

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (MESRS)

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi



U.S.T.T-B

**Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako**



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2022-2023

N°.....

TITRE

**Essai clinique randomisé en double aveugle visant à comparer
l'efficacité de la doxycycline à celle du placebo dans l'amélioration du
lymphœdème au Mali, en 2018**

**Présentée et soutenue publiquement le 20/10/2022 Devant la
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako**

Par M. Sékou Oumarou Théra

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'état)

JURY :

PRESIDENT : Pr Cheick Fantamady Traoré

MEMBRE : Dr Moussa Sangaré

Dr Abdoul Fatao Diabaté

CO-DIRECTEUR : Dr Yaya Ibrahim Coulibaly

DIRECTEUR : Pr Mahamadou Diakité

Liste actualisée des professeurs

DEDICACES

Dédicace

Je dédie cet ouvrage à :

❖ **ALLAH**

Le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent, en qui j'ai mis toute ma foi et ma confiance. Merci, pour l'intelligence, le courage, la force, la sagesse, que tu m'as donné gratuitement tout au long de mon cursus ; sans Toi ce travail ne serait pas possible.

REMERCIEMENTS

Remerciements

❖ A mon pays le Mali :

Terre de nos ancêtres, ma patrie, ma racine, tu m'as tout donné et je te serai toujours fidèle.

❖ A mon père Oumarou Thera

Tu as été la première personne en ce monde qui m'a accompagné avec ses conseils, son éducation, ses bénédictions, son encouragement et qui a veillé à ce que je ne manque de rien durant toute ma vie. Merci Papa, pour tous ces sacrifices. Je suis fier d'être ton fils. Que Dieu t'accorde une longue vie avec une meilleure santé afin que nous puissions profiter encore de tes bénédictions.

❖ A ma mère Kadiatou Traore

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ton amour me reconforte, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de motivation pour affronter les différents obstacles de la vie. Maman, sache que tu es la meilleure des mères que tout enfant aimerait avoir. Que Dieu t'accorde longue vie afin que je t'apporte tout le bonheur que tu mérites.

❖ A mon père Lamine Thera dit Mafa

Sache que grâce à vous, j'ai pris ce chemin, j'admets que je n'y croyais pas, mais avec vos bénédictions et vos accompagnements je suis arrivé à bout. Ce travail est le vôtre, aussi modeste qu'il soit. Que Dieu vous préserve santé et longue vie. Amen

❖ A mes Tontons, mes Mamans, mes Oncles et Tantes

Tonton Bah Thera, Tonton Sidiki Thera, Tonton Ismaël Thera dit Bama, Tonton Abdoulaye Cheick Traoré, Maman Djèneba Diallo, Tènè Ayame, Tanti Hawa, Tanti Koro, Tanti Ina.

Les mots me manquent pour exprimer mon amour pour vous. Vos bénédictions et encouragements n'ont aucunement fait défaut durant mon parcours, recevez ici mes sincères remerciements.

❖ **A mes frères, sœurs, cousins et cousines**

Fousseyni Sidiki Thera, Amadou Oumarou Thera, Hamadoun Oumarou Thera, Aissata Oumarou Thera dite Mah, Abdoulaye Oumarou Thera dit Bah, Moctar Thera, Mohamed Lamine Thera dit PDG, Abdoulaye Lamine Thera, Hawa Lamine Thera, Abdramane Lamine Thera dit Kaou, Idrissa Ismaël Thera : votre assistance morale, matérielle et financière n'a jamais fait défaut. Sachez que sans vous, je n'aurai pas eu la force de venir à bout de ce travail. Que DIEU renforce ce lien de sang qui nous unit.

❖ **A mes chers amis**

Dr Diadjè Tanapo et Dr Diakaridia Diakité, mes frères d'une autre mère, mes compagnons de galère depuis la 1^{re} année de médecine jusqu'à maintenant, j'espère que le lien qui nous uni restera à jamais. Qu'ALLAH le Tout puissant guide nos pas et exauce nos vœux. Amina !

❖ **Au corps professoral de la FMPOS**

Ce travail est le reflet de l'éducation que vous m'aviez prodiguée durant mon cycle. Je vous en suis reconnaissant ;

- ❖ **A tout le personnel** de l'Unité de Recherche et de Formation sur les Maladies Tropicales Négligées du ICER/Mali à travers le Chef de l'Unité Pr COULIBALY Yaya Ibrahim ;
- ❖ **Aux étudiants** de l'Unité de Recherche et de Formation sur les Filariose du ICER-Mali ;
- ❖ **Aux Directeurs Techniques de Centre (DTC)** et aux Relais Communautaires du district sanitaire de Kolondièba et Kolokani qui ont tout mis en œuvre pour nous faciliter le travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

Hommages aux membres du jury

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Pr Sékou Fantamady Traoré

- **PhD en Biologie ;**
- **Professeur honoraire à l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) ;**
- **Professeur titulaire des cours de biologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) à la retraite ;**
- **Ancien co-directeur du Centre International d'Excellence pour la recherche au Mali (ICER-Mali) ;**
- **Ancien chef du département d'Entomologie de l'ICER-Mali.**

Cher maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Votre humilité fait de vous un maître exemplaire et apprécier de tous. Je vous souhaite une retraite parfaite.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Moussa SANGARE

- **Docteur en Médecine ;**
- **Master en Sciences de la Santé Publique ;**
- **Attaché de Recherche au Département d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique et Spécialité (DERSP) de la FMOS ;**
- **Candidat au PhD en Epidémiologie.**

Cher maître,

C'est un réel plaisir d'être parmi vos élèves. Votre amour du travail bien fait, votre simplicité et votre humanisme font de vous un maître exemplaire. Cher maître, que ce travail soit le moyen de vous réitérer notre respect et notre considération. Que DIEU vous prête longue vie.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Abdoul Fatao DIABATE

- **Docteur en Médecine ;**
- **Master en Epidémiologie ;**
- **Chercheur à l'Unité de Recherche et de Formation sur les Maladies Tropicales Négligées du ICER-Mali.**

Cher maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Votre humilité fait de vous un maître exemplaire. Nous vous serons toujours reconnaissants pour tous les services rendus.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect

A NOTRE MAITRE et CO DIRECTEUR DE THESE

Dr Yaya Ibrahim COULIBALY

- **Docteur en Médecine ;**
- **Master en Epidémiologie et Santé Internationale, PhD en Epidémiologie ;**
- **Chef de l'Unité de Formation et de Recherche sur les Maladies Tropicales Négligées;**
- **Maître de Recherche au DERSP de la FMOS ;**
- **Membre des Comités d'éradication du ver de Guinée et d'élimination de l'onchocercose ;**
- **Chef du département Formation/Recherche à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako.**

Cher Maître,

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche. Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos grandes qualités tant humaines que scientifiques, vos enseignements, votre sens élevé de la responsabilité, votre abord facile et surtout votre rigueur dans le travail. Cher maître, vous avez cultivé en nous l'esprit d'équipe, l'endurance, la persévérance, le travail bien fait et surtout la patience. Puisse ALLAH vous accorder une longue vie avec une santé de fer et plein de succès dans vos projets.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Mahamadou DIAKITE

- **PharmD, DPhil en Immunologie et Génétique,**
- **Professeur titulaire en Immunologie et Génétique Faculté de Médecine, d'Odontostomatologie et de Pharmacie (FMOS/FAPH) ;**
- **Chef de laboratoire d'Immunogénétique et de Parasitologie à ICER-Mali ;**
- **Vice-recteur de l'USTTB ;**
- **Secrétaire Permanent du Comité d'Ethique à la FMOS/FAPH ;**
- **Directeur adjoint du centre universitaire de recherche clinique.**

Cher Maître,

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous faite en acceptant de présider ce jury, votre expérience, votre modestie, votre attachement en la science, l'éthique et la déontologie suscitent en nous l'admiration et le respect. Recevez cher maître toute notre reconnaissance. Que Dieu vous comble de grâces

SIGLES ET ABREVIATIONS

Sigles et abréviations

BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CSREF	Centre de Santé de Reference
CSCOM	Centre de Santé communautaire
CRF	Formulaires de rapport de cas
DS	District Sanitaire
FMOS	Faculté de Médecine et d’Odontostomatologie
FAPH	Faculté de Pharmacie
FL	Filariose lymphatique
ICER-Mali	Centre International d’Excellence pour la recherche au Mali
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
LE	Lymphœdème
MTN	Maladie Tropicale Négligée
GPELF	Programme Mondial d’Elimination de la Filariose Lymphatique
PNEFL	Programme National d’Elimination de la Filariose Lymphatique
OMS	Organisation mondiale de la Santé
TDM	Traitement de Masse
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i> (Capture électronique de données de recherche)

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude.....	26
Tableau II : Variations de la fréquence du stade du LE selon le groupe de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et Kolokani au moment de l'inclusion de l'étude en 2018	27
Tableau III : Variation de la fréquence des participants selon la progression ou l'absence de progression de LE durant les 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement	31
Tableau IV : Variation de la fréquence des participants selon l'amélioration ou l'absence d'amélioration de LE durant les 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement	32
Tableau V : Répartition de la fréquence des évènements indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement dans les deux groupes de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani	36

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1 : Cycle biologique de <i>Wuchereria bancrofti</i>	7
Figure 2 : Différents stades de lymphœdème (stade 2 – stade 7)	10
Figure 3 : Carte de la république du Mali montrant les deux districts d'étude	16
Figure 4 : Répartition des participants à l'étude selon le maintien de l'hygiène des membres durant les 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement	28
Figure 5 : Variation de la fréquence des crises ADLA au cours des 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement chez les personnes affectées de LE dans les DS de Kolondièba et de Kolokani	29
Figure 6 : Variation de la fréquence des stades de LE dans les deux groupes de traitement durant les 24 mois de l'étude chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani	30
Figure 7 : Variation de la moyenne des mesures de la circonférence des jambes en utilisant le mètre ruban au cours des 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani.....	33
Figure 8 : Variation de la moyenne des mesures du volume des jambes en utilisant l'échographie durant les 24 mois de l'étude selon les deux groupes de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani	34
Figure 9 : Variation de la moyenne des mesures du volume des jambes en utilisant le scanner LymphaTech durant les 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani.....	35

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Dédicace	i
Remerciements.....	ii
Hommages aux membres du jury	iv
Sigles et abréviations.....	ix
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures	xi
Table des matières.....	xiii
1. Introduction.....	1
2. Objectifs.....	3
2.1. Objectif général.....	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. Généralités	4
3.1. Définition.....	4
3.2. Epidémiologie.....	4
3.3. Système lymphatique	5
3.4. Cycle biologique du parasite de la FL.....	6
3.5. Symptomatologie de la FL	8
3.5.1. Formes asymptomatiques	8
3.5.2. Formes symptomatiques	8
3.6. Diagnostic de la FL.....	11
3.6.1. Diagnostic clinique.....	11
3.6.2. Diagnostic biologique.....	11
3.6.3. Diagnostic du LE.....	12

3.7.	Traitement de la FL.....	13
3.7.1.	TDM	13
3.7.2.	Traitement des complications de la FL.....	14
3.7.3.	Prévention des ADLA	14
3.7.4.	Doxycycline	14
4.	Méthodologie	15
4.1.	Type et période d'étude.....	15
4.2.	Site d'étude.....	15
4.2.1.	District sanitaire de Kolondièba.....	15
4.2.2.	District sanitaire de Kolokani	16
4.3.	Population d'étude	17
4.4.	Critères d'inclusion.....	17
4.5.	Critères de non-inclusion.....	17
4.6.	Taille de l'échantillon	17
4.7.	Intervention et suivi	18
4.7.1.	Hygiène des membres.....	18
4.7.2.	Doxycycline et placebo	19
4.7.3.	Suivi.....	19
4.8.	Procédures/évaluations de l'étude	20
4.8.1.	Évaluations cliniques.....	20
4.8.2.	Evaluations de laboratoire	23
4.9.	Critère d'efficacité primaire	23
4.10.	Critères d'efficacité secondaire	23
4.11.	À l'aveugle	23
4.12.	Outils et méthodes de collecte des données	23

4.13.	Analyse des données	24
4.14.	Considérations éthiques.....	24
5.	Résultats.....	25
5.1.	Description de la population d'étude	26
5.2.	Evaluation de l'impact du traitement	29
5.2.1.	Réduction de la fréquence des crises d'ADLA dans les deux groupes de traitement 29	
5.2.2.	Changement de stade du LE dans les deux groupes de traitement	30
5.2.3.	Réduction de la circonférence et du volume du LE dans les deux groupes de traitement 33	
5.2.4.	Evènements indésirables vécus par les patients pendant le traitement	36
6.	Commentaires et discussion.....	37
6.1.	Caractéristiques sociodémographiques des patients à l'étude.....	37
6.2.	Réduction de la fréquence des crises ADLA.....	38
6.3.	Réduction de la circonférence et du volume du LE dans les deux groupes de traitement 39	
6.4.	Les évènements indésirables vécus par les patients pendant le traitement	41
7.	Conclusion	42
8.	Recommandations	43
9.	Références bibliographiques.....	44
10.	Annexes	49

INTRODUCTION

1. Introduction

Le lymphoœdème (LE) est défini comme une pathologie chronique et évolutive, caractérisée par une accumulation de macromolécules dans l'interstitium entraînant une diminution de la capacité de transport du système vasculaire lymphatique. Il peut apparaître à la suite des anomalies de développement des vaisseaux lymphatiques (LE primaire), mais il survient le plus souvent à la suite d'une maladie systémique sous-jacente, d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale (LE secondaire) (1).

La principale cause de LE secondaire dans le monde est la filariose lymphatique (FL), une maladie tropicale négligée (MTN), qui touche 120 millions de personnes dans 81 pays. Parmi ceux-ci, 15 millions ont déjà un LE (2,3). Au Mali, en 2016, selon l'enquête de recensement des complications liées à la FL, le programme national d'élimination de la filariose lymphatique (PNEFL) avait rapporté 557 cas de LE (4). Une étude récente menée en 2020 dans 3 districts sanitaires (DS) endémiques à la FL au Mali avait rapporté 339 cas de LE dans les DS de Kolondièba, Bougouni et Kolokani (5).

