereine N, Ludwig S, et al: Substitution of malachite green with nigrosin – eosin yellow stain in the Kato-Katz method: microscopical appearance of the helminth eggs. *Afr Health Sci* 2007;7:33–36.
 - 76 Adams VJ, Markus MB, Kwitshana ZL, et al: Recall of intestinal helminthiasis by HIV-infected South Africans and avoidance of possible misinterpretation of egg excretion in worm/HIV co-infection analyses. *BMC Infect Dis* 2006;6:88.
 - 77 Pecson BM, Barrios JA, Johnson DR, Nelson KL: A real-time PCR method for quantifying viable *Ascaris* eggs using the first internally transcribed spacer region of ribosomal DNA. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:7864–7872.
 - 78 Albonico M, Montresor A, Crompton DW, Savioli L: Intervention for the control of soil-transmitted helminthiasis in the community. *Adv Parasitol* 2006;61:311–348.
 - 79 Olsen A: Efficacy and safety of drug combinations in the treatment of schistosomiasis, soil-transmitted helminthiasis, lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:747–758.
 - 80 Adams VJ, Lombard CJ, Dhansay MA, et al: Efficacy of albendazole against the whipworm *Trichuris trichiura* – a randomised, controlled trial. *S Afr Med J* 2004;94:972–976.
 - 81 Saathoff E, Olsen A, Kvalsvig JD, Appleton CC: Patterns of geohelminth infection, impact of albendazole treatment and re-infection after treatment in schoolchildren from rural KwaZulu-Natal/South-Africa. *BMC Infect Dis* 2004;4:27.
 - 82 Hong S-T, Chai J-Y, Choi M-H, et al: A successful experience of soil-transmitted helminth control in the Republic of Korea. *Korean J Parasitol* 2006;44:177–185.
 - 83 Brutus L, Watier L, Briand V, et al: Parasitic co-infections: does *Ascaris lumbricoides* protect against *Plasmodium falciparum* infection? *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:194–198.
 - 84 Albonico M, Mathema P, Montresor A, et al: Comparative study of the quality and efficacy of originator and generic albendazole for mass treatment of soil-transmitted nematode infections in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:454–460.
 - 85 Gunawardena GSA, Karunaweera ND, Ismail MM: Socio-economic and behavioural factors affecting the prevalence of *Ascaris* infection in a low-country tea plantation in Sri Lanka. *Ann Trop Med Parasitol* 2004;98:615–621.
 - 86 Gungoren B, Latipov R, Regallet G, Musabae E: Effect of hygiene promotion on the risk of reinfection rate of intestinal parasites in children in rural Uzbekistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:546–569.
 - 87 Tsuji N, Miyoshi T, Islam MK, et al: Recombinant *Ascaris* 16-kilodalton protein-induced protection against *Ascaris suum* larval migration after intranasal vaccination in pigs. *J Infect Dis* 2004;190:1812–1820.
 - 88 Mahvi AH, Kia EB: Helminth eggs in raw and treated wastewater in the Islamic Republic of Iran. *East Med Health J* 2006;12:137–143.
 - 89 Aitken MD, Sobsey MD, Blauth KE, et al: Inactivation of *Ascaris suum* and poliovirus in biosolids under thermophilic anaerobic digestion conditions. *Environ Sci Technol* 2005;39:5804–5809.
 - 90 Brownwell SA, Nelson KL: Inactivation of single-celled *Ascaris suum* eggs by low-pressure UV radiation. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:2178–2184.
 - 91 Capizzi-Banas S, Deloge M, Remy M, Schwartzbrod J: Liming as an advanced treatment for sludge sanitisation: helminth eggs elimination – *Ascaris* eggs as model. *Water Res* 2004;38:3251–3258.
 - 92 Bean CL, Hansen JJ, Margolin AB, et al: Class B alkaline stabilization to achieve pathogen inactivation. *Int J Environ Res Public Health* 2007;4:53–60.
 - 93 Pecson BM, Barrios JA, Jinéñez BE, Nelson KL: The effects of temperature, pH, and ammonia concentration on the inactivation of *Ascaris* eggs in sewage sludge. *Water Res* 2007;41:2893–2902.