Les patients atteints de LE sont confrontés à des problèmes de santé mentale, de stigmatisation sociale, de discrimination et de perte de revenu. Ils souffrent également de crises aiguës appelées adénolymphangites aiguës (ADLA) qui se manifestent par des douleurs intenses, de la fièvre et des frissons (6).

Face à ce problème, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a mis en place un programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique (GPELF). La stratégie de lutte recommandée est le traitement de masse (TDM) et la prise en charge des complications (LE, et hydrocèle) (7). Des progrès importants ont été réalisés depuis l'introduction du GPELF. Un bilan récent montrait que celui-ci avait permis d'éviter ou de soigner 79,20 millions de porteurs de microfilaries, 18,73 millions de cas d'hydrocèle et au moins 5,49 millions de cas de LE. La plus grande diminution a été observée par rapport au nombre de porteurs de microfilaries, largement due à l'adoption répandue des programmes de TDM (8). Les progrès dans la réduction de la morbidité due à la FL ont été moins frappants. La chirurgie est un traitement efficace pour l'hydrocèle mais aucune solution immédiate n'est disponible pour réduire le nombre de cas de LE (9).

Plusieurs options de traitement du LE ont été développées, notamment l'utilisation des vêtements de compression, le drainage lymphatique pouvant prévenir l'accumulation du liquide lymphatique, l'exercice et la perte de poids. Cependant, ils sont difficiles à maintenir puisque le LE est une manifestation chronique qui reste présente à vie. Des options de traitement chirurgical ont été également proposées, mais sont déconseillées de nos jours en raison des complications qu'elles peuvent entraîner (10). Le traitement actuel du LE préconisé par l'OMS repose sur l'application de mesures d'hygiène à savoir, le lavage régulier des membres affectés au savon, la mobilisation active, l'application d'antiseptiques et de médicaments antifongiques locaux (11). Bien que ce traitement se soit avéré efficace pour stopper la progression du LE, il nécessite un accès aux ressources nécessaires aux soins des membres affectés et un respect strict des procédures prescrites. Par conséquent, développer des traitements efficaces, accessibles et acceptables par les patients souffrant de LE et non-invasifs est un objectif important.

L'efficacité de la doxycycline et son rôle potentiel pour réduire les niveaux de microfilaries dans le sang au cours des infections à *Mansonella perstans* (Mp) et *Wuchereria bancrofti* (Wb) en ciblant la bactérie endosymbiote *Wolbachia* ont été bien documentés (12,13). Des observations ont suggéré un rôle potentiel des facteurs de croissance endothéliaux vasculaires C (VEGF-C) et D (VEGFR3) dérivés de l'endothélium lymphatique et d'autres facteurs angiogéniques dans la pathogenèse du LE qui pourraient être abaissés par la doxycycline (14,15). En 2012, dans le cadre d'une étude au Ghana, un traitement avec la doxycycline a permis d'arrêter la progression du LE (16). Cependant, l'étude avait une taille d'échantillon assez petite (38 patients dans chacun des deux groupes) et s'est limitée seulement à l'évaluation du stade de LE. Elle n'a pas pris en compte certaines évaluations notamment la mesure de la circonférence du membre affecté, l'évaluation échographique du volume du membre affecté qui pourraient aider à mieux discerner l'effet du médicament. Pour confirmer cette observation, une étude multi pays a été initiée dans six pays avec plusieurs méthodes d'évaluation afin d'évaluer l'efficacité de la doxycycline dans la prise en charge du LE chez des patients pratiquant l'hygiène locale. La présente étude rapporte les données de l'essai au Mali.

Hypothèse de recherche

Le traitement avec la doxycycline, lorsqu'il est ajouté à l'hygiène des membres, est supérieur à l'hygiène des membres seule pour la prise en charge du LE chez les patients affectés par le LE.

OBJECTIFS

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Évaluer l'efficacité de la doxycycline dans la prise en charge du lymphœdème chez des patients pratiquant l'hygiène locale au Mali, en 2018.

2.2. Objectifs spécifiques

- Comparer les taux de réduction de la fréquence des crises adénolymphangites aiguës entre les groupes de traitement avec la doxycycline et avec le placebo ;
- Comparer les taux de changement du stade du lymphœdème entre les groupes de traitement avec la doxycycline et avec le placebo ;
- Comparer les taux de réduction du volume du lymphœdème entre les groupes de traitement avec la doxycycline et avec le placebo ;
- Comparer la fréquence et l'intensité des événements indésirables vécus par les participants à l'étude entre les groupes de traitement avec la doxycycline et avec le placebo.

GENERALITES

3. Généralités

3.1. Définition

Le LE se définit comme une accumulation du liquide lymphatique dans les espaces interstitiels, qui survient à la suite d'un dysfonctionnement du système lymphatique. Il peut apparaître à la suite des anomalies de développement des vaisseaux lymphatiques (LE primaire), mais il survient le plus souvent à la suite d'une maladie systémique sous-jacente, d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale (LE secondaire) (1). La principale cause de LE secondaire dans le monde est la FL (3). C'est une MTN transmise d'une personne à une autre par des piqûres de moustiques du genre Anophèles, Aedes, Culex et Mansoni ; 90 % des infestations sont dues aux filaires du genre *Wb* et les 10 % restants principalement aux filaires du genre *Brugia malayi et Brugia timori* (11). Le LE filarien ou LE secondaire à la FL, se présente sous la forme d'un gonflement progressif des membres, unilatéral ou bilatéral et peut être associée à des changements cutanés tels que des boutons, des plis et des lésions mousseuses (17).

3.2. Epidémiologie

Le LE dont l'évolution progressive aboutie à l'éléphantiasis est responsable de multiples invalidités dans les zones endémiques à la FL (18). L'OMS estime que 1,34 milliard vivant dans des zones d'endémie sont exposés au risque d'infection pour la FL et le fardeau mondial du LE secondaire à la FL est estimé à 15 millions de personnes (2,3). Les FL sont très largement répandues dans les zones intertropicales et subtropicales, avec une incidence globale plus asiatique qu'africaine (19). Au Mali en 2016, selon l'enquête de recensement des complications liées à la FL, le PNEFL avait rapporté 557 cas de LE (4). Une étude récente menée en 2020 dans 3 DS endémiques à la FL au Mali avait rapporté 339 cas de LE avec une prédominance féminine de 84,4 % (286/339) dans les DS de Kolondièba, Bougouni et Kolokani (5). Le GPELF, lancé en 2000 par l'OMS, a comme stratégie de lutte le TDM visant à interrompre la transmission de la FL et la prise en charge des complications (LE, Hydrocèle) pour soulager la souffrance des personnes déjà malades (7). En 2018, le GPELF a permis d'éviter plus de 97 millions de cas grâce au TDM. La prise en charge des cas de morbidité reste limitée. Sur les 72 pays endémiques, seulement 33 % ont introduit des activités de gestion de morbidité (20). Au Mali, la FL était endémique dans tous les DS selon la cartographie faite en 2004 établie par le PNEFL avec une

prévalence nationale de 7,07 %. Des avancées significatives ont été menées depuis la mise en œuvre du plan 2012-2016 qui ont conduit à l'arrêt du TDM dans tous les DS du Mali (4).

3.3. Système lymphatique

Le système vasculaire lymphatique est organisé en un fin réseau de canalicules dans lequel circule la lymphe. Ces vaisseaux contiennent des valvules tronconiques qui sont plus nombreux que dans les vaisseaux sanguins. Ces valvules constituent un système anti-retour de la lymphe. Certaines macromolécules, essentiellement les protéines qui ont échappées à la circulation veineuse sont captées par la circulation lymphatique. Cette récupération des protéines est réalisée au niveau des fins capillaires lymphatiques (21). Il est formé d'organes lymphoïdes, comme les ganglions lymphatiques, les amygdales, le thymus, la rate, la moelle osseuse qui sont reliés entre eux par des vaisseaux lymphatiques parallèles à la circulation veineuse. Le système lymphatique joue trois rôles essentiels : le drainage de l'excès de liquide interstitiel, l'absorption des protéines et la surveillance immunitaire (3).

3.4. Cycle biologique du parasite de la FL

Le cycle du parasite (Wb) se divise en deux grandes phases :

❖ Une phase sexuée, se déroulant chez l'hôte définitif (l'Homme)

Dans l'organisme humain, les vers adultes (mâles et femelles) colonisent les ganglions lymphatiques et après s'être accouplés, produisent de nombreuses microfilaires qui circulent dans le sang. La durée de vie des vers adultes est de 4 à 6 ans. Les microfilaires migrent du système lymphatique vers les vaisseaux sanguins pour parvenir jusqu'aux vaisseaux périphériques (22).

❖ Une phase asexuée qui se déroule chez l'hôte intermédiaire (moustiques femelles)

Lorsque les moustiques femelles prennent un repas de sang chez l'homme infecté, elles ingèrent les microfilaires qui s'y trouvent. Dans l'estomac du moustique, les microfilaires se débarrassent de leur gaine et traversent la paroi stomacale pour se rendre dans les muscles thoraciques où elles se transforment en larves du premier stade (L1). Ces larves se développent et muent pour donner des larves du deuxième stade (L2). Une seconde mue conduit aux larves du troisième stade qui sont très actives et infectantes (L3). Le passage du stade L1 au stade L3 prend 10 à 12 jours. Les larves infectantes migrent ensuite vers la trompe du moustique et peuvent ainsi infecter un nouvel hôte humain lorsque le moustique prend un repas de sang. Les larves L3 sont alors déposées sur l'épiderme et pénètrent dans l'organisme en passant par la plaie laissée par la piqûre. Lors de leur migration à travers l'organisme humain vers les vaisseaux et les ganglions lymphatiques, les larves L3 muent en larves du quatrième stade (L4) puis se transforment en vers adultes (22).

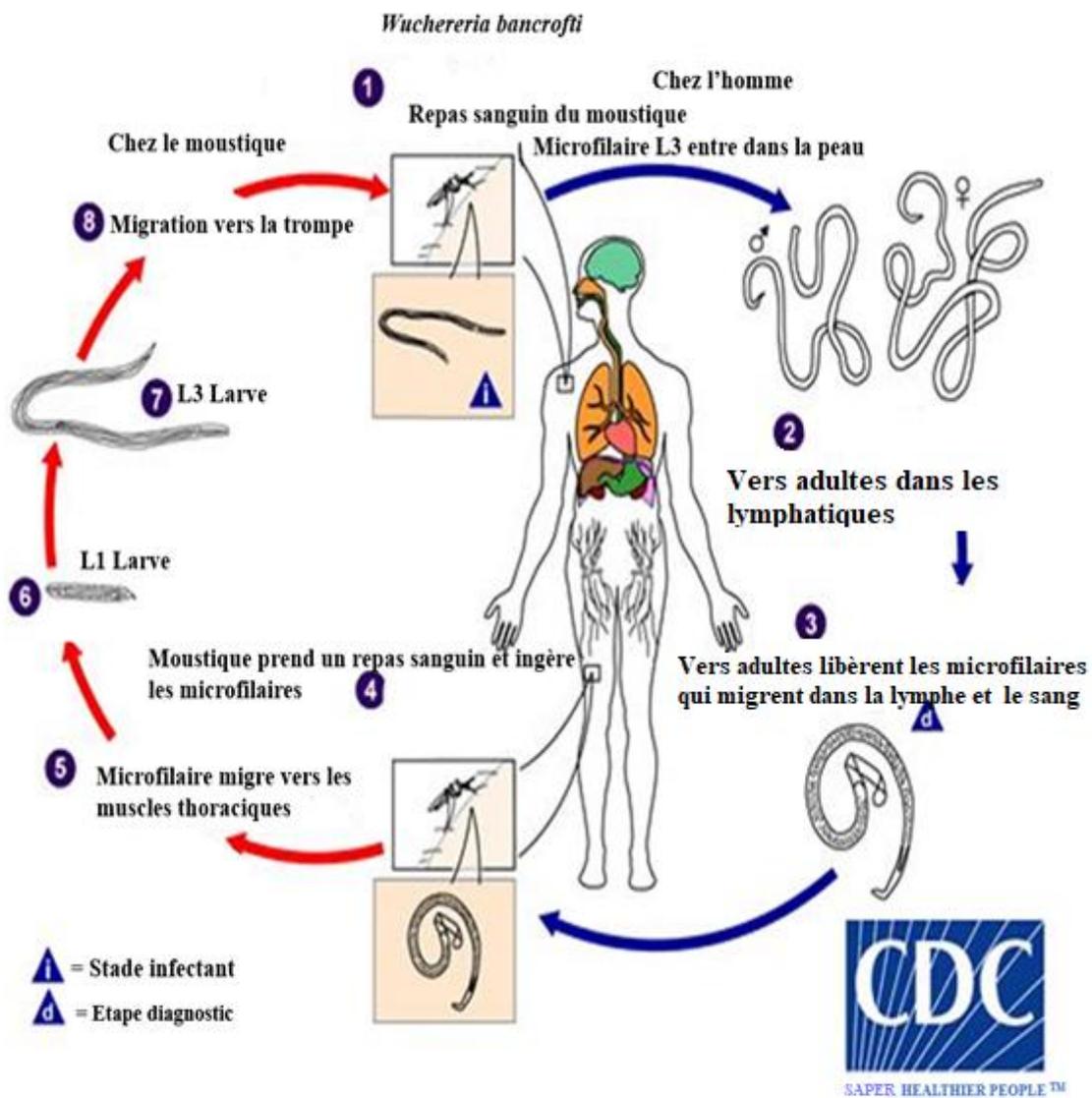


Figure 1 : Cycle biologique de *Wuchereria bancrofti*

Source : <http://www.dpd.cdc.gov>

3.5. Symptomatology of the FL

L'infection est généralement contractée dans l'enfance. Elle provoque des dommages non-apparents au système lymphatique. Les manifestations cliniques visibles n'apparaissent que plus tard dans la vie et peuvent entraîner des incapacités permanentes. Les tableaux cliniques sont dus aux vers adultes, vivants ou morts, aux germes des infections bactériennes secondaires, aux microfilaires. On distingue les formes asymptomatiques et les formes symptomatiques (23).

3.5.1. Asymptomatic forms

Chez de nombreux sujets, l'infestation n'a pas de manifestations cliniques extérieures. La forme asymptomatique de l'infestation est caractérisée le plus souvent par la présence dans le sang de milliers ou de millions de microfilaires et de vers adultes situés dans le système lymphatique.

3.5.2. Symptomatic forms

3.5.2.1. Invasion phase

Elle est non spécifique et est due à la migration des microfilaires. Elle se caractérise par la fièvre, des arthralgies, et des manifestations respiratoires asthmatiformes.

3.5.2.2. State phase

Elle se caractérise par des manifestations cliniques dues aux filaires adultes qui sont des manifestations aiguës dues à l'inflammation, des manifestations chroniques dues au blocage des vaisseaux lymphatiques.

Manifestations aiguës (inflammation)

Quelques mois après la piqûre infectante, on peut observer des :

- **Accidents génitaux aigus** : lymphangite du scrotum isolée ou associée à une funiculite, l'orchite d'installation brutale laisse place souvent à une hydrocèle chyleuse (stagnation de lymphe). Ces incidents récidivants peuvent s'accompagner de signes généraux (fièvre, asthénie, délire).
- **Lymphangites aiguës des membres** : souvent accompagnées de fièvre, elles se présentent sous forme d'œdème inflammatoire, douloureux ; la peau est chaude et luisante.

Manifestations chroniques ou tardives

Le blocage de la circulation lymphatique peut entraîner le développement progressif (10 à 15 ans après la première crise) de manifestations chroniques :

- **Hydrocèle** : les filaires peuvent causer au niveau génital masculin soit de l'hydrocèle ou soit des orchio-épididymites chroniques si l'atteinte est bilatérale. Une masse scrotale s'installe de façon lente et progressive. L'hydrocèle peut évoluer chez les patients en donnant des urines laiteuses appelées la « chylurie ». La chylurie est la forme la plus grave des hydrocèles. Le diagnostic de l'hydrocèle se fait par l'inspection de la bourse, la palpation, le toucher rectal. Le diagnostic différentiel se pose avec les hernies, les bourgeonnements du testicule, des œdèmes de la bourse (24).
- **Lymphœdème** : Le LE secondaire à la FL, ou LE filarien, se présente sous la forme d'un gonflement progressif des membres, unilatéral ou bilatérale et peut être associée à des changements cutanés tels que des boutons, des plis et des lésions mousseuses. Il survient principalement dans les membres inférieurs et est plus fréquent chez les femmes (17). Les patients atteints de LE souffrent de crises d'ADLA qui dégrade davantage la fonction lymphatique. Elle résulte généralement d'une infection microbienne qui est favorisée par l'excès de protéine dans le système lymphatique (29). Les crises récurrentes d'ADLA constituent un facteur de risque majeur pour le développement du LE chronique qui aboutit à l'éléphantiasis.

Le LE est une pathologie évolutive s'aggravant graduellement dans le temps, classé entre 1-7 stades par Dreyer et *al.*

Stades évolutifs du Lymphœdème selon le classement de Dreyer (27) :

Stade 1 : Le gonflement disparaît spontanément vers le soir
Stade 2 : Le gonflement n'est pas réversible du jour au lendemain
Stades 3 : Présence de plis cutanés superficiels
Stades 4 : Présence de boutons sur la peau
Stades 5 : Présence d'un ou de plusieurs plis profonds de la peau
Stades 6 : Présence de lésions d'aspect moussues
Stade 7 : Le patient ne peut pas effectuer normalement les activités quotidiennes de routine

Schéma montrant les différents stades évolutifs du lymphœdème

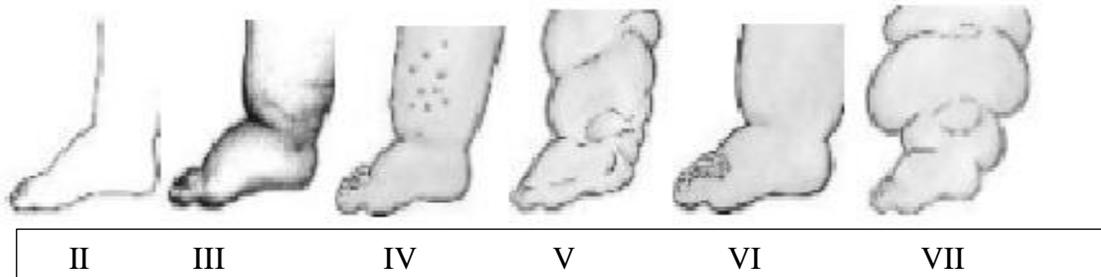


Figure 2 : Différents stades de lymphœdème (stade 2 – stade 7)

Source : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67224/WHO_CDS_CPE_CEE_2001_26a.pdf;jsessionid=4D2547961DF4CA7F91E392A1729E710B?sequence1

3.6. Diagnostic de la FL

3.6.1. Diagnostic clinique

Il se pose par la présence d'un signe clinique tel que l'hydrocèle ou le LE. Le diagnostic différentiel du LE se pose avec l'érysipèle des membres inférieurs (porte d'entrée bactérienne, jambe rouge et douloureuse), la thrombose veineuse profonde (caractérisée par une veine rouge, dure et douloureuse au toucher), et la podoconiose qui est une forme de LE non liée à la présence de filaire (la deuxième cause de LE tropical dans le monde) (1).

3.6.2. Diagnostic biologique

Classiquement, le diagnostic d'infection filarienne se fait par la mise en évidence de microfilarie dans le sang périphérique par les méthodes suivantes (28) :

A partir du sang humain

Test avec la carte "ICT" (Immunochromatographic Card Test) qui est un test de dépistage de la filariose immunologique destiné à détecter l'antigène de *Wb* dans le sang, le sérum ou le plasma.

Goutte épaisse : elle est faite la nuit de 22 heures à 02 heures du matin à cause de la périodicité nocturne de *Wb*. La procédure est la suivante : après la piqûre au bout du doigt, une goutte de sang de 20µl est déposée sur une lame avant d'être défibrinée par de mouvements circulaires à l'aide d'un objet dur comme une lame porte objet ; 3 lames sont confectionnées pour chaque volontaire. Ces lames sont séchées de manière à éviter que les microfilaires ne meurent en contraction. Après coloration au Giemsa, les lames sont observées sous un microscope à la recherche de microfilaires. Elle est moins sensible et moins spécifique que les autres techniques, mais reste jusqu'à preuve de contraire le diagnostic de référence de la FL.

Méthode de l'imagerie médicale : le développement des techniques d'imagerie a fait progresser la prise en charge de la maladie. Elle permet de visualiser les vers adultes et les dilatations lymphatiques anormales même chez des personnes asymptomatiques néanmoins porteuses du parasite. À l'aide de sonde 3,5 ou 5 MHZ sur un appareil d'échographie, cette méthode nous montre la fameuse image de la « Danse gracieuse » des microfilaires adultes même chez certains sujets porteurs de signes cliniques chroniques et microfilarémiques.

3.6.3. Diagnostic du LE

Le diagnostic est généralement basé sur la clinique, surtout à un stade avancé de la maladie. Les paramètres cliniques généraux utilisés pour diagnostiquer un LE significatif incluent l'œdème nettement visible, la présence de certains symptômes rapportés par le malade notamment la sensation de lourdeur d'un membre, l'étroussure de vêtement et une différence de circonférence supérieure à 2 cm (mesurées à l'aide d'un mètre à ruban) entre le membre affecté et le membre opposé (29). Il existe certaines caractéristiques physiques distinctives du LE et d'autres types d'œdème chronique des extrémités qui sont la fibrose cutanée et sous-cutanée et le signe de stemmer (difficulté à pincer la peau de la face dorsale du deuxième orteil) qui est surtout pathognomonique de la maladie, les membres inférieurs sont les plus touchés (23,11). Lorsque l'examen physique n'étaye pas de manière concluante le diagnostic de LE, on peut faire recours aux examens complémentaires pour confirmer une altération de la fonction lymphatique. La lymphoscintigraphie qui consiste à l'injection de colloïde marqué au technétium 99 m au niveau de la main ou le pied et suivre le trajet du colloïde est le test le plus couramment utilisé et est généralement considéré comme la référence en matière de diagnostic du LE (30,31). Il donne des images permettant d'analyser la fonction vasculaire lymphatique, mais pas d'information sur l'anatomie du système lymphatique, et la différenciation entre le LE primaire et secondaire. Seule la confrontation avec la clinique permettra de poser le diagnostic (32).

Afin d'évaluer l'effet d'un traitement du LE, l'appréciation du volume est indispensable. Ainsi, le scanner LymphaTech est utilisé pour mesurer les différences de volume grâce à la technologie de balayage à émission de lumière infrarouge. L'échographie peut être également utilisée pour mesurer l'épaisseur de la peau et des tissus mous au-dessus de la malléole (échographie de l'épaisseur de la peau). Les mesures périmétriques prises avec des repères identiques permettent de suivre l'évolution du volume du lymphœdème (33).

3.7. Traitement de la FL

Pour lutter contre la FL, l'OMS recommande deux stratégies essentielles : 1) enrayer la propagation de l'infection grâce à un TDM annuel ciblant toutes les personnes concernées dans les régions touchées, 2) soulager les souffrances des personnes déjà atteints par la FL grâce à un ensemble de soins de base recommandé notamment la mise en place d'un programme de prise en charge des morbidités. Le GPELF lancé depuis 2000, a comme objectif d'éliminer la FL comme problème de santé publique, d'ici 2030 (34).

3.7.1. TDM

Dans les communautés où la filariose est endémique, on utilise trois médicaments filaricides :

- ✚ **Diéthylcarbamazine (DEC)** : NOTEZINE®, microfilaricide : comprimés à 100 mg, sa posologie est 6 mg/kg/j en prise unique, avec 4 cures trimestrielles. Les effets secondaires sont le prurit, les manifestations allergiques.
- ✚ **Ivermectine (IVR)** : MECTIZAN®, microfilaricide, sa posologie est : 150 à 200 µg/kg en 1 prise, tous les 6 mois. Dans le cadre du TDM, la toise est utilisée par les distributeurs communautaires pour faire la distribution de l'ivermectine.
- ✚ **Albendazole** : ZENTEL®, microfilaricide, 400 mg x 2 fois par jour pendant 21 jours.

Le schéma adopté est l'association du DEC plus l'albendazole ou l'association de l'ivermectine plus l'albendazole. L'administration simultanée de 2 médicaments en dose unique (de préférence, albendazole plus DEC ou ivermectine) éliminait considérablement les microfilaires du sang pendant une année complète après le traitement (35).

3.7.2. Traitement des complications de la FL

Ces lésions (LE, hydrocèle) sont irréversibles et seule la chirurgie peut soulager le malade souffrant d'hydrocèle.

➤ Traitement chirurgical d'hydrocèle

Il est basé sur l'hydrocelectomie, par exérèse de la vaginale pour vider la masse scrotale.

➤ Traitement du LE filarien

La prise en charge du LE consiste en un dépistage précoce, des soins cutanés, lavage quotidien du membre atteint (prévention des lésions servant de porte d'entrée aux infections), élévation du membre et exercice physique (favorisant le drainage lymphatique), le portage de chaussures adaptées (36).

3.7.3. Prévention des ADLA

Dans le cadre de la prévention des ADLA, il est nécessaire d'observer une excellente hygiène. En effet, des mesures d'hygiène régulières et simples peuvent s'avérer particulièrement efficaces lorsqu'il s'agit de prévenir les ADLA. Ces mesures consistent à laver régulièrement au savon et à l'eau les membres affectés, à pratiquer des exercices physiques simples à la maison, application d'antiseptiques et de médicaments antifongiques locaux (11).

3.7.4. Doxycycline

La prescription de la doxycycline est basée sur l'existence chez *Wb* d'une bactérie endosymbiotique, *Wolbachia*. Cette bactérie est utile au développement de *Wb*, à sa vitalité, à sa fertilité et à son embryogenèse. La doxycycline est prescrite à la dose de 200 mg/j pendant huit semaines. Ce traitement entraîne une éradication de la microfilarémie, une division par deux de l'antigénémie et une disparition des vers adultes à l'échographie. Elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes, allaitantes et les enfants de moins de 8 ans (23).

METHODOLOGIE

4. Méthodologie

4.1. Type et période d'étude

Cette étude (dénommée LEDoxy) était un essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle sur une période de 24 mois qui visait à comparer l'efficacité de la doxycycline à celle du placebo dans la prise en charge du LE chez des patients pratiquants l'hygiène locale.

4.2. Site d'étude

L'étude a été conduite dans les DS de Kolondièba, région de Sikasso et de Kolokani, région de Koulikoro. Grace à nos études antérieures, nous avons des données préliminaires par rapport à la prévalence du LE, ces deux DS avaient un nombre assez élevé de porteurs de signes cliniques chroniques de la FL. La prévalence de la FL était à 0,62 % à Kolondièba après dix ans de TDM et 0,11 % après neuf ans de TDM à Kolokani (37). Au cours d'une étude menée en 2020 par Dolo et *al.* dans ces deux DS, trois cent trente-neuf (339) personnes atteintes de LE ont été recensées, dont 291 (85,8 %) à Kolondièba, et 48 (14,2 %) à Kolokani. Les DS de Kolondièba et Kolokani sont de très grands districts caractérisés par une accessibilité géographique difficile et une connaissance relativement faible (par les habitants) des causes sous-jacentes du LE (5).

4.2.1. District sanitaire de Kolondièba

Le DS de Kolondièba s'étend sur une superficie de 920 Km² avec une population totale estimée à 216 260 habitants répartis en 205 villages. Situé au centre de la région de Sikasso, il est le quatrième district le plus vaste de la région. Il est limité au nord par le district de Bougouni, au sud par la République de Côte d'Ivoire, à l'est par le DS de Sikasso et à l'ouest par le DS de Kadiolo. Une pluviométrie moyenne de 1200 mm/an. L'agriculture est l'occupation principale. La population est constituée principalement de Bambara, Senoufo, Peulh et Soninké. Il est doté d'un centre de santé de référence (CSREF) situé au centre de la ville de Kolondièba, 20 centres de santé communautaires (CSCOM) et 5 cliniques privées de santé. Le paludisme, les infections respiratoires aiguës, les maladies diarrhéiques sont les causes majeures pour lesquelles les populations consultent dans ces centres de santé.

4.2.2. District sanitaire de Kolokani

Le DS de Kolokani s'étend sur une superficie de 14 380 Km² avec une population totale estimée à 287 380 habitants répartis entre 50 villages. Ce DS est situé dans la région de Koulikoro. Il est limité au nord par le DS de Nara, au sud par le DS de Kati, à l'est par le DS de Koulikoro et à l'ouest par celui de Diéma. L'agriculture et la coupe de bois sont l'occupation principale. La population est constituée principalement de Bambara, de Peulhs et de Soninkés. Le DS de Kolokani se compose d'un CSREF et 22 CSCOM.