 - 94 Collick AS, Inglis S, Wright P, et al: Inactivation of *Ascaris suum* in a biodrying compost system. *J Environ Qual* 2007;36:1528–1533.
 - 95 Rosypal AC, Bowman DD, Holliman D, et al: Effects of high hydrostatic pressure on embryonation of *Ascaris suum* eggs. *Vet Parasitol* 2007;145:86–89.
 - 96 Elliott AM, Namujju PB, Mawa PA, et al, 'Mother and Baby' Study Team: A randomized controlled trial of the effects of albendazole in pregnancy on maternal responses to mycobacterial antigens and infant responses to bacilli Calmette-Guérin (BCG) immunisation. *BMC Infect Dis* 2005;5:115.
 - 97 Astal Z: Epidemiological survey of the prevalence of parasites among children in Khan Younis governorate, Palestine. *Parasitol Res* 2004;94:449–451.
 - 98 Fleming FM, Brooker S, Geiger SM, et al: Synergistic associations between hookworm and other helminth species in a rural community in Brazil. *Trop Med Int Health* 2006;11:56–64.
 - 99 Frontera E, Alcaide M, Boes J, et al: Concurrent infection with *Trichinella spiralis* and other helminths in pigs. *Vet Parasitol* 2007;146:50–57.
 - 100 Nacher M: Interactions between worm infection and malaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;26:85–92.
 - 101 Spiegel A, Tall A, Raphenon G, et al: Increased frequency of malaria attacks in subjects co-infected by intestinal worms and *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:198–199.
 - 102 Le Hesran J-Y, Akiana J, Ndiaye EHM, et al: Severe malaria attack is associated with high prevalence of *Ascaris lumbricoides* infection among children in rural Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:397–399.
 - 103 Druilhe P, Tall A, Sokhna C: Worms can worsen malaria: towards a new means to roll back malaria? *Trends Parasitol* 2005;21:359–362.
 - 104 Kaminsky RG, Soto RJ, Campa A, Baum MK: Intestinal parasitic infections and eosinophilia in an human immunodeficiency virus positive population in Honduras. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:773–778.
 - 105 Modjarrad K, Zulu I, Redden DT, et al: Prevalence and predictors of intestinal helminth infections among human immunodeficiency virus type-1 infected adults in an urban African setting. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:777–782.
 - 106 Nielsen NO, Simonsen PE, Magnussen P, et al: Cross-sectional relationship between HIV, lymphatic filariasis and other parasitic infections in adults in coastal north-eastern Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:543–550.
 - 107 Fincham JE, Markus MB, Adams VJ: Could control of soil-transmitted helminth infection influence the HIV/AIDS pandemic. *Acta Trop* 2003;86:315–333.
 - 108 Borkow G, Weisman Z, Leng Q, et al: Helminths, human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:568–571.
 - 109 De Rochars MB, Direny AN, Roberts JM, et al: Community-wide reduction in prevalence and intensity of intestinal helminths as a collateral benefit of lymphatic filariasis elimination programs. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:466–470.
 - 110 Sahoo PK, Satapathy AK, Michael E, Ravindran B: Concomitant parasitism: bancroftian filariasis and intestinal helminths and response to albendazole. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:877–880.
 - 111 Oukea T, Supali T, Ismid IS, et al: Impact of two rounds of mass drug administration using diethylcarbamazine combined with albendazole on the prevalence of *Brugia timori* and of intestinal helminths on Alor Island, Indonesia. *Filaria J* 2005;4:5.
 - 112 Coordinating Office of the National Survey on the Important Parasitic Diseases: A national survey on current status of the important parasitic diseases in human population (in Chinese). *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2005;23(suppl):332–340.
 - 113 Urban JF Jr, Steenhard NR, Solano-Aguilar GI, et al: Infection with parasitic nematodes confounds vaccination efficacy. *Vet Parasitol* 2007;148:14–20.
 - 114 Huerta MC: Child health in rural Mexico: has PROGRESA reduced children's morbidity risks? *Social Policy Admin* 2006;40: 652–677.