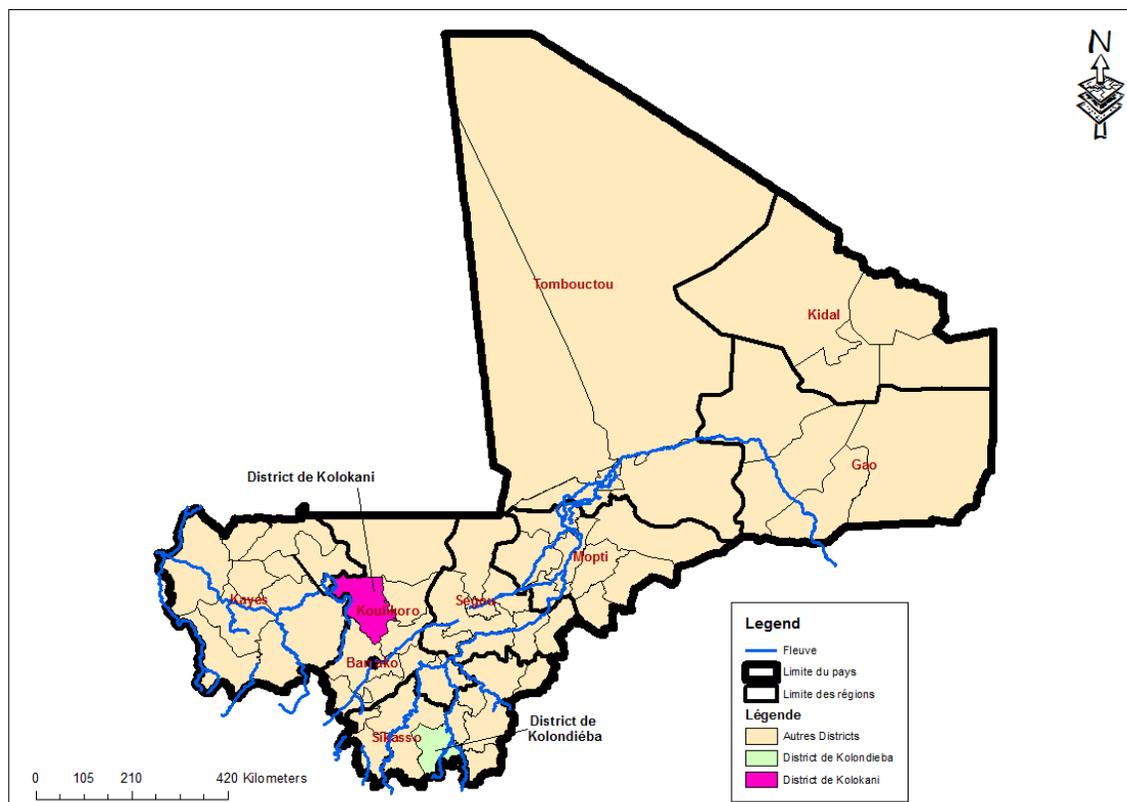


Figure 3 : Carte de la république du Mali montrant les deux districts d'étude

Source : Unité Filariose 2018.

4.3. Population d'étude

La population d'étude était constituée de toute personne porteuse de LE d'un ou de plusieurs membres, résidants dans les DS de Kolondièba et de Kolokani.

4.4. Critères d'inclusion

- ❖ Être âgé de 14 ans à 65 ans ;
- ❖ Pesant plus de 40 kg ;
- ❖ Présentant un LE de stade précoce 1-3 ;
- ❖ Consentant pour participer à l'étude.

4.5. Critères de non-inclusion

- ❖ Femme enceinte ou allaitante ;
- ❖ Dysfonctionnement hépatique ou rénal ;
- ❖ Antécédents de réactions indésirables à la doxycycline ;
- ❖ Non consentant pour participer à l'étude.

4.6. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée à travers les données de l'étude menée au Ghana par Mand et *al.* en 2012. Dans cette étude, la progression du LE s'est produite chez 55 % des patients du groupe de traitement avec le placebo contre chez 5 % des patients du groupe de traitement avec la doxycycline. Cependant, étant donné que dans la présente étude, l'accent était mis davantage sur un contrôle strict des mesures d'hygiène, qui peut aboutir à un impact plus important de cette intervention sur les deux groupes. L'évolution des patients du groupe de traitement avec le placebo a été supposée à 25 % au lieu de 55 % comme décrit par Mand et *al* (25). Ainsi, nous avons obtenu avec le logiciel Epi Info 7.25.0 une taille de 120 participants (dont 70 dans chaque groupe de traitement) avec un seuil de significativité à 5 % et une puissance de 95 %. Un taux d'abandon de 30 % était attendu sur les deux ans. Finalement, 200 patients ont été mis sous le traitement dont 100 pour la Doxycycline et 100 pour le Placebo.

4.7. Intervention et suivi

Un examen préliminaire a été effectué chez tous les patients inclus avant le début de l'intervention.

L'examen concernait les paramètres suivants :

- ❖ Données démographiques,
- ❖ La stadification du LE des deux membres,
- ❖ Le questionnaire sur le nombre de crises ADLA,
- ❖ La mesure du LE des deux membres avec le mètre Ruban,
- ❖ L'examen échographique de l'épaisseur de la peau,
- ❖ Mesure de la circonférence des membres avec le mètre ruban et du volume des membres en utilisant le scanner LymphaTech.

4.7.1. Hygiène des membres

Tous les patients ont été initiés à un programme de nettoyage du membre affecté selon les principes établis dans la brochure « *New Hope* » (38) pour les personnes souffrant de LE (décrit ci-dessous) et ont montré leur aptitude à utiliser des méthodes normalisées d'hygiène et à les appliquer efficacement pendant les deux années de l'étude. Un mode opérationnel standardisé générique avec des fiches qui décrivent les méthodes et le programme de formation a été utilisé afin que tous les sites utilisent les mêmes méthodes. Chaque patient a reçu régulièrement du savon, des serviettes et des bassines en plastique pour laver les membres ainsi qu'un journal de bord pour y noter la fréquence des crises ADLA.

- ✚ Nettoyage du membre touché deux fois par jour à l'eau et au savon ;
- ✚ Conservation au sec du membre affecté ;
- ✚ Coupage des ongles ;
- ✚ Antibiotiques appropriés en cas de crises ADLA ;
- ✚ Application tous les soirs d'une pommade antifongique sur les bords des orteils, et sur le côté des pieds ;
- ✚ Surélévation des extrémités touchées ;
- ✚ Exercices physiques des membres.

4.7.2. Doxycycline et placebo

Les patients éligibles ont été assignés au hasard pour recevoir quotidiennement soit la doxycycline, soit le placebo. La doxycycline et le placebo ont été administrés sous surveillance pendant 6 semaines (jour 1 à jour 42). La première dose de doxycycline (deux comprimés de 100 mg pour les personnes de plus de 50 kg et un comprimé de 100 mg pour les personnes pesant entre 40 et 50 kg) ou de placebo a été administrée après tous les bilans de sélection, l'administration du consentement éclairé et l'intégration du patient au programme d'hygiène élémentaire. La prise de médicament de chaque patient était assurée par les personnes en charge de chaque site. Ils y notaient chaque prise de médicament dans le journal de bord, ceci permettait de vérifier le suivi du traitement.

4.7.3. Suivi

Les examens de suivi ont été effectués chaque deux mois suivant l'administration du médicament (jour 42) avec des grandes visites aux 6e, 12e, et 24e mois.

Tous les patients inclus ont été réévalués.

A) Les évaluations concernaient :

- ✚ L'examen physique
- ✚ La stadification du LE réalisée sur les deux membres
- ✚ La mesure du LE sur les deux membres
- ✚ L'examen échographique de l'épaisseur de la peau sur les deux membres
- ✚ Mesure de la circonférence et du volume des membres de chaque membre par le scanner LymphaTech
- ✚ Le prélèvement d'échantillons sanguins pour estimer les facteurs lymphopoiétiques/hématopoiétique
- ✚ Collecte des urines (pour un test urinaire HCG de grossesse)
- ✚ L'évaluation du respect des mesures d'hygiène pendant la phase de traitement et pendant les visites après le traitement pour noter les crises ADLA en utilisant les données des fiches du journal de bord

- B) Les patients ont eu des visites une fois tous les deux mois au cours de la période de suivi pour évaluer la fréquence des ADLA.

4.8. Procédures/évaluations de l'étude

4.8.1. Évaluations cliniques

4.8.1.1. Formation aux soins et à l'hygiène des membres

Tous les patients et les professionnels de santé locaux ont reçu une formation sur les mesures d'hygiène. Les patients ont bénéficié également d'une nouvelle formation à tous les stades de contact (6, 12 et 18, 24 mois).

4.8.1.2. Antécédents et examen physique

L'évaluation de référence à inclut la recherche des antécédents médicaux complets et l'examen physique. Les signes vitaux, notamment la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la température corporelle, ont été mesurés dans le cadre de tout examen physique.

4.8.1.3. Surveillance des ADLA

L'histoire concernant les crises d'ADLA a été évaluée et a été renseignée dans le formulaire de rapport de cas (CRF) de chaque patient à chaque visite. Les crises d'ADLA ont été définies comme la douleur, le gonflement des ganglions lymphatiques, la fièvre et la desquamation de la peau du membre affecté. Chaque patient a été interrogé en détail sur le nombre et la durée des crises, de la date de survenue et de l'intensité des crises.

4.8.1.4. Stadification du LE

La classification des cas de LE a été effectuée telle que décrite par Dreyer (27). La procédure suivante a été utilisée lors de l'analyse pour la comparaison des stades de LE chez les patients avec un LE unilatéral ou bilatéral : patient avec un LE unilatéral, la seule jambe a été analysée ; patient avec un LE bilatéral et ayant des stades différents, la jambe avec le stade inférieur a été choisie pour l'analyse.

4.8.1.5. Mesure de la circonférence des membres

La circonférence des membres a été mesurée avec un mètre ruban. La circonférence a été mesurée à 10 cm de la pointe du gros orteil et à 12, 20 et 30 cm de la plante du pied, et cela, au moins deux fois, comme décrit ailleurs (39). Les moyennes des 4 mesures ont été déterminées avant le traitement et au suivi.

4.8.1.6. Échographie et Scanner LymphaTech

L'échographie des membres qui permet d'évaluer le LE a été effectuée comme décrit par Mand et *al.* (16). Les patients ont été examinés entre 14h00 et 19h00 à l'aide d'un appareil échographique portable équipé d'un transducteur de position linéaire de 38 mm et 5-10 MHz. L'échographie a été réalisée sur les patients assis avec les jambes étendues et les pieds perpendiculaires aux jambes. Le transducteur a été positionné sur la malléole (cheville) en formant un angle de 90° avec la surface de la peau en coupe transversale. L'épaisseur du tissu (hypoderme, derme et épiderme) de la malléole a été mesurée à la surface de la peau. Les malléoles externes et internes des deux jambes ont été mesurées avant l'intervention et au moment du suivi.

Le scanner LymphaTech a été utilisé pour mesurer les différences de volume grâce à la technologie de balayage à émission de lumière infrarouge. Le scanner est conçu pour capturer l'image 3D des parties du corps du patient en créant un avatar électronique qui permet un calcul précis du volume de certaines parties du corps. Planté entre 3 et 8 pieds du patient immobile, cet appareil enregistre les images du patient à partir du positionnement avant, arrière, gauche et droit, par opposition aux images pénétrant du corps entier du patient par les méthodes d'imagerie antérieures mentionnées précédemment. Ces images de patients comprennent chacune 20 à 30 images de haute résolution gravées en série le long du bras ou de la jambe du patient et créent une image anatomique en temps réel, une représentation anatomique 3D pouvant être utilisée pour calculer des informations sur le patient. La circonférence ou le volume des membres, lorsqu'il est généré longitudinalement, le scanner crée une résolution de haute résolution et une plus grande cohérence dans les données de mesure.

4.8.1.7. Évaluation de l'intensité des effets indésirables pour la doxycycline

Lors de chaque contact avec le patient, les informations relatives aux effets indésirables ont été recherchées à l'aide de questions et d'examen appropriés et étaient enregistrées dans le CRF. Les effets indésirables ont été classés en événements indésirables (EI) (bénigne, modéré, et graves). L'EI était dit grave lorsqu'il aboutissait à un de ces résultats suivant : décès, hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation existante, perturbation importante de la capacité à mener une vie normale, menace vitale immédiate ou malformation congénitale.

L'intensité des effets indésirables a été évaluée par les investigateurs cliniques de l'étude comme décrit ci-dessous. La causalité (probabilité que l'effet soit lié à l'agent de l'étude) a été évaluée en tenant compte des facteurs répertoriés dans les catégories suivantes :

❖ Sûrement lié

- Lien temporel raisonnable
- Suit un profil de réaction connu
- Preuve évidente d'un lien de causalité
- Absence d'autres causes

❖ Probablement lié

- Lien temporel raisonnable
- Suit un profil de réaction présumé (selon des agents similaires)
- Aucune preuve d'une autre cause plus probable

❖ Éventuellement lié

- Lien temporel raisonnable
- Peu de preuves d'une autre cause plus probable

❖ Peu susceptible d'être lié

- Absence de lien temporel raisonnable
- Fortes preuves d'une autre cause plus probable

❖ Pas lié

- Absence de lien temporel
- Certainement dû à une autre cause

4.8.2. Evaluations de laboratoire

Une ponction veineuse a été effectuée avant le traitement (inclusion) et à chaque étape (6, 12 et 24 mois) pour évaluer le nombre de leucocytes, le nombre d'éosinophiles, le taux d'hémoglobine, les transaminases, la créatinine, la bilirubine et l'urine. Des échantillons d'urine ont été également prélevés dans des pots propres étiquetés avec les informations d'identification de chaque participant à l'étude pour l'examen urinaire de routine ainsi que le test de grossesse.

4.9. Critère d'efficacité primaire

- Amélioration ou arrêt de la progression (absence de progression) du LE à l'examen du 24^e mois suivant le début du traitement.

4.10. Critères d'efficacité secondaire

- Amélioration du LE aux examens des 12^e et 24^e mois suivant le début du traitement ;
- Changement de stades du LE (baisse ou hausse) par rapport à la référence évaluée aux 12^e et 24^e mois ;
- Changement de la circonférence du membre affecté par rapport à la référence ;
- Modification du volume et de la circonférence à travers des mesures avec le scanner LymphaTech par rapport à l'inclusion (avant traitement) ;
- Diminution de la fréquence des crises ADLA évaluée entre 0 et 12 mois, et 12 et 24 mois après le début du traitement.

4.11. À l'aveugle

Sur chaque site d'étude, les participants, le personnel soignant et les évaluateurs des résultats ne savaient pas quels médicaments reçoivent les patients.

4.12. Outils et méthodes de collecte des données

Les données ont été collectées à l'aide de CRF spécialement conçus pour l'étude. Ces données de recherche collectées sur les CRF papier ont été transcrites et saisies dans le système REDCap (*Research Electronic Data Capture* <http://project-redcap.org/>). Les données numériques capturées par le scanner LymphaTech ont été collectées et téléchargées sur Dropbox avec le numéro d'identification du participant, le cachet et la date. Toutes les procédures cliniques et de

laboratoire ont été effectuées selon les protocoles standards régis par les directives BPC (bonnes pratiques cliniques). Les personnels participants à l'étude ont suivi une formation sur toutes les procédures à utiliser dans le cadre de l'étude. Un mode d'emploi/manuel opérationnel standard a été préparé sur chaque site et mis à disposition de l'ensemble du personnel de l'étude.

4.13. Analyse des données

Les logiciels d'analyse de données *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 25.0) et Excel ont été utilisés pour l'analyse des données. Les comparaisons des proportions et des moyennes ont été faites à l'aide du test du khi-deux de Pearson ou du test exact de Fisher, et du test t de Student. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %. Les variables nominales ont été données sous forme de nombre total et en pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites avec la moyenne, l'écart type, et des intervalles de confiance pour chacun des deux groupes de traitement, puis analysées à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Par ailleurs, des diagrammes en boîte ou d'autres méthodes de graphique ont été utilisés pour présenter les données.

4.14. Considérations éthiques

L'approbation du Comité d'Ethique de la FMOS/FAPH a été obtenue avant le début des activités et à une année des activités sous le numéro 2016/150/CE/FMPOS. Les participants ayant été inclus ont signé une fiche de consentement éclairé et/ou d'assentiment après avoir reçu des explications sur les objectifs et les procédures de l'étude. Les participants pouvaient retirer leur consentement à tout moment pendant toute la durée de l'étude, leurs droits et leur bien-être ont été protégés en les rassurant que la qualité de leurs soins médicaux ne sera pas affectée négativement s'ils refusaient de participer. Toutes les mesures ont été prises pour assurer la confidentialité des informations recueillies auprès des participants. Les participants de cette étude ont bénéficié d'un examen clinique (interrogatoire et examen physique) et d'un traitement actuel standard à base de mesures d'hygiène du pied. Les problèmes médicaux aigus (par exemple le paludisme, les pneumopathies, la fièvre typhoïde) durant l'étude ont été traités par les médecins suivant les standards de soins médicaux au Mali. Les participants à l'étude ont également bénéficié d'une compensation en contrepartie de leur temps perdu.

RESULTATS

5. Résultats

Globalement, le nombre total de patients étaient de 200 (dont 100 dans le groupe doxycycline et 100 dans le groupe placebo). Parmi ceux-ci, les femmes (87 %, 174/200) étaient plus représentées que les hommes (13 %, 26/200).

Lors de la visite du 6^e mois de l'étude, 16 % (16/100) des patients du groupe de traitement avec la doxycycline ont signalé des crises ADLA, contre 23 % (22/97) des patients du groupe de traitement avec le placebo. Lors de la visite du 24^e mois de l'étude, seulement 5 % (5/100) et 4 % (4/97) des patients ont signalé des crises ADLA, respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ($p=0,99$)

Avant le traitement, les moyennes des mesures du volume des jambes en utilisant le scanner LymphaTech étaient de (2,54 ml \pm 0,05) et de (2,77 ml \pm 0,06) respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Après le traitement, les moyennes ont complètement diminué et étaient de (0,01 ml \pm 0,02), et de (0,15 ml \pm 0,13) au 24^e mois respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ($p= 0,262$).

Parmi les dix (10) EI les plus fréquemment observés, 31 % (33/106) étaient des intertrigo, suivis des céphalées avec 22 % (23/106). Les EI observés dans les deux groupes de traitement étaient d'intensité modérée.

5.1. Description de la population d'étude

Tableau I : Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude

	N	Groupes de traitement	
		Doxycycline	Placebo
		100	100
		n (%)	n (%)
Sexe	Masculin	13 (13)	13 (13)
	Féminin	87 (87)	87 (87)
Poids	≤ 50 kg	16 (16)	9 (9)
	> 50 kg	84 (84)	91 (91)
Age	Moy ± ET	52 ± 1,06	52 ± 0,97
	(min-max)	(16-65)	(25-65)
En zone endémique (années)	Moy ±ET	48 ± 1,18	48 ± 1,30
	(min-max)	(15-65)	(17-65)
TDM antérieur	Oui	39 (39%)	37 (37%)
	Non	61 (61)	63 (63)
Nombre ADLA au cours de la dernière année	Moy ±ET	1,42 ± 0,46	1,10 ± 0,12
	(min-max)	(0-4)	(0 -7)

N= population totale, n= effectif, N= effectif total, âge Moy= âge moyen, min= minimum, max= maximum, ADLA = Adénolymphangites aigue, ET= Ecart Type

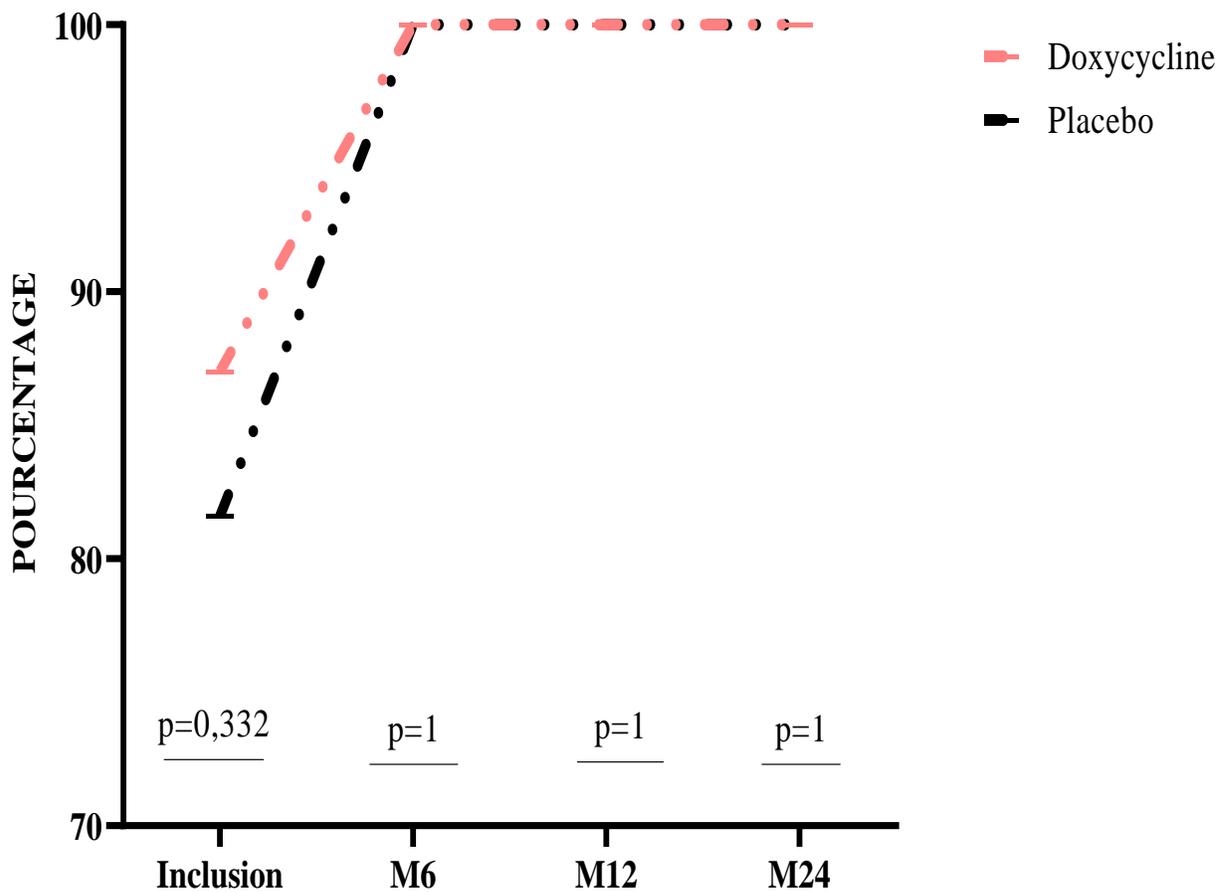
Dans la population d'étude, les femmes (87 %, 174/200) étaient plus représentées que les hommes (13 %, 26/200). L'âge moyen et l'écart type des participants étaient de 52 ± 1,06 et de 52 ± 0,97 respectivement pour le groupe de traitement avec la doxycycline et le groupe de traitement avec le placebo.

Tableau II : Variations de la fréquence du stade du LE selon le groupe de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et Kolokani au moment de l'inclusion de l'étude en 2018

	Groupes de traitement			p
	Doxycycline	Placebo	Total	
	n (%)	n (%)	N (%)	
Stade du LE				
Stade 0	35 (35%)	31 (31%)	66 (33)	0,547
Stade 1	8 (8%)	8 (8%)	16 (8)	0,99
Stade 2	31 (31%)	30 (30%)	61 (30)	0,878
Stade 3	26 (26%)	31 (31%)	57 (29)	0,433

LE= lymphœdème, N= population totale, n= effectif

Dans la population d'étude, 30 % (61/200) des participants avaient un stade 2 du LE. La répartition de la fréquence du stade de LE dans les deux groupes était comparable (p=0,878).



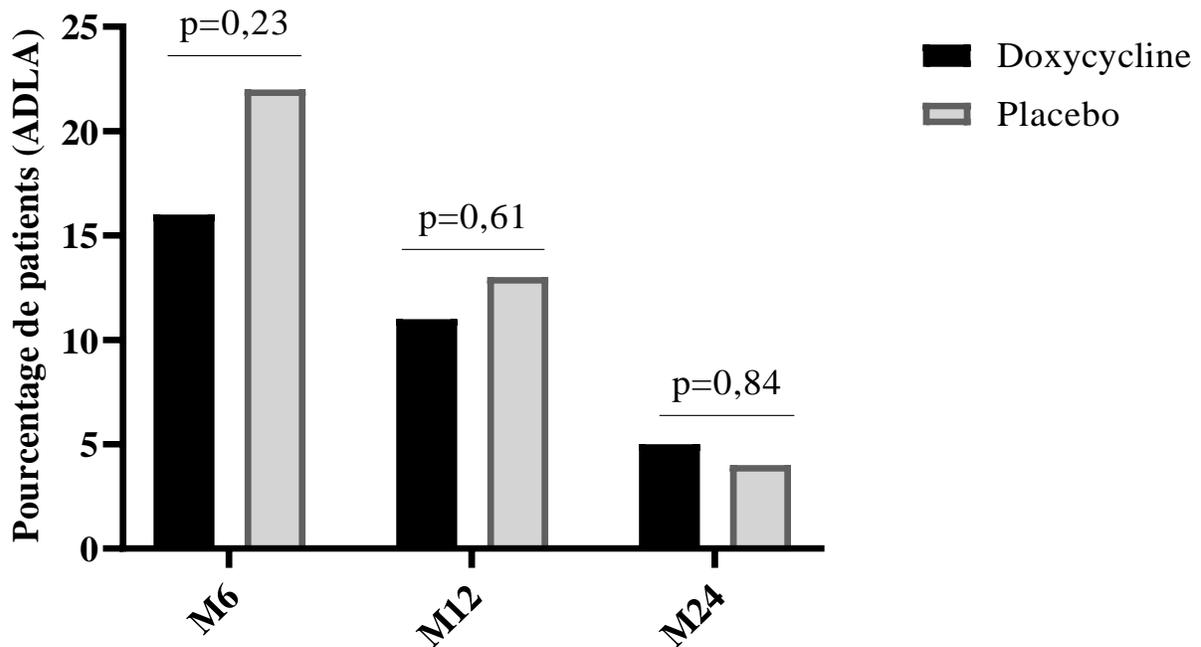
M6 = Visite à 6 mois après le traitement (l'inclusion), M12 = Visite à 12 mois après le traitement (l'inclusion), M24 = Visite à 24 mois après le traitement (l'inclusion)

Figure 4 : Répartition des participants à l'étude selon le maintien de l'hygiène des membres durant les 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement

À partir du 6^e mois de l'étude, la totalité des participants (100 %) des deux groupes de traitement avait les membres propres et l'ont gardé jusqu'à la fin de l'étude. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes selon le maintien de l'hygiène des membres au cours des visites aux mois 6, 12 et 24 de l'étude (p=1).

5.2. Evaluation de l'impact du traitement

5.2.1. Réduction de la fréquence des crises d'ADLA dans les deux groupes de traitement



Pourcentage des patients (ADLA) = Pourcentage de patients ayant signalé des crises Adénolymphangites aigues, In = Inclusion, M6 = Visite du 6^e mois, M12 = Visite du 12^e mois, M18 = Visite du 18^e mois, M24 = Visite du 24^e mois.

Figure 5 : Variation de la fréquence des crises ADLA au cours des 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement chez les personnes affectées de LE dans les DS de Kolondièba et de Kolokani

Lors de la visite du 6^e mois de l'étude, 16 % (16/100) des patients du groupe de traitement avec la doxycycline ont signalé des crises ADLA, contre 23 % (22/97) des patients du groupe de traitement avec le placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement (p=0,23). Lors de la visite du 24^e mois de l'étude, seulement 5 % (5/100) et 4 % (4/97) des patients ont signalé des crises ADLA, respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement (p=0,84).

5.2.2. Changement de stade du LE dans les deux groupes de traitement

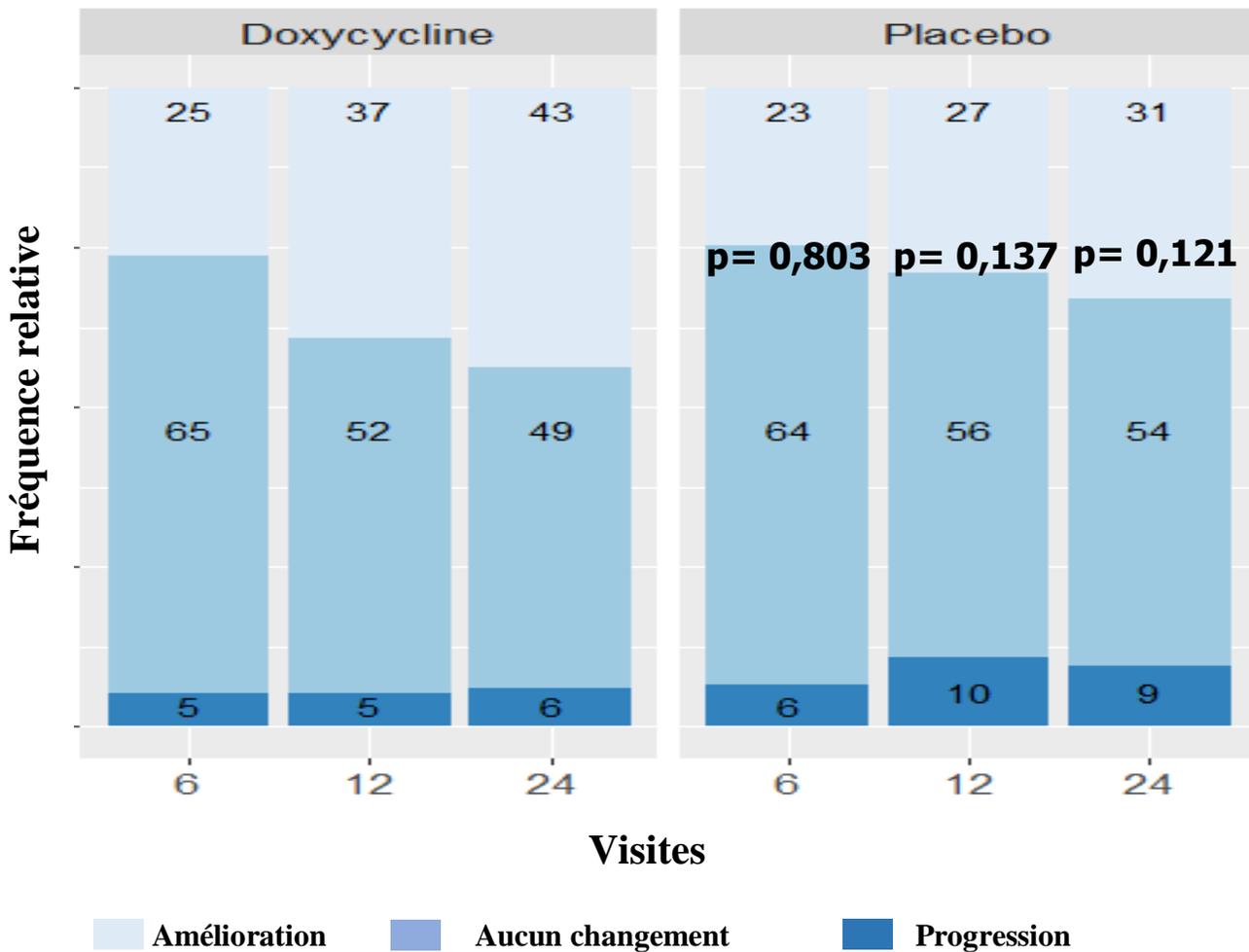


Figure 6 : Variation de la fréquence des stades de LE dans les deux groupes de traitement durant les 24 mois de l'étude chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani

Lors de la visite du 6^e mois de l'étude, 26 % (25/95) des patients dans le groupe de traitement avec la doxycycline ont eu des stades améliorés, contre 25 % (23/93) dans le groupe de traitement avec le placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement ($p=0,803$). Lors de la visite du 24^e mois, 44 % (43/98) des patients dans le groupe de traitement avec la doxycycline ont eu des stades améliorés, contre 33 % (31/94) dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ($p=0,121$).

Tableau III : Variation de la fréquence des participants selon la progression ou l'absence de progression de LE durant les 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement

Groupes de traitement	M6	M12	M24
Doxycycline	n (%)	n (%)	n (%)
Progression	5 (5,3)	5 (5,32)	6 (6,12)
Pas de progression	90 (94,7)	89 (94,68)	92 (93,88)
Placebo	n (%)	n (%)	n (%)
Progression	6 (6,3)	10 (10,4)	9 (9,3)
Pas de progression	90 (93,8)	86 (89,6)	88 (90,7)
valeur de p	<i>0,99</i>	<i>0,2822</i>	<i>0,4348</i>

n = effectif, M6 = Visite à 6 mois après le traitement (l'inclusion), M12 = Visite à 12 mois après le traitement (l'inclusion), M24 = Visite à 24 mois après le traitement (l'inclusion)

Lors de la visite du 6^e mois de l'étude, la progression du LE a été observée chez 5,3 % (5/95) des patients dans le groupe de traitement avec la doxycycline, et 6,3 (6/96) des patients dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ($p=1$). Lors de la visite du 24^e mois, la progression a été observée chez 6,12 (6/98) des patients dans le groupe de traitement avec la doxycycline, et 9,3 (9/97) des patients dans le groupe de traitement avec le placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement ($p=0,4348$).

Tableau IV : Variation de la fréquence des participants selon l'amélioration ou l'absence d'amélioration de LE durant les 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement

Groupes de traitement	M6	M12	M24
Doxycycline	n (%)	n (%)	n (%)
Amélioration	25 (26,3 %)	37 (39,36%)	43 (43,88%)
Pas d'amélioration	70 (73,7 %)	57 (60,64%)	55 (56,12%)
Placebo	n (%)	n (%)	n (%)
Amélioration	24 (25,0%)	28 (29,2%)	34 (35,0%)
Pas d'amélioration	72 (75,0%)	68 (70,8%)	63 (65,0%)
valeur de p	<i>0,8695</i>	<i>0,1690</i>	<i>0,2419</i>

n = effectif, M6 = Visite à 6 mois après le traitement (l'inclusion), M12 = Visite à 12 mois après le traitement (l'inclusion), M24 = Visite à 24 mois après le traitement (l'inclusion)

Lors de la visite du 6^e mois de l'étude, l'amélioration du LE a été observée chez 26,3 % (25/95) des patients dans le groupe de traitement avec la doxycycline, et 25 (24/96) des patients dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement (p=0,8695). Lors de la visite du 24^e mois, l'amélioration du LE a été observée chez 43,88 (43/98) des patients dans le groupe de traitement avec la doxycycline, et 35 (34/97) des patients dans le groupe de traitement avec le placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement (p=0,2419).

5.2.3. Réduction de la circonférence et du volume du LE dans les deux groupes de traitement

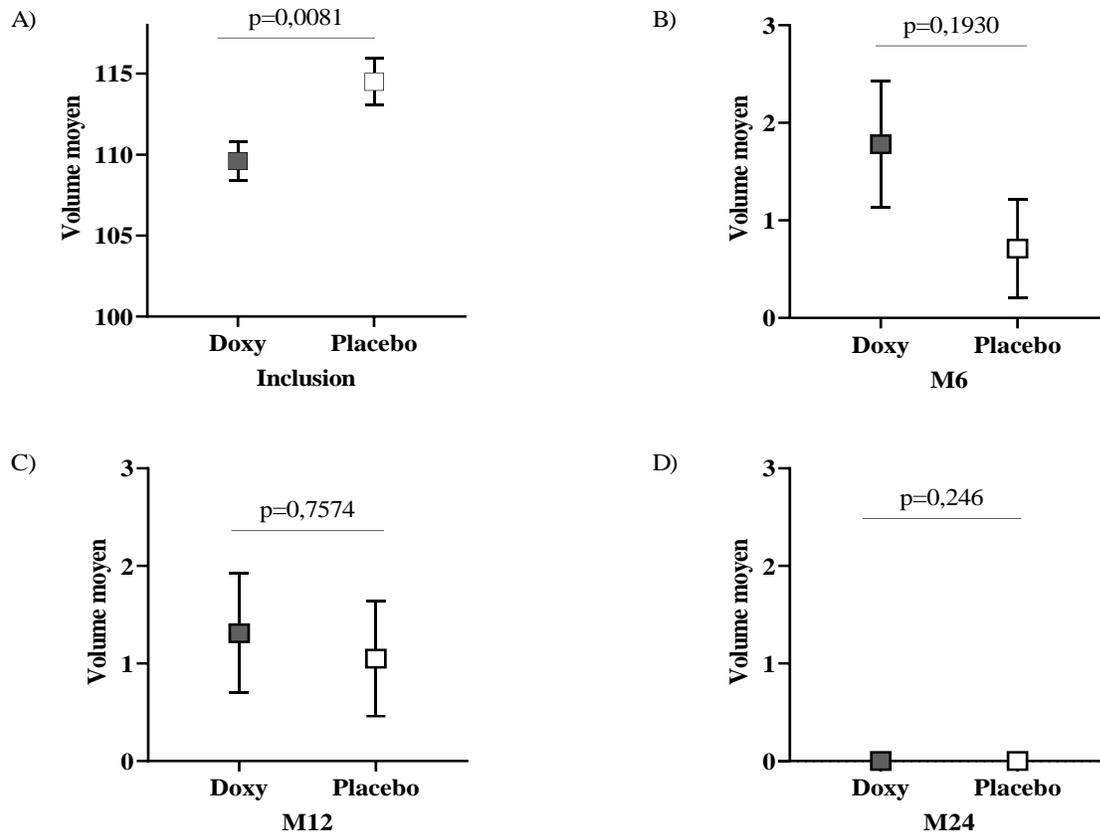


Figure 7 : Variation de la moyenne des mesures de la circonférence des jambes en utilisant le mètre ruban au cours des 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani

Avant le traitement (figure 7A), les moyennes des mesures de la circonférence des jambes en utilisant le mètre Ruban étaient de (109,6 cm \pm 1,43) et de (114,5 cm \pm 1,19) respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes de traitement ($p=0,0081$). Après le traitement (figure 7D), les moyennes ont complètement diminué et étaient de (-1,01 cm \pm 0,54) et de (-1,94 cm \pm 0,59) au 24^e mois respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ($p= 0,2460$).

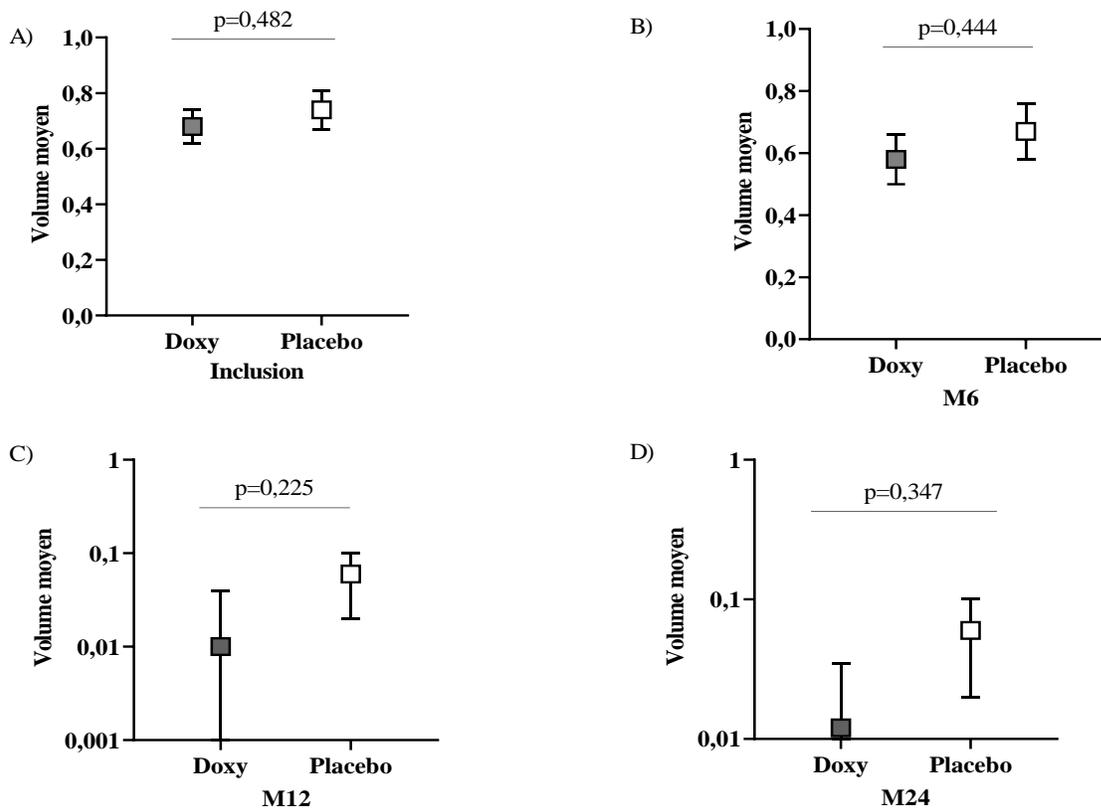


Figure 8 : Variation de la moyenne des mesures du volume des jambes en utilisant l'échographie durant les 24 mois de l'étude selon les deux groupes de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani

Avant le traitement (figure 8A), les moyennes des mesures du volume des jambes en utilisant l'échographie étaient de (0,68 ml ±0,06) et de (0,74 ml ±0,07) respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement (p=0,482). Après le traitement (figure 8D), les moyennes ont complètement diminué et étaient de (0,012 ml ±0,23) et de (0,06 ml ±0,04) au 24^e mois respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre cette diminution observée chez les patients traités avec la doxycycline et ceux traités avec le placebo (p= 0,347).

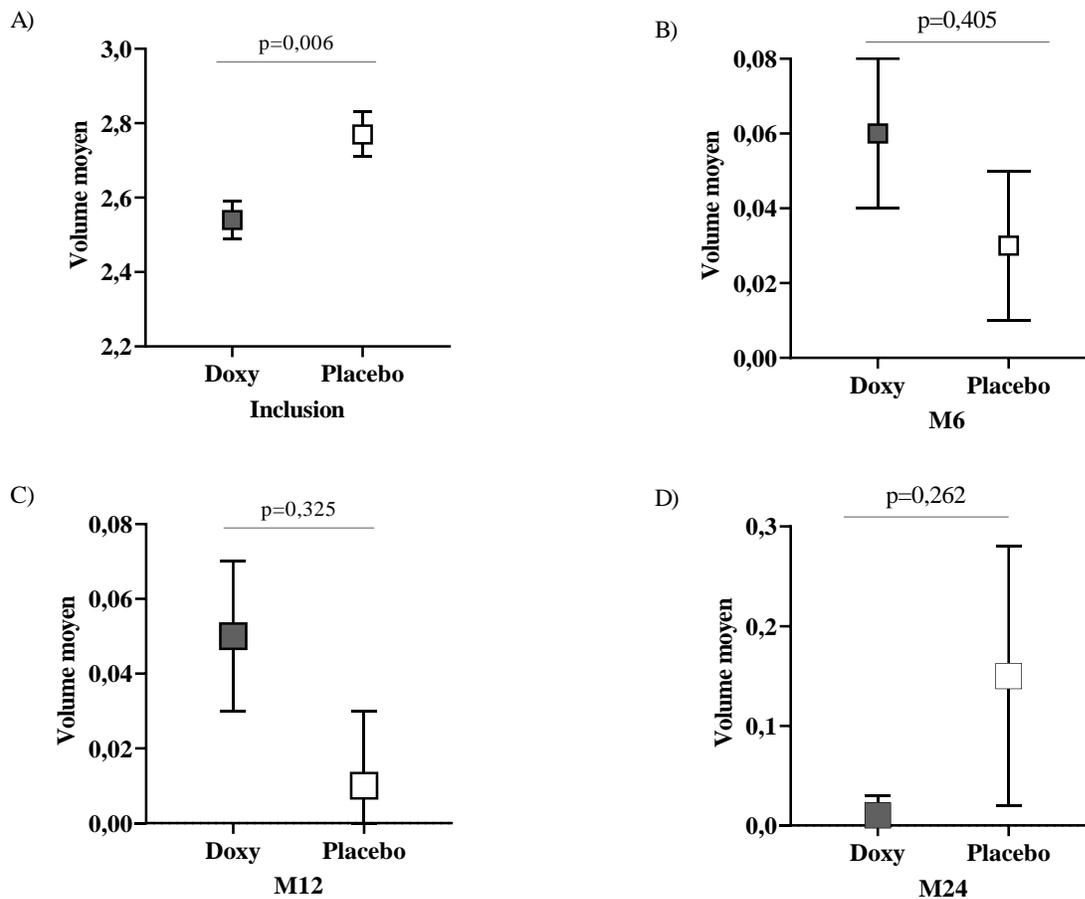


Figure 9 : Variation de la moyenne des mesures du volume des jambes en utilisant le scanner LymphaTech durant les 24 mois de l'étude dans les deux groupes de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani

Avant le traitement (figure 9A), les moyennes des mesures du volume des jambes en utilisant le scanner LymphaTech étaient de (2,54 ml \pm 0,05) et de (2,77 ml \pm 0,06) respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes de traitement ($p=0,006$). Après le traitement (figure 9D), les moyennes ont complètement diminué et étaient de (0,01 ml \pm 0,02), et de (0,15 ml \pm 0,13) au 24^e mois respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ($p= 0,262$).

5.2.4. Evènements indésirables vécus par les patients pendant le traitement

Tableau V : Répartition de la fréquence des évènements indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement dans les deux groupes de traitement chez les personnes affectées dans les DS de Kolondièba et de Kolokani

Evènements indésirables les plus fréquemment rapportés				
Groupe de traitement				
	Doxycycline	Placebo	Total	
	n (%)	n (%)	N (%)	p
Intertrigo	13 (39)	20 (61)	33 (31)	0,096
Céphalées	12 (52)	11 (48)	23 (22)	0,99
Douleur au jambe	6 (55)	5 (45)	11 (10)	0,99
Vomissements	7 (100)	0 (0)	7 (7)	0,013
Frissons/Fièvre	4 (57)	3 (43)	7 (7)	0,99
Blessure à la jambe	4 (57)	3 (43)	7 (7)	0,99
Ulcère				
Lymphadenite	0 (0)	5 (100)	5 (5)	0,023
Dyspepsie	3 (60)	2 (40)	5 (5)	0,99
étourdissements/vertiges	3 (75)	1 (25)	4 (3)	0,619
Nausée	3 (75)	1 (25)	4 (3)	0,619

n= effectif, N= effectif total

Parmi les dix (10) EI les plus fréquemment observés, 31 % (33/106) étaient des intertrigo, suivis des céphalées avec 22 % (23/106). Les EI observés pendant la période de traitement dans les deux groupes de traitement étaient d'intensité modérée. La plupart de ces EI avaient une fréquence comparable entre les deux groupes de traitement. Une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été observée pour les vomissements (100 % pour la doxycycline contre 0 % pour le placebo, p=0,013) et le lymphadenite (0 % pour la doxycycline contre 100 % pour le placebo, p=0,023).

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6. Commentaires et discussion

6.1. Caractéristiques sociodémographiques des patients à l'étude

Le LE a été trouvé principalement chez les personnes d'âge avancé avec un âge moyen de 52 ans $\pm 1,06$. Au Mali, en 2018, au cours d'une étude portant sur les aspects épidémiologiques et cliniques du LE, Gassama M et *al.* avaient trouvé une fréquence élevée du LE chez les tranches d'âge de 31 à 50 ans (40). L'augmentation de la prévalence du LE avec l'âge correspond au fait que les symptômes du LE n'apparaissent souvent que des années, voire des décennies, après qu'un individu ait été infecté pour la première fois et qu'ils ont tendance à s'aggraver avec le temps et avec les crises d'ADLA à répétition (19). Ce résultat peut impacter sur la productivité d'une communauté ou d'un pays, parce que le LE entraînera chez ces personnes une incapacité à travailler ou à conserver un emploi permanent.

Il y avait une nette prédominance féminine avec 87 % des cas (174/200) et le sex-ratio était de 0,14, ce qui concorde avec les observations dans d'autres pays d'endémie à la FL (19,41). En effet, la littérature montre que le LE touche plus les femmes que les hommes, bien que ce constat ne soit pas universel (42). Au Mali en 2020, Dolo et *al.* avaient observé la même tendance avec une prédominance féminine de 84,4 % (286/339) dans les DS de Kolondièba, Bougouni et Kolokani (5). Ouled TA. et *al.* en 2013 au Maroc avaient trouvé une nette prédominance féminine de 75,8 % à propos de 33 cas de LE (40,43). Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par une prédisposition génétique des femmes non démontré par la science à nos jours ou leur plus grande exposition aux vecteurs de la FL par leurs activités quotidiennes dans la cours ou hors de la concession (ménage, rivière, bords du fleuve etc.).

6.2. Réduction de la fréquence des crises ADLA

Cette étude a montré une réduction de la fréquence des crises d'ADLA notée à la fois chez les patients traités avec la doxycycline et chez les patients traités avec le placebo. Les deux groupes de traitement étaient statistiquement comparables à cet égard ($p=0,99$). Lors de la visite du 6^e mois de l'étude, 16 % (16/100) des patients du groupe de traitement avec la doxycycline ont signalé des crises ADLA, contre 23 % (22/97) patients du groupe de traitement avec le placebo. Lors de la visite du 24^e mois de l'étude, seulement 5 % (5/100) et 4 % (4/97) des patients ont signalé des crises ADLA, respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Ces réductions de la fréquence des crises d'ADLA pourraient être attribuées à la formation aux soins et à l'hygiène des membres dispensés à tous les patients durant l'étude et à son application assez régulière par tous les patients. En effet, l'hygiène des membres prévient les infections bactériennes secondaires responsables de la survenue des crises d'ADLA (38). Une étude menée en Ethiopie par Douglass et *al.* à également montré une réduction de la fréquence des crises d'ADLA grâce à l'hygiène des membres (44). En Haïti, David G. et *al.* ont rapporté une réduction rapide de l'incidence des crises d'ADLA lorsque l'accent a été mis sur l'hygiène et les soins de la peau (45). Plusieurs études ont indiqué l'importance des crises d'ADLA dans la gravité du LE entraînant chez les personnes affectées une mauvaise qualité de vie (46,47). Ainsi, la réduction de la fréquence des crises d'ADLA est sans doute l'un des objectifs les plus importants dans le cadre de la prise en charge du LE surtout dans les pays pauvres à faible revenu comme le Mali.

Bien que nos résultats montrent une réduction de la fréquence des crises d'ADLA au cours des deux années de l'étude, nous reconnaissons qu'elle peut être influencée par l'accompagnement des patients avec des kits pour l'hygiène et des formations sur l'auto prise en charge qui ont eu lieu au cours de l'étude. Ces soutiens pourraient être à la base de la régularité des soins locaux par les patients de même que la gratuité des soins lors des crises d'ADLA fournis par les agents de santé locaux et soutenue par l'étude LEDoxy. Une nouvelle étude sur le maintien et la pérennité de l'hygiène des membres par les patients atteints de LE après l'arrêt de l'accompagnement de l'étude serait utile afin de déterminer comment maintenir ces patients d'un milieu rural pauvre dans la pratique régulière de l'hygiène des membres affectés.

6.3. Réduction de la circonférence et du volume du LE dans les deux groupes de traitement

La présente étude a montré une réduction de la circonférence du LE mesuré en utilisant le mètre Ruban notée à la fois chez les patients traités avec la doxycycline et avec le placebo, bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée entre les deux groupes de traitement ($p= 0,2460$). En effet, avant le traitement, les moyennes des mesures de la circonférence des jambes en utilisant le mètre Ruban étaient de (109,6 cm \pm 1,43) et de (114,5 cm \pm 1,19), respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Après le traitement, les moyennes ont complètement diminué et étaient de (-1,01 cm \pm 0,54) et de (-1,94 cm \pm 0,59) au 24^e mois, respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Nos résultats sont comparables aux résultats de Mand et *al.* qui n'ont observé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement concernant la circonférence des jambes mesuré avec le mètre Ruban (25).

Cela peut être dû au fait que la détermination de la circonférence du LE avec le mètre Ruban n'est pas un paramètre fiable pour évaluer l'amélioration du LE, comme suggéré par Dreyer et *al.*, car il montre une variabilité considérable due à des effets transitoires tels que le maintien de la jambe surélevée dans les heures précédant la mesure, ou le cycle hormonal mensuel féminin (38). Elle demande relativement beaucoup de travail et de temps. Les mesures peuvent être également difficiles à normaliser et ne précisent pas de manière adéquate la mesure de la circonférence du LE.

Dans notre étude, la variation du volume du LE durant les 24 mois a été mesurée en utilisant l'échographie et ainsi que le scanner LymphaTech. L'échographie et le scanner LymphaTech ont tous montré une réduction du volume du LE comparable dans les deux groupes de traitement. En effet, avant le traitement (inclusion), les moyennes des mesures du volume des jambes avec l'échographie étaient de (0,68 ml \pm 0,06) et de (0,74 ml \pm 0,07) respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Après le traitement, les moyennes étaient de (0,012 ml \pm 0,23) et de (0,06 ml \pm 0,04) au 24^e mois respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée

entre les deux groupes de traitement ($p= 0,347$). Ces résultats diffèrent de ceux de Mand et *al.* qui ont rapporté une diminution significative de l'épaisseur de la peau chez les patients traités avec la doxycycline, mais aucun chez les patients traités avec le placebo après 24 mois de suivi (25). Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que la mesure des variations du volume avec l'échographie est la méthode la plus difficile à standardiser, car elle nécessite une formation adéquate des examinateurs. De plus, lors de ces mesures, les examinateurs peuvent développer des habitudes leur poussant à faire des mesures répétées correspondant à leur mesure initiale, biaisant ainsi les données (33). Par conséquent, les mesures des variations avec l'échographie étant réalisée par un seul examinateur dans notre étude, nous reconnaissons qu'elles peuvent avoir été biaisées. Une analyse approfondie mettant en œuvre les variations des mesures intra-examinateur serait nécessaire.

Notre étude a également utilisé une nouvelle méthode plus performante qui montre les variations du volume de LE avec de hautes résolutions et une plus grande cohérence dans les données de mesure. Cette nouvelle méthode appelée scanner LymphaTech permet de faire une capture d'image rapide pour mesurer avec précision le volume en temps réel, ce qui constitue une avancée considérable dans l'amélioration des méthodes de mesure du LE chez les patients atteints de FL (33). Au cours de notre étude, le scanner LymphaTech a montré une réduction du volume du LE dans les deux groupes de traitement. Les deux groupes de traitement étaient statistiquement comparables à cet égard ($p= 0,262$). Avant le traitement, les volumes moyens des jambes affectés déterminés en utilisant le scanner LymphaTech étaient de (2,54 ml $\pm 0,05$) et de (2,77 ml $\pm 0,06$) respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Après le traitement, les volumes moyens ont complètement diminué et étaient de (0,01 ml $\pm 0,02$), et de (0,15 ml $\pm 0,13$) au 24^e mois respectivement dans le groupe de traitement avec la doxycycline et dans le groupe de traitement avec le placebo. Une étude menée au Sri Lanka par Channa et *al.* en 2017 sur l'utilisation du scanner LymphaTech suggère que cette technologie devrait être capable de détecter de manière fiable de véritables changements de volume avec un degré de confiance élevé et améliora ainsi l'évaluation et la surveillance au fil du temps du volume du LE des patients affectés en milieu clinique ou sur le terrain (33).

6.4. Les évènements indésirables vécus par les patients pendant le traitement

Parmi les dix EI les plus fréquemment observés, 31 % (33/106) étaient des intertrigo, suivi des maux de tête avec 22 % (23/106). Une différence statistiquement significative entre les deux groupes a été observée pour les vomissements (100 % pour la doxycycline contre 0 % pour le placebo, $p=0,013$) et le lymphadénite (0 % pour la doxycycline contre 100 % pour le placebo, $p=0,023$). La plupart des EI observés pendant la période de traitement étaient d'intensité modérée et avaient une fréquence comparable entre les deux groupes de traitement. Ceux-ci concordent avec ceux de Mand et *al.* qui n'ont rapporté aucun EI grave pendant le traitement (25). Cependant, la posologie du traitement avec la doxycycline chez les patients atteints de LE étant à long terme, ceci pourrait amener une mauvaise observance par les patients mais aussi des possibilités de résistances bactériennes. La doxycycline a aussi parmi ses effets indésirables de pouvoir provoquer une photosensibilité, ce qui peut être gênant dans le cadre du traitement du LE surtout dans des pays très ensoleillés comme le Mali. De plus, la doxycycline est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les enfants de moins de huit (8) ans, ce qui limite davantage son utilisation généralisée (48). L'effet de la doxycycline ajoutée à l'hygiène rapporté dans notre étude n'étant pas supérieur à ceux de l'hygiène seule, il est préférable d'encourager et de standardiser l'utilisation facile et efficace de l'hygiène des membres chez les patients atteints de LE. Pour cela, des formations sur l'auto prise en charge chez les patients affectés dans les zones rurales pauvres, la création des associations de patients affectés de LE pour mieux les encourager à la pratique régulière seraient utiles.

CONCLUSION

7. Conclusion

Les résultats de cette étude suggèrent que l'effet du traitement avec la doxycycline sur la réduction de la fréquence des crises ADLA, sur le changement de stade du LE et sur la réduction du volume du LE n'était pas supérieur à celui observé chez les patients traités avec placebo. Cet essai démontre que la doxycycline ajoutée à l'hygiène n'est pas plus efficace que l'hygiène seule pour améliorer ou arrêter la progression du LE. L'hygiène régulière du membre atteint apparaît comme le principal facteur d'amélioration du LE.

RECOMMANDATIONS

8. Recommandations

Au Programme national d'élimination de la filariose lymphatique

- Fournir à chaque malade atteint de LE un kit d'hygiène de prise en charge composé de médicaments (antibiotiques et antifongiques), du savon, des serviettes etc...
- Former les patients et les membres de la famille sur les techniques de soins individuels contre le LE à domicile tels que le nettoyage régulier, la surélévation, les exercices physiques des membres malades et l'utilisation de chaussures appropriées.

Aux personnes atteintes de LE

- D'adopter le lavage des membres affectés comme geste quotidien ;
- Se faire consulter dans les centres de santé pour bénéficier des soins et conseils appropriés afin de ralentir la progression de la maladie.

Aux Chercheurs

- Mener des recherches sur des nouvelles molécules qui pourront éventuellement être efficaces contre le LE ;
- Chercher des moyens de pérenniser l'utilisation de l'hygiène des membres.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

9. Références bibliographiques

1. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Dec 1;77(6):1009–20.
2. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Aide-mémoire filariose lymphatique. 2014.
3. Douglass J, Graves P, Gordon S. Self-care for management of secondary lymphedema: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Jun 8;10(6):e0004740.
4. Direction Nationale de la Santé. Plan directeur de lutte contre les maladies tropicales négligées 2017-2021. Bamako; 2017.
5. Dolo H, Coulibaly YI, Konipo FN, Coulibaly SY, Doumbia SS, Sangare MB, et al. Lymphedema in three previously *Wuchereria bancrofti*-endemic health districts in Mali after cessation of mass drug administration. *BMC Infect Dis.* 2020 Jan 15;20(1):4–11.
6. Ali O, Kinfé M, Semrau M, Tora A, Tesfaye A, Mengiste A, et al. A qualitative study on the implementation of a holistic care package for control and management of lymphoedema: experience from a pilot intervention in northern Ethiopia. *BMC Health Serv Res.* 2021 Dec 1;21(1):1065.
7. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Plan stratégique pour la lutte contre les maladies tropicales négligées dans la région africaine 2014 – 2020. 2014.
8. Ramaiah KD, Ottesen EA. Progress and impact of 13 years of the global programme to eliminate lymphatic filariasis on reducing the burden of filarial disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(11):e3319.
9. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Cours de formation OMS sur la gestion des MTN au niveau district : guide de l'apprenant. 1995.
10. Brown S, Dayan JH, Coriddi M, Campbell A, Kuonqui K, Shin J, et al. Pharmacological treatment of secondary lymphedema. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 25;13(1):828513.
11. Karam M, Ottesen E. La lutte contre les filarioses lymphatiques. *Médecine Trop.* 2000;60(3):291–6.

12. Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA, Lipner EM, Doumbia SS, Coulibaly SY, et al. A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *N Engl J Med*. 2009 Oct 10;361(15):1448–58.
13. Debrah LB, Phillips RO, Pfarr K, Klarmann-Schulz U, Opoku VS, Nausch N, et al. The efficacy of doxycycline treatment on *mansonella perstans* infection: An open-label, randomized trial in Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(1):84–92.
14. Wyszomolek ME, Długosz E, Wiśniewski M. The immunological role of vascular and lymphatic endothelial cells in filarial infections. *Animals*. 2022 Feb 1;12(4):426.
15. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, Turner JD, Mand S, Hoerauf A. Macrophilicidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9477):2116–21.
16. Debrah AY, Mand S, Specht S, Marfo-Debrekyei Y, Batsa L, Pfarr K, et al. Doxycycline reduces plasma VEGF-C/sVEGFR-3 and improves pathology in lymphatic filariasis. *PLoS Pathog*. 2006;2(9):e92.
17. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Lymphatic filariasis - managing morbidity and preventing disability: An aide-mémoire for national programme managers, Second edition. 2nd ed. 2021. 1–72 p.
18. Stocks ME, Freeman MC, Addiss DG. The effect of hygiene-based lymphedema management in lymphatic filariasis-endemic areas: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Oct 23;9(10):e0004171.
19. Walsh V, Little K, Wiegand R, Rout J, Fox LAM. Evaluating the burden of lymphedema due to lymphatic filariasis in 2005 in Khurda District, Odisha State, India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Aug 22;10(8):e0004917.
20. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Agir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées. 2011.
21. Dany L, Durand K, Dutour A, Barrière G, Monteil J, Rigaud M, et al. Lymphatics and cancer. *Med Sci*. 2005;21(10):1–10.

22. Organisation mondiale de la Santé (OMS). La filariose lymphatique : entomologie pratique, manuel à l'intention des programmes nationaux. 2018. 1–107 p.
23. Aubry P, Gauzène B. Filariose lymphatique actualité 2018. *Medecine Tropicale*. 2018;(2):1–7.
24. Doumbia SS. La co-infection *Wuchereria bancrofti* et *Mansonella perstans* dans l'aire de santé de Sabougou : caractéristiques cliniques et biologiques. Thèse de médecine, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, N°10M314; 2010.
25. Mand S, Debrah Y, Klarmann U, Batsa L, Marfo-debrekeyei Y, Kwarteng A, et al. Doxycycline improves filarial lymphedema independent of active filarial infection. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep 1;55(5):621–30.
26. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med*. 1998;3(2):145–56.
27. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Lymphoedema staff manual. 2001. 1–87 p.
28. Diarra L. Evaluation de la transmission de la filariose lymphatique dans six villages de l'aire de santé de Kolokoba, dans le district sanitaire de Sikasso dix ans après l'arrêt du traitement de masse. Thèse de médecine, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, N°20M82; 2020.
29. Bouchez R. Prise en charge du lymphœdème en ambulatoire. Thèse de médecine, Université du Droit et de la Santé Lille 2; 2013.
30. Rockson SG. Lymphedema. *Vasc Med*. 2001;21(1):77–81.
31. Greene AK, Goss JA. Diagnosis and staging of lymphedema. *Semin Plast Surg*. 2018;32(1):12–6.
32. Depairon M, Tomson D ML. Diagnostic et prise en charge du lymphœdème. *Forum Med Suisse*. 2016;16(4):80–4.
33. Yahathugoda C, Weiler MJ, Rao R, De Silva L, Dixon JB, Weerasooriya M V, et al. Use of a novel portable three-dimensional imaging system to measure limb volume and

- circumference in patients with filarial lymphedema. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Dec 12;97(6):1836–42.
34. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Rapport de situation 2000–2009 et plan stratégique 2010–2020. 2010.
 35. Diarra B. Transmission de la filariose lymphatique dans 3 zones éco-climatiques et le delta intérieur du fleuve Niger au Mali. Thèse de Médecine, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, N°12M182; 2012.
 36. Dorkenoo AM, Sodahlon YK, Bronzan RN, Yakpa K, Sossou E, Ouro-Medeli A, et al. Enquête d'évaluation de la transmission de la filariose lymphatique en milieu scolaire, 3 ans après l'arrêt du traitement de masse à l'albendazole et à l'ivermectine dans les 7 districts endémiques du Togo. *Bull la Soc Pathol Exot.* 2015;108(3):181–7.
 37. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Lutter contre les maladies tropicales négligées pour atteindre les objectifs de développement durable. 2021.
 38. Gillespie SH. Basic lymphoedema management: treatment and prevention of problems associated with lymphatic filariasis. *Int J Infect Dis.* 2004;8(5):3–21.
 39. K. Shenoy VK. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of oral penicillin, diethylcarbamazine or local treatment of the affected limb in preventing acute adenolymphangitis in lymphoedema caused by brugian filariasis. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999 Jun 1;93(4):367–77.
 40. Gassama M, Karabinta Y, Diarra M. Aspects épidémiologiques et cliniques du lymphoedème dans le service de dermatologie du CHU Gabriel Touré (Bamako). *Heal Sci Dis.* 2019;20(1):73–6.
 41. Stephanie AR, David GA, Yao KS. A survey of treatment practices and burden of lymphoedema in Togo. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007 Apr;101(4):391–7.
 42. Gyapong JO, Gyapong M, Adjei S. The epidemiology of acute adenolymphangitis due to lymphatic filariasis in northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg.* 1996 Jun 1;54(6):591–5.
 43. Ouled TAA. Les lymphoedèmes des membres. Thèse de médecine, Université Sidi

Mohammed Ben Abdellah Maroc; 2013.

44. Douglass J, Hailekiros F, Martindale S, Mableson H, Seife F, Bishaw T, et al. Addition of lymphatic stimulating self-care practices reduces acute attacks among people affected by moderate and severe lower-limb lymphedema in Ethiopia, a cluster randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2020 Dec 1;9(12):1–17.
45. Addiss DG, Louis-Charles J, Roberts J, LeConte F, Wendt JM, Milord MD, et al. Feasibility and effectiveness of basic lymphedema management in Leogane, Haiti, an area endemic for bancroftian filariasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Apr;4(4):e668.
46. Dreyer G, Medeiros Z, Netto MJ, Leal NC, De Castro LG, Piessens WF. Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: Differentiation of two syndromes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93(4):413–7.
47. Babu B V., Nayak AN, Dhal K. Epidemiology of episodic adenolymphangitis: A longitudinal prospective surveillance among a rural community endemic for bancroftian filariasis in coastal Orissa, India. *BMC Public Health*. 2005 May 19;5(1):5–50.
48. Abegunde AT, Ahuja RM, Okafor NJ. Doxycycline plus ivermectin versus ivermectin alone for treatment of patients with onchocerciasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 15;16(1):CD011146.

ANNEXES

10. Annexes

Fiche signalétique (Français)

Nom : THERA

Prénom : Sékou Oumarou

Titre de la thèse : Essai clinique randomisé en double aveugle visant à comparer l'efficacité de la doxycycline à celle du placebo dans l'amélioration du lymphœdème au Mali, en 2018

Année de soutenance : 2021-2022.

Nationalité : Malienne

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie au Mali

Secteur d'intérêt : Santé Publique-Epidémiologie et Biostatistique

Email : sthera515@gmail.com / sekouthera@icermali.org

Tel : +223 74 04 72 78

Résumé

Après l'interruption de la transmission de la Filariose lymphatique grâce au traitement de masse, les personnes déjà infectées se retrouvent avec des complications, notamment le lymphœdème (LE). Actuellement, cela est géré par des mesures d'hygiène locales. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la doxycycline dans la prise en charge du LE. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé en double aveugle sur une période de 24 mois, conduite dans les districts sanitaires de Kolondièba et de Kolokani. Au total, 200 participants ont été assignés au hasard pour recevoir soit la doxycycline, soit le placebo. L'hygiène des membres était commune pour les deux groupes de traitement. Les méthodes d'évaluation reposaient sur la fréquence des crises adénolymphangites aiguës (ADLA) et le volume du LE. Au 24^e mois de l'étude, les deux groupes de traitement ont rapporté des réductions de la fréquence des crises d'ADLA et du volume du LE. Les deux groupes étaient statistiquement comparable à cet égard ($p=0,99$). Cet essai démontre que la doxycycline ajoutée à l'hygiène n'est pas plus efficace que l'hygiène seule pour améliorer ou arrêter la progression du LE. L'hygiène régulière du membre atteint apparaît comme le principal facteur d'amélioration du LE.

Mots clés : Filariose lymphatique, lymphœdème, Doxycycline, Kolondièba, Kolokani et Mali

Fiche signalétique (English)

Last name : THERA

First Name : Sékou Oumarou

Thesis Title : Randomized double-blind clinical trial to compare the efficacy of doxycycline to placebo in the improvement of lymphedema in Mali, 2018

Year of defense : 2021-2022.

Nationality : Malian

Place of deposit : Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology of Mali

Focus area : Public Health-Epidemiology and Biostatistics

Mail : sthera515@gmail.com / sekouthera@icermali.org

Cell : +223 74 04 72 78

Abstract

After the interruption of the transmission of Lymphatic Filariasis by mass treatment, those already infected are left with complications, including lymphedema (LE). Currently, this is managed by local hygiene measures. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of doxycycline in the management of LE. It was a double-blind, randomized clinical trial conducted over a 24-month period in the health districts of Kolondièba and Kolokani. A total of 200 participants were randomly assigned to receive either doxycycline or placebo. Limb hygiene was common for both treatment groups. Assessment methods were based on the frequency of acute adenolymphangitis attacks (AALs) and LE volume. At month 24 of the study, both treatment groups reported reductions in ADLA seizure frequency and LE volume. The two groups were statistically comparable in this regard ($p=0.99$). This trial demonstrates that doxycycline added to hygiene is no more effective than hygiene alone in improving or stopping LE progression. Regular hygiene of the affected limb appears to be the main factor in improving LE.

Key words : Lymphatic filariasis, lymphedema, Doxycycline, Kolondièba, Kolokani and Mali

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieure des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre la loi de l'humanité. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